

Neurobiología del estrés temprano



Respuesta del estrés durante la programación
de la vida temprana



Gabriela Beatriz Acosta, Jorge Manzanares Robles

Gabriela Beatriz Acosta, Jorge Manzanares Robles

Neurobiología del estrés temprano

Respuesta del estrés
durante la programación
de la vida temprana



Editorial Sciens
BUENOS AIRES

PRIMERA EDICIÓN
SEPTIEMBRE DE 2020

Queda hecho el depósito
que establece la Ley 11.723

ISBN 978-987-3973-28-4

© 2020, Editorial Sciens S.R.L. ®
Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar
info@sciens.com.ar

No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

ndice

Autores	6
Pr logo	9
Descripci n de la obra	10
Cap tulo 1 - La restricci n de crecimiento fetal	13
Estepan a E. Pe aloza, Bernardo J. Krause	
Cap tulo 2 - El ejercicio f sico durante el embarazo como modulador positivo del metabolismo fetal	41
Cristiane Matt , Caroline Peres Klein, Pauline Maciel August y R gis Mateus Hozer	
Cap tulo 3 - Estr s neonatal y p nico	63
Alana Tercino Frias, Helo sa Helena Vilela-Costa	
Cap tulo 4 - Impacto de la nutrici n materna sobre el desarrollo fetal	75
Diana Catalina Castro-Rodr guez, Elena Zambrano	
Cap tulo 5 - Estr s temprano y sus consecuencias en la vida adulta	89
Mar a S. Garc a-Guti rrez, Francisco Navarrete, Ani Gasparyan, Amaya Austrich Olivares, Jorge Man- zanares	
Cap tulo 6 - Consecuencias a largo plazo de la exposici n al estr s en la vida temprana: mecanismos end crinos, neuroqu micos y epigen ticos	107
Gabriela Beatriz Acosta	
Cap tulo 7 - Consumo materno de una dieta alta en calor as y su implicaci n en el metabolismo hep tico de la descendencia	131
Adriana Souza Torsoni, Lais Ang lica Simino	

Directora

Gabriela Beatriz Acosta

Licenciada en Ciencias Biológicas. Doctora en Farmacología, Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

Investigadora del Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (INCYT), CONICET- Fundación INECO-Universidad Favaloro. Buenos Aires. Argentina.

Neuropsicofarmacología.

Codirector

Jorge Manzanares Robles

Licenciado en Farmacia y Doctor en Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense, Madrid, España.

Catedrático en Farmacología y Decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Miguel Hernández, Consejo Superior de Investigaciones Científicas. San Juan de Alicante, España.

Neuropsicofarmacología.

Autores

Diana Catalina Castro-Rodríguez

CONACYT-Catedras, Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México.

Ani Gasparyan

Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Avda. de Ramón y Cajal s/n, San Juan de Alicante, 03550 Alicante, España.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), Red de Trastornos Adictivos, Instituto de Salud Carlos III, MICINN and FEDER, Madrid, España.

Bernardo Krause Leyton

Bioquímico de la Universidad de Chile. Doctor en Ciencias Biológicas.

Académico del Instituto de Ciencias de la Salud de la Universidad de O'Higgins.

Investigador Principal del Centro de Investigación del Abuso y la Adversidad Temprana de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

María S. García-Gutiérrez

Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Avda. de Ramón y Cajal s/n, San

Juan de Alicante, 03550 Alicante, España.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), Red de Trastornos Adictivos, Instituto de Salud Carlos III, MICINN and FEDER, Madrid, España.

Pauline Maciel August

Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas: Bioquímica, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Régis Mateus Hozer

Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas: Bioquímica, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Cristiane Matt

Licenciada en Farmacia, Maestría en Bioquímica y Doctora en Bioquímica por la Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Brasil.

Profesora Asociada en el Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciencias Básicas de la Salud, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Departamento de Bioquímica, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas: Bioquímica, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Programa de Posgrado en Ciencias Biológicas: Fisiología, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Francisco Navarrete

Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Avda. de Ramón y Cajal s/n, San Juan de Alicante, 03550 Alicante, España.

Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS), Red de Trastornos Adictivos, Instituto de Salud Carlos III, MICINN and FEDER, Madrid, España.

Amaya Austrich Olivares

Instituto de Neurociencias, Universidad Miguel Hernández-CSIC, Avda. de Ramón y Cajal s/n, San Juan de Alicante, 03550 Alicante, España.

Estefanía E. Peñaloza

Departamento de Neonatología, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Caroline Peres Klein

Departamento de Bioquímica, Universidad Federal de Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

Lais Angélica Simino

Laboratorio de Trastornos Metabólicos.

Facultad de Ciencias Aplicadas.

Universidad de Campinas, Brasil.

Adriana Souza-Torsoni

Licenciada en Ciencias Biológicas y Maestría en Bioquímica en la Universidad Estatal de Campinas, UNICAMP, Brasil. Doctora en Medicina Clínica de la UNICAMP, Brasil. Profesora de la Facultad de Ciencias Aplicadas de la Universidad Estatal de Campinas, Brasil. Investigadora del Centro de Investigación de Obesidad y Comorbilidades (OCRC-UNICAMP) y miembro del Laboratorio de Trastornos del Metabolismo de la UNICAMP, Brasil.

Heloisa Helena Vilela Costa

Licenciada en Farmacia, Maestría en Ciencias Fisiológicas de la Universidad Federal de Alfenas, Brasil.

Doctora en Farmacología de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de São Paulo, Brasil. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil Neuropsicofarmacología.

Alana Tercino Frias

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

Elena Zambrano

Licenciada en Química Farmacéutica. Maestría en Ciencias Biológicas. Doctora en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

Investigadora en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México. Profesora Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Forma parte del Sistema Nacional de Investigadores.

Pr logo

Numerosos resultados obtenidos en los últimos años apoyan que el estrés en etapas tempranas del desarrollo puede inducir cambios disfuncionales y modificar la vulnerabilidad a padecer una variedad de enfermedades en la edad adulta. El estrés es una respuesta adaptativa a las demandas del medio ambiente y por lo tanto, es esencial para la supervivencia. Las experiencias estresantes durante la gestación o en la niñez pueden conducir a una mayor susceptibilidad a desarrollar trastornos mentales. Las experiencias pre y posnatales producen un marcado y duradero efecto en la salud mental. El período postnatal temprano y el vínculo entre madre e hijo parecen particularmente importantes en el desarrollo y la configuración de la respuesta normal al estrés y el comportamiento emocional. Las modificaciones epigenéticas constituyen reguladores críticos de los cambios persistentes en la expresión génica y se pueden relacionar con trastornos del comportamiento. Sin embargo, no se conocen los mecanismos responsables de los efectos a largo plazo del estrés ambiental en las primeras etapas de la vida. Es probable que se modifique la funcionalidad de las vías de señalización intracelular y se produzcan alteraciones en la expresión génica de dianas estrechamente relacionadas con la homeostasia de la regulación emocional. Los cambios en la actividad neuroquímica inducidos por los efectos persistentes de la separación y el estrés en las primeras etapas de la vida aún no se han aclarado por completo. Los capítulos de este volumen documentan diversos aspectos del estrés temprano en modelos animales y humanos, y algunos de los efectos que causan en la edad juvenil y adulta.

Dra. Gabriela Beatriz Acosta
Dr. Jorge Manzanares Robles

Descripción de la obra

Capítulo 1. La restricción de crecimiento fetal

La salud materna y el ambiente en el que se desarrolla la gestación, son cruciales tanto para la supervivencia del recién nacido como para su posterior desarrollo y salud. En este contexto, un crecimiento fetal disminuido es una de las principales consecuencias del estrés sobre la madre y el feto. En la actualidad se dispone de métodos de seguimiento y evaluación del bienestar fetal que ayudan al diagnóstico de anomalías en el desarrollo. Sin embargo, se necesitan tratamientos efectivos y validados que mejoren la calidad del embarazo o de uso preventivo.

Capítulo 2. El ejercicio físico durante el embarazo como modulador positivo del metabolismo fetal

El ejercicio físico durante el embarazo aporta beneficios a la madre y al feto. Sin embargo, el tipo de ejercicio elegido, la frecuencia de realización y la intensidad de la actividad física son elecciones concluyentes para garantizar la obtención de los resultados deseados. Los beneficios de la progenie involucran a todo el organismo, y en este capítulo discutiremos con más detalle los efectos del ejercicio materno sobre el metabolismo cerebral, muscular y adiposo, en humanos y animales.

Capítulo 3. Estrés neonatal y pánico

La etiología del trastorno de pánico (TP) no se comprende completamente y la experiencia de la adversidad en una etapa temprana de la vida ha sido uno de los factores más relevantes para aumentar la susceptibilidad al desarrollo de TP. En este capítulo, se abordarán las limitaciones metodológicas de los experimentos en humanos y animales, los protocolos de estrés temprano utilizados en los estudios preclínicos y los resultados disponibles en la literatura sobre las respuestas relacionadas con el ataque de pánico.

Capítulo 4. Impacto de la nutrición materna sobre el desarrollo fetal

El adecuado estado nutricional en el embarazo es determinante para cubrir las necesidades nutricionales durante la lactancia. De esta manera, la obesidad en mujeres en edad reproductiva tiene el potencial de dar lugar a un ciclo intergeneracional de alteraciones metabólicas y reproductivas, ya que los descendientes de madres obesas tienen el riesgo de ser obesos durante sus años reproductivos, perpetuando así el ciclo y los efectos de la programación. Actualmente existen más detalles sobre los mecanismos por los cuales se lleva este tipo de programación, estudios epidemiológicos e investigaciones con animales de experimentación que han demostrado que la nutrición y el metabolismo maternos, están estrechamente relacionados con el desarrollo de su descendencia.

Capítulo 5. Estrés temprano y sus consecuencias en la vida adulta

La exposición a eventos traumáticos durante la infancia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos, principalmente trastornos de ansiedad y depresión, y problemas relacionados con el consumo de alcohol durante la adolescencia y en la edad adulta. Son pocos los estudios que se han centrado en analizar qué alteraciones neurobiológicas subyacen a esta mayor vulnerabilidad, y menos los que se han centrado en la etapa adolescente. En este sentido, los modelos animales de separación materna (SM) constituyen una valiosa herramienta para estudiar y caracterizar las consecuencias a corto y largo plazo de los eventos traumáticos tempranos, así como los mecanismos neurobiológicos implicados.

Capítulo 6. Consecuencias a largo plazo de la exposición al estrés en la vida temprana: mecanismos endocrinos, neuroquímicos y epigenéticos

El estrés es una respuesta adaptativa a las demandas del medio ambiente y, por lo tanto, es esencial para la supervivencia. Se ha demostrado que la exposición al estrés durante los primeros años de vida tiene profundos efectos sobre el crecimiento y el desarrollo de un individuo adulto. Datos bibliográficos demuestran que las experiencias estresantes durante la gestación o en la vida temprana pueden conducir a una mayor susceptibilidad a los trastornos mentales.

Este capítulo revisa los datos de estudios experimentales destinados a investigar los mecanismos hormonales, funcionales, moleculares y epigenéticos involucrados en la respuesta al estrés durante la programación de la vida temprana.

Capítulo 7. Consumo materno de una dieta alta en calorías y su implicación en el metabolismo hepático de la descendencia

La relación entre los cambios metabólicos maternos y las consecuencias sobre el metabolismo energético de la descendencia, condición conocida como programación metabólica, está muy bien descrita en la literatura y se relaciona con la autoperpetuación de la obesidad. Aunque aún no se han dilucidado los mecanismos implicados en el desarrollo de la resistencia selectiva a la insulina, se sugiere que puede existir una estrecha relación entre este fenómeno y la alteración de los mecanismos epigenéticos afectados con la programación metabólica fetal. Este capítulo tiene como objetivo explorar los alcances del consumo materno de una dieta alta en calorías durante periodos críticos del desarrollo, como el embarazo y la lactancia, y algunos de los mecanismos involucrados en el resultado del fenotipo de la descendencia.

La restricción de crecimiento fetal

Estefanía E. Peñaloza, Bernardo J. Krause

Resumen

La salud materna, y ambiente en el que se desarrolla la gestación, son cruciales tanto para la supervivencia del recién nacido como para su posterior desarrollo y salud. En este contexto, un crecimiento fetal disminuido es una de las principales consecuencias del estrés sobre la madre y el feto. En la actualidad se dispone de métodos de seguimiento y evaluación de bienestar fetal que ayudan al diagnóstico de anomalías en el desarrollo y permiten decidir el mejor momento de interrupción del embarazo de ser necesario, sin embargo, no se dispone tratamientos efectivos y validados que mejoren la calidad del embarazo o de uso preventivo. El presente capítulo revisa los mecanismos generales que conducen a un crecimiento intrauterino disminuido y las respuestas que se activan a nivel vascular como consecuencia de éste. Adicionalmente, se revisa la evidencia en favor de potenciales intervenciones para contrarrestar los efectos inmediatos y a largo plazo de un crecimiento fetal alterado.

La importancia del ambiente prenatal en el desarrollo

Desde la concepción, las condiciones de la salud materna se vuelven cruciales para el desarrollo exitoso del embrión, desde su implantación, hasta su posterior desarrollo, nacimiento y salud postnatal. Estudios a partir de 1950 evaluaron el efecto del ambiente gestacional, y como éste incide en el desarrollo, determinando en primera instancia el efecto de la temperatura (1), la presión (2), y los niveles de oxígeno (83) en el desarrollo del feto y su nacimiento. A través de los años se ha determinado que el inicio y término del desarrollo gestacional son los estadios de mayor riesgo. Durante las dos primeras semanas posterior a la fecunda-

ción, alteraciones del ambiente del feto y la madre pueden interferir en la segmentación del cigoto y/o en la implantación del blastocisto, produciendo la muerte precoz o aborto espontáneo. Esto generalmente se relaciona con diversas causas, desde una exposición temprana a algún efecto teratogénico, hasta la violencia física sobre la madre. Por otra parte, los 28 primeros días posterior al nacimiento (el período neonatal), son el momento de mayor vulnerabilidad para la supervivencia. Dentro del primer mes de vida, la tasa de mortalidad global promedio es de 18 por cada 1000 nacidos vivos (2017), concentrándose el mayor porcentaje de defunciones dentro de la primera semana de vida.

A medida que pasan los años, las tasas de mortalidad perinatal e infantil han dis-

minuido considerablemente gracias a la disponibilidad de atención médica temprana, a un mayor recurso de dispositivos médicos de intervención y al desarrollo cultural. Entre el año 1990 y el 2000 la tasa de muerte neonatal disminuyó un 1,8 %, y desde el año 2000 al 2017 en un 3,1 %, si bien esto constituye un avance, esta condición sigue siendo un problema de salud pública considerando que la tasa de mortalidad perinatal disminuyen en menor medida que la tasa de mortalidad en niños sobre 1 año, la cual ha disminuido un 63 % desde 1990 (4). Las principales causas de mortalidad neonatal según la OMS al 2015 en orden creciente son: malformaciones congénitas, sepsis e infecciones (predominantemente en países de menor desarrollo), asfixia o trauma durante el parto, prematuridad y bajo peso al nacer (5, 6). Si bien, el bajo peso del recién nacido se asocia a un alto porcentaje de muertes, no se considera una causa directa, si no un factor de las complicaciones derivadas de esta condición, generalmente relacionadas a la prematuridad y a las complicaciones involucradas en el parto. Aun así, la OMS ha concluido que las condiciones nutricionales de la madre son determinantes sobre el peso al nacer, y sobre la salud neonatal incidiendo en la frecuencia y gravedad de estas dificultades (6).

El efecto del ambiente sobre estas manifestaciones se hace claramente evidente al observar la distribución y frecuencia del bajo peso al nacer en el mundo. Globalmente, alrededor del 15 % de los nacidos vivos pesan menos de 2500 gramos, sin embargo, esta proporción oscila entre un 6 % en el caso de los países desarrollados y en más de un 30 % en países de bajo desarrollo. La concentración de estos casos en estas poblaciones no está ligada exclusivamente a la disponibilidad de condiciones médicas, si no a un

ambiente de desarrollo hostil, que carece en muchos casos de recursos básicos. Por otra parte, aunque la tasa de bebés prematuros y recién nacidos de bajo peso es menor a la incidencia de otras patologías hospitalarias, representando solo a un 10 % de los nacidos vivos. Estudios en Europa y Norteamérica muestran que, entre un 30 a 50 % de los gastos médicos anuales por hospitalización corresponden a recién nacidos prematuros y/o de bajo peso (7-9).

Efectos del desarrollo sobre la salud en la vida adulta

Actualmente, la investigación clínica se ha centrado en las principales causas de mortalidad y morbilidad perinatales; y en el ambiente y desarrollo embrionario-fetal como determinante de la salud/enfermedad de forma temprana y a largo plazo, en estrecha relación con la salud materna. Se ha demostrado que factores maternos, como el desplazamiento etario de la primera concepción a edades mayores (10-12) y la malnutrición (obesidad pregestacional, desnutrición) (13, 14) determinan un mayor riesgo obstétrico. Las condiciones que afectan el crecimiento fetal, como la restricción del crecimiento intrauterino, el bajo peso al nacer y el parto prematuro presentan una mayor prevalencia en las poblaciones de mujeres con un alto riesgo obstétrico (11, 12). En efecto, mujeres menores de 20 y mayores de 30 años presentan una probabilidad 1,3 a 2,8 veces mayor de parto prematuro comparado con embarazadas entre 20 y 29 años (15). Asimismo, en primíparas sobre los 35 años, la prevalencia de recién nacidos con bajo peso al nacer es casi dos veces mayor (16). Por otra parte, la obesidad desde etapas tempranas de la gestación se asocia a un mayor riesgo de hipertensión y preeclampsia en la

embarazada, factores que inciden negativamente sobre el crecimiento fetal. Asimismo la obesidad materna se asocia al parto prematuro, y bajo peso al nacer en hijos de mujeres obesas con una inadecuada ganancia de peso durante la gestación (13, 14).

Estas, entre otras condiciones propias de la madre, pueden afectar directamente la salud de la progenie a corto o largo plazo.

En efecto, la salud materna, y el ambiente en el que se desarrolla la gestación, son cruciales tanto para la supervivencia del recién nacido como para su posterior desarrollo y salud. En la actualidad, se dispone de métodos de seguimiento y evaluación de bienestar fetal que ayudan al diagnóstico de anomalías en el desarrollo y permiten decidir el mejor momento de interrupción, de ser necesario, del embarazo. Sin embargo, no se dispone de tratamientos efectivos y validados que mejoren la calidad del embarazo o de uso preventivo. Dentro de las condiciones intrauterinas desfavorables, se ha demostrado que la restricción de crecimiento fetal (RCF) no solo aumenta la posibilidad de ser prematuro, sino que también aumenta en un factor de 10 las morbilidades en el recién nacido. Por otra parte, a mediano plazo se observa un mayor riesgo de parálisis cerebral, convulsiones y alteraciones de neurodesarrollo (17, 18). A largo plazo los individuos nacidos con RCF presentan un aumento en el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas cardiometabólicas (19-22), con un remodelado cardiovascular subclínico, incluso hasta la preadolescencia (23-26). Todos estos factores representan un importante costo a nivel de salud pública (27, 28).

Restricción de crecimiento fetal (RCF)

Los estudios de Becker y Osmond mostraron una correlación entre el menor peso al

nacimiento con la incidencia de enfermedades cardio-metabólicas. A través de los años, aumentaron las evidencias de diferenciación sobre el peso y talla al nacimiento de los efectos propios de una alteración en la tasa de crecimiento (29-31). La inicialmente llamada restricción del crecimiento intrauterino (IUGR) o restricción de crecimiento fetal (RCF), fue definida como una disminución en la tasa de crecimiento intrauterino para un feto de determinada raza y género (29), diferenciando esta condición de un feto pequeño para la edad gestacional (PEG). En la clínica, el diagnóstico de la RCF ha sido ampliamente discutido, considerando diferentes parámetros perinatales, siendo el más utilizado un peso menor al percentil 10 de la curva de crecimiento de acuerdo con la edad gestacional. Respecto a las curvas de crecimiento de una determinada población, teniendo en cuenta las diferencias entre territorio, altitud, raza y talla natal, este diagnóstico no permite diferenciar un recién nacido PEG de uno con RCF.

Debido a esto, y a un número creciente de evidencias sobre los factores que afectan el crecimiento fetal, durante los últimos años ha tratado de mejorarse la definición de RCF, considerando la influencia del estado de salud maternal, el crecimiento y otros factores relacionados al tamaño fetal (32, 33). Un estudio prospectivo determinó la contribución de los parámetros diagnósticos que se consideran al momento de evaluar los recién nacidos, llegando a la conclusión que la definición por consenso para RCF ser “todo recién nacido que posea 3 de los siguientes parámetros; peso al nacimiento menor al percentil 10, circunferencia de cabeza menor al percentil 10, talla menor al percentil 10, diagnóstico de restricción de

crecimiento (mayor resistencia arterial uterina en Doppler, oligohidramnios u otro) e historia de la madre (hipertensión o preeclampsia)” (34).

La RCF es descrita como un síndrome de etiologías multifactoriales, que puede relacionarse a causas genéticas, anomalías del desarrollo o efectos ambientales. El desarrollo del RCF durante el embarazo se ha asociado a factores que involucran a la madre, feto y placenta. Dentro de las condiciones asociadas a la madre se encuentran: la nutrición inadecuada-malnutrición (desnutrición u obesidad) tabaquismo, estrés, edad (embarazo adolescente), hipertensión, infecciones, embarazo múltiple, vivir en altura durante la gestación y disfunción vascular (35, 36). Por otra parte, las causas propias del feto que pueden contribuir al desarrollo del RCF, son: prematuridad, malformaciones, gestación múltiple, infecciones perinatales y aneuploidías. Las etiologías placentarias, son las malformaciones de la placenta, como: arteria umbilical nica, inserción velamentosa del cordón, placenta circunvalada, tumores, entre otras. Sin contar las etiologías relacionadas a la carga genética y el desarrollo de malformaciones congénitas, la mayoría de los casos del RCF se traducen en una disfunción placentaria (DP) que predisponen al daño vascular y endotelial fetal. En humanos la mayoría de los casos del RCF son determinadas como idiopáticas, caracterizada por una disfunción placentaria primaria (37, 38).

La placenta y el desarrollo fetal

El medio ambiente intrauterino está compuesto por el embrión, el amnios, el líquido amniótico, el saco vitelino, el cordón y la placenta. Si bien, cada una de estas estructuras son cruciales para el desarrollo, siendo

la placenta el principal órgano que comunica a la madre con el feto. Durante la gestación el intercambio de nutrientes, metabolitos y gases entre la madre y el feto tiene lugar en la placenta. Adicionalmente, la placenta genera múltiples factores neuroendocrinos los cuales están involucrados en su reactividad vascular y con el crecimiento fetal (39-41). En este contexto las propiedades tanto intrínsecas de la placenta son el tamaño, ultraestructura, superficie de intercambio, la vascularización, la abundancia de transportadores, y la síntesis de hormonas; las extrínsecas: nutrición materna, flujo sanguíneo uterino, son determinantes en su función, ya que de estas dependerá la eficiencia del transporte, al flujo, la vascularización y el gasto cardíaco del feto (42, 43).

La placenta se origina 6 a 7 días post-fertilización, momento en el que el trofoblasto establece contacto con el epitelio uterino. Esta interacción, origina el proceso de invasión del trofoblasto, la cual induce un remodelamiento de las arterias uterinas (44). Las cavidades formadas por el sincitiotrofoblasto denominadas “lagunas” son invadidas por sangre materna, y las vellosidades primarias son invadidas por el mesénquima embrionario formando la red vascular placentaria. Posteriormente las vellosidades secundarias, conformadas por trofoblasto y red vascular en formación, se establece la red capilar donde finalmente ocurre el intercambio de nutrientes materno-fetal (44, 45). La sangre materna y fetal quedan completamente separadas por el sincitiotrofoblasto y el endotelio vascular placentario. A medida que avanza la gestación, la placenta presenta un ajuste constante entre el flujo sanguíneo del lado materno y del fetal de la placenta (46). Este ajuste en el flujo placentario representa el requerimiento biológico para un adecuado crecimiento del feto (42, 43).

Los principales moduladores de la vasomoción feto-placentario son los vasoconstrictores; endotelina-1 (ET-1), 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), O₂, tromboxano A₂, y los vasodilatadores; óxido nítrico (NO), péptido natriurético atrial (ANP), péptido relacionado con el gen de calcitonina (cGRP) y prostaciclina (PGI₂) (39, 40, 47-51). Por otra parte, la respuesta a agentes vasoactivos como acetilcolina, angiotensina II, bradicinina y catecolaminas es prácticamente nula o incluso opuesta a la observada comúnmente en otros lechos vasculares (47, 50, 52). Debido a la ausencia de innervación en la placenta (39, 47, 50), mecanismos endocrinos y locales cumplen un papel determinante en la regulación de la reactividad vascular, siendo el endotelio uno de los principales moduladores a este nivel.

Mecanismos de disfunción placentaria

La placenta es el órgano de comunicación materno-fetal, siendo la responsable del intercambio de nutrientes necesarios para el crecimiento del feto, y por lo tanto determinante de su peso al nacer (53). La placenta es el principal órgano encargado de censar las señales del ambiente materno, que son a su vez reportadas al feto a través de la liberación de factores de crecimiento y disponibilidad de nutrientes (54). Entre los más importantes estímulos de desarrollo placentario y fetal están los niveles de oxígeno, que son dinámicamente regulados a través de la gestación. En una primera etapa, los limitados niveles de oxígeno promueven la proliferación del trofoblasto, sin embargo, la persistencia en un ambiente hipóxico perjudica la invasión del trofoblasto y la transformación de las arterias espirales uterinas liderando a una disfunción vascular en la placenta, que induce daño en el crecimiento fetal (55). En

la RCF se ha descrito una alteración en la remodelación de las arterias espirales uterinas maternas, seguido a la implantación, las que presentan un menor diámetro y una capa muscular lisa que tiene la capacidad de responder a estímulos vasoconstrictores. Esta falta de adaptación provoca una hipoperfusión e isquemias focales placentarias durante la segunda mitad de la gestación (36). Además, esta hipoperfusión limita el transporte de nutrientes necesarios para el desarrollo y crecimiento del feto.

Debido a que el feto no produce glucosa endógena, la placenta es una fuente fundamental de suministro de energía para el metabolismo fetal (56). Los niveles de glucosa materno-fetal son regulados principalmente por la insulina. Generalmente durante el último trimestre de embarazo, la madre desarrolla una resistencia a la insulina que permite generar un gradiente del sustrato entre la madre y el feto, facilitando la disponibilidad para el feto en su crecimiento acelerado. El transporte de glucosa a través de la placenta se realiza por medio de difusión facilitada a través de transportadores de tipo GLUTs (57). GLUT1 y GLUT3 son los transportadores mayormente expresados, y se encuentran predominantemente en las células polarizadas del trofoblasto, sin embargo, la expresión de los GLUT en la placenta va cambiando en el tiempo, para facilitar el transporte según los requerimientos energéticos del feto (58). El GLUT1 se concentra en el lado materno del sincitiotrofoblasto desde el comienzo de la gestación. Por otra parte, el GLUT3 se expresa mayormente en el citotrofoblasto desde el segundo trimestre (59).

En modelos animales de RCF se ha demostrado que una restricción calórica durante los estadios tempranos de la gestación aumenta los niveles de GLUT1 y GLUT3 en

placenta, como un mecanismo compensatorio, pero en condiciones más severas de restricción, la expresión de estos disminuye (58). Estudios en humanos han revelado que la tasa metabólica fetal se mantiene relativamente constante en RCF (60), sin embargo, se hipotetiza que esto se debe a una redistribución a los órganos de mayor consumo como el cerebro (58). Además, se ha observado en modelos de oveja y rata que la hipoinsulinemia fetal se asocia a una disminución de la masa de células B pancreáticas (61-63).

Otro foco de atención en la disfunción placentaria es debido al aporte de ácidos grasos omega 3 de cadena larga (n-3 LC PUFAs), y en especial el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), para el desarrollo fetal (64). El transporte de ácidos grasos en la placenta es mediado por las proteínas de transporte de ácidos grasos (FATP), por translocasas de ácidos grasos (FAT/CD36), y proteínas de unión a membrana plasmática (FABPpm) (65). Las FATP son esenciales para la unión de ácidos grasos de cadena larga como EPA y DHA, y su expresión se ha relacionado a los niveles de DHA en plasma materno, sangre de cordón y fosfolípidos placentarios (66, 67). En efecto, los niveles de LC PUFAs a nivel materno y fetal se asocian positivamente con el peso de nacimiento, y estos se encuentran sustancialmente disminuidos en mujeres con sobrepeso y obesidad (68, 69), así como recién nacidos de bajo peso (70) y con RCF (71, 72). Los cambios en los niveles de LC PUFAs en individuos de bajo peso al nacer y con RCF resultarían de alteraciones en el metabolismo y transporte de ácidos grasos a nivel placentario (73, 74) y fetal (75).

La hipoxia y estrés oxidativo en RCF

La disminución del flujo sanguíneo materno-fetal condiciona un ambiente intrauterino de hipoxemia crónica, estrés oxidativo y una consecuente disfunción endotelial a nivel de la circulación placentaria, además de generar una respuesta sistémica en el feto (76). Existe creciente evidencia de que el estrés oxidativo inducido por hipoxia tiene un importante rol en la disfunción placentaria observada en RCF (77, 78). Se ha confirmado la presencia de marcadores moleculares de estrés oxidativo en placenta humana de RCF a nivel de proteína y DNA (79-82), tanto en el feto (81) como en la madre (81, 83, 84). Además, varias publicaciones han demostrado la acción deletérea del estrés oxidativo sobre el crecimiento fetal y la función vascular placentaria (85, 86). En este contexto, es posible observar una asociación negativa entre los niveles de agentes prooxidantes presentes en la orina materna durante el primer trimestre del embarazo, con el peso neonatal (87). Asimismo, mujeres que presentan un Doppler de arterias uterinas alterado junto con resultados perinatales desfavorables (RCF y/o preeclampsia) tienen una capacidad antioxidante plasmática disminuida (88). De manera similar, se ha observado una menor capacidad antioxidante a nivel plasmático en madres y sus hijos nacidos con RCF (83, 89, 90).

Tanto la hipoxia crónica, como el estrés oxidativo, son potentes inductores de respuestas vasculares, que al ser sostenidas en el tiempo podrán derivar en fallas cardiovasculares (91). La reducción del flujo materno-fetal, junto a la condición de hipoxia, estrés oxidativo pueden desarrollar alteración en la morfología de la vascularización de la placenta (92). Diversos estudios muestran que el incremento del estrés oxidativo

a nivel placentario y fetal es una condición compartida por diferentes condiciones patológicas desarrolladas en el embarazo, como la preeclampsia, diabetes gestacional y obesidad materna. Se ha demostrado que cambios sostenidos de la reactividad de la circulación placentaria inducen cambios estructurales en las arterias y venas umbilicales (93-95). Evidencias muestran cambios morfológicos del grosor de la íntima media y adventicia en arterias umbilicales con RCF, además de un remodelamiento vascular pro-constrictor heterogéneo en arterias periféricas fetales del cuerpo inferior (96).

El sistema vascular placentario, particularmente el endotelio, posee enzimas antioxidantes como superóxido dismutasas, catalasas, glutatión peroxidasas y paraoxonasas, cuya función es depurar el exceso de ROS (97). La expresión de esta defensa antioxidante es regulada en parte por los factores de transcripción, que actúa sobre elementos de respuesta antioxidantes (ARE), promoviendo la transcripción de estos genes a fin de disminuir el nivel de estrés oxidativo (98). Uno de estos, es el factor de transcripción nuclear eritroide 2 (NRF2). Los niveles de Nrf2 se encuentran normalmente reducidos en el citoplasma debido a la continua degradación por ubiquitinación de su proteína de unión Keap1. Esta última, es altamente sensible a la oxidación de sus cisteínas, que en condiciones de estrés oxidativo permiten un cambio conformacional que libera a Nrf2 y permite su translocación al núcleo y la activación de la transcripción de genes antioxidantes.

La generación excesiva de ROS producto de la metabolización aeróbica a baja presión de oxígeno (pO_2) se ha relacionado con una disminución en la biodisponibilidad de NO, principal vasodilatador del lecho placentario. De hecho, el NO reacciona rápidamente

con radicales de O_2 generando peroxinitritos (NO_3^-), que modifican la estructura de proteínas y lípidos (97). Además, el aumento de ROS promueve la oxidación de BH_4 , cofactor de eNOS, generando disminución de la actividad de la enzima por el desacoplamiento de sus subunidades (99). A la vez, un exceso de ROS también puede promover la proliferación, migración, inflamación y apoptosis de células vasculares (100). Todo lo anterior induce cambios vasculares que podrán llevar a la disfunción endotelial, en la cual hay un aumento importante de la resistencia vascular y disminución del flujo sanguíneo.

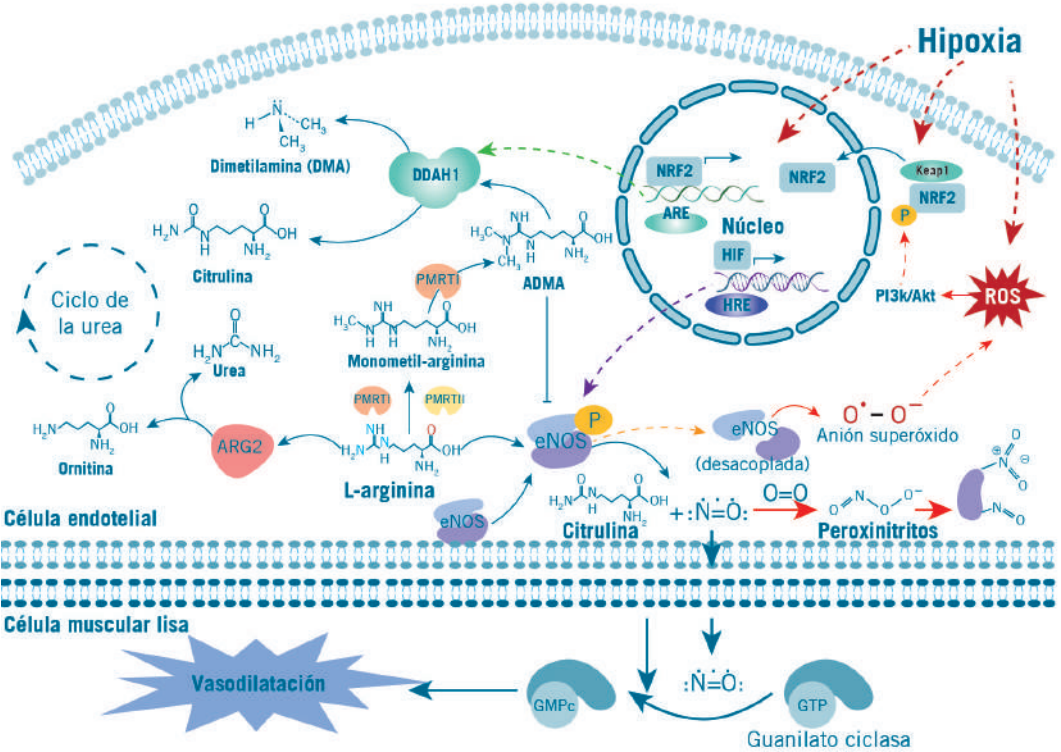
Mecanismos moleculares en la RCF

Función endotelial

Como previamente se mencionó, la RCF se caracteriza por alteraciones en la función vascular placentaria y fetal, generadas en el contexto de hipoxia crónica intrauterina y aumento del estrés oxidativo. El lecho vascular umbilical y placentario al no presentar innervación, es regulado principalmente por mediadores liberados desde el endotelio (50) y células sanguíneas como las plaquetas (101). Esto se consigue mediante la producción y liberación de varias moléculas vasoactivas como óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI_2) y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF), entre otros (102, 103). El mayor mediador de la vasodilatación es el óxido nítrico (NO). Este radical libre es sintetizado por la enzima óxido nítrico sintasa (eNOS) a través de la oxidación del aminoácido L-arginina, formando NO y citrulina. La actividad de esta enzima puede ser regulada por la disponibilidad del sustrato, L-Arginina, cuyos niveles intracelulares depende de su metabolización y la acción

Figura 1

Esquemas relacionados a la regulación de la vasodilatación dependiente de endotelio.



Representación de la regulación de la vasodilatación en el músculo liso asociada a la síntesis de óxido nítrico en el endotelio. En las líneas punteadas rojas se representa el efecto de la hipoxia en la generación de especies reactivas de oxígeno, además se indican algunas de las respuestas al estrés oxidativo generado en esta condición como la activación de la vía PI3K/Akt, y fosforilación de Nrf2 (activación), oxidación de Keap1 (translocación de Nrf2 al núcleo), desacoplamiento de la eNOS. Se representa, además, la regulación negativa por disponibilidad de sustrato de las enzimas ARG2, PMRTI, y PMRTII, además del efecto inhibitorio de ADMA sobre la actividad de eNOS, y la contribución de la enzima DDAH1.

de otras enzimas accesorias que compiten por este sustrato, como arginasa 2 (ARG2), cuya actividad elevada se ha relacionado a disfunción vascular (Figura 1).

El metabolismo de L-arginina a sus derivados monometilarginina (MMA), di-metilarginina asimétrica (ADMA), dimetilarginina (DMA) y citrulina, se han relacionado a una menor expresión de eNOS a nivel de mRNA como de proteína. Estudios han encontrado un desbalance en la relación L-arginina/ADMA/DMA en mujeres con anomalías del embarazo como preeclampsia y restricción del crecimiento fetal. De la misma forma, se ha reportado un aumento de niveles de ADMA en suero de adultos con historia RCF (104), y en madres que desarrollaron la RCF durante el embarazo sin hipertensión asociada (105, 106). Este derivado de la L-arginina, además, es un inhibidor endógeno de la actividad de las NOS, cuya concentración intracelular depende de la actividad de la enzima dimetilarginina di-metilaminohidrolasa 1 (DDAH1) que hidroliza la dimetilarginina asimétrica (ADMA) a dietilamina y L-citrulina (Figura 1) (107).

Por otra parte, la actividad de la eNOS es regulada por la presencia de fosforilaciones activadoras/desactivadores. La fosforilación activadora más estudiada ha sido la serina 1177 (p-eNOS^{ser1177}) (108), esta es inducida por diversos mecanismos que incluyen el estrés tangencial, cambio en los niveles de calcio intracelular, y la concentración de péptidos vasoactivos. En cultivos primarios de células endoteliales de cordón umbilical de arteria (HUAEC) y vena (HUVEC), se ha encontrado una expresión diferencial de p-eNOS/eNOS. La expresión del gen de eNOS está disminuida en HUVEC de fetos con RCF (HUVEC-RCF), mientras su expresión en HUAEC es controversial (109, 110). En ambos casos se ha observado un menor

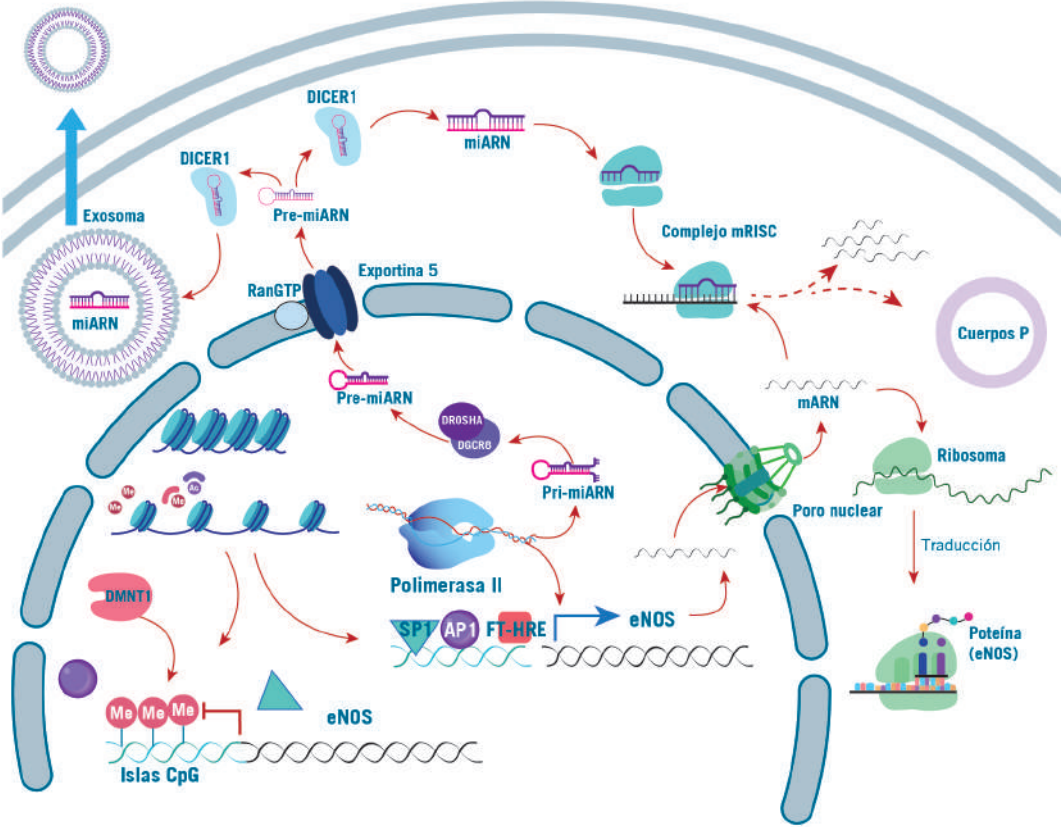
nivel de enzima activa, p-eNOS^{ser1177} (*in vitro*), así como una menor relajación dependiente de eNOS en vasos umbilicales (*ex vivo*) (109).

Además de estas regulaciones de la función endotelial, el endotelio posee vías de rescate independientes de la síntesis de NO, como lo es la vía del ácido sulfhídrico (H₂S). El H₂S es un vasodilatador proangiogénico producido principalmente por las enzimas cistationina γ-liasa (CSE) y cistationina β-sintasa (CBS) (111). Estas enzimas se encuentran mayormente expresadas en el endotelio de la vasculatura feto-placentar (CSE) y en las vellosidades placentarias (CBS) (112). Diversos estudios han reportado el efecto sobre la expresión de las enzimas sintetizadoras de H₂S en condiciones prenatales adversas, sin embargo, los resultados son aún controversiales en gestación bajo preeclampsia o restricción de crecimiento fetal (112-115). Por otra parte, se ha estudiado el efecto vasodilatador de H₂S en la placenta, demostrando que en animales tratados con un precursor de H₂S, se desarrolla mayor angiogénesis, y un menor número de alteraciones estructurales (116). Además, se ha demostrado que estos efectos a nivel placentario están relacionados a la activación de eNOS (117). Estas observaciones sugieren que la expresión de enzimas sintetizadoras de H₂S es regulada en la gestación y pueden contribuir como una vía de rescate, sin embargo, el desbalance en la generación de H₂S contribuir a al desarrollo de patologías obstétricas.

Epigenética

La epigenética es el estudio de los cambios heredables (por mitosis o meiosis) en la expresión de genes, que no involucra cambios en la secuencia del DNA. Esto resulta

Figura 2
Esquema mecanismos de regulación epigenética.



Representación de las etapas de regulación epigenética generales: Modificación de histonas, Metilación de islas CpG, y regulación postranscripcional de los microRNA sobre un mismo *target* (eNOS).

en el cambio de un fenotipo (producto de la expresión de ciertos genes) sin cambios en el genotipo (118), ha sido definida como “mecanismos modificadores de cromosomas que alteran la plasticidad fenotípica de una célula u organismo”, constituyéndose en la clave entre el ambiente y la expresión de los genes (119-121). Los mecanismos epigenéticos tienen una función clave en el desarrollo, no sólo controlando la diferenciación celular, sino además registrando señales del medioambiente en condiciones fisiológicas y patológicas (122). Es así, que actualmente existe una creciente investigación respecto a la influencia de cambios epigenéticos durante el desarrollo, y los primeros años de vida, como condicionantes de riesgo para desarrollar ciertas enfermedades en la vida adulta (123, 124). Los mecanismos epigenéticos, conocidos y estudiados hasta ahora, incluyen modificación postranscripcional de histonas (acetilación, metilación), metilación de islas CpG en el promotor o secuencia codificante de los genes, modificación de la cromatina dependiente de ATP y el conjunto de RNAs no codificantes (Figura 2).

Evidencias de programación epigenética en la RCF

Metilación del DNA

En mamíferos el DNA es metilado principalmente en residuos de citosina presentes en dinucleótidos citosina-guanosina (CpG) (125). Por mucho tiempo, en todos los casos, la metilación del DNA representó una marca de silenciamiento de genes a largo plazo (126, 127), sin embargo, actualmente estudios han demostrado que la metilación puede ser removida a lo largo de la vida, y que la función de ésta dependerá de la re-

gión en que se encuentre (promotor, cuerpo). La metilación es catalizada por un grupo de enzimas denominadas metiltransferasas de DNA (DNMTs) (125). La DNMT1 mantiene el patrón de metilación del DNA durante la división celular mitótica y después de la fertilización (128-130). En HUAEC de RCF se demostró la presencia de una programación epigenética alterada de la expresión de eNOS (131). En particular, la expresión alterada de eNOS se revirtió silenciando la expresión de DNMT1, lo que restableció el patrón de metilación del ADN en el promotor NOS3. Además, utilizando un modelo de cobayo RCF, se encontraron cambios comparables en la expresión de eNOS que se asociaron con cambios específicos en la metilación del ADN del promotor NOS3, lo que puede considerarse como un marcador de programación común de disfunción endotelial en la circulación umbilical-placentaria y sistémica (132).

microRNA

Los microRNA son moléculas de RNA monocatenarios de 20-25 pares de bases transcritos a partir de DNA, que no son traducidos. Su función es regular la expresión de genes, generalmente actuando como RNA de interferencia, siendo altamente específicos para un determinado grupo de genes. Un microRNA puede disminuir, reprimir o promover la transcripción de un transcrito, su efecto es determinado por la región de unión y la complementariedad de bases. Esta vía de regulación postranscripcional actúa mediante complejos riboproteicos que permiten la maduración de los microRNA (complejo DICER) y facilitan su unión al RNA blanco (complejo RISC). Por medio del complejo RISC, los microRNA actúan reconociendo por apareamiento de

bases el mensajero blanco, con la finalidad de ser desestabilizado, degradado o enviado a cuerpos citoplasmáticos donde se almacenan mRNA reprimidos (cuerpos P o GW) (Figura 2) (133).

Estudios en embriones de ratón han demostrado que la ablación de *Dicer1* en células madre muestran defectos graves en el proceso de diferenciación e incluso puede ser letal en el comienzo del desarrollo (134, 135); concluyendo que los microRNA participan en procesos fundamentales del desarrollo. Creciente evidencia ha caracterizado los niveles de microRNA presentes en la placenta, circulación materna y fetal, con el fin de relacionar los niveles de microRNA con el desarrollo de anomalías del desarrollo. Actualmente existe evidencia exploratoria de la expresión de microRNA circulantes durante el primer y segundo trimestre gestacional (136, 137) y en el tercer trimestre en madres con insuficiencia placentaria (138, 139), estos estudios tienen por objetivo diferenciar un desarrollo normal de uno patológico de forma consistente, sin embargo, aún no existe la evidencia suficiente para realizar un diagnóstico a partir de los niveles de microRNA circulantes.

El miR-21 y miR-126 son descritos como microRNA de elevada expresión en el endotelio (140). La función de estos, en el desarrollo embrionario, se ha relacionado a la diferenciación de células progenitoras endoteliales (ECP) a maduras (EC), y angiogénesis; mientras que en adultos se ha caracterizado por un rol en la respuesta al daño vascular, y al mantenimiento de la homeostasis vascular. Además, se ha descrito que estos microRNA son inducibles por hipoxia (140). De hecho, el factor inducible por hipoxia (HIF) puede promover la expresión de miR-21, y a su vez este puede regular la

expresión de HIF inhibiendo la vía de señalización PI3K / Akt (141), vía relacionada con la activación de eNOS. También se ha descrito que este microRNA se une a la región 3'UTR de *DDAH1* (142) disminuyendo su expresión en células endoteliales de la arteria pulmonar (HPAEC) y HUVEC.

En madres con RCF se ha observado un aumento de los niveles circulantes de este microRNA, y se ha propuesto como un potencial marcador de hipoxia *in utero* (143). Los niveles circulantes de miR-21 y miR-155 durante la gestación en la madre se correlacionan positivamente con la evidencia de hipoxia fetal (143) y la evidencia de estudios *in vitro* muestran la participación de miR-21 en la disfunción vascular placentaria FGR (113). Por otra parte, miR-126 es considerado un miRNA específico del endotelio que se encuentra codificado cromosoma 9q34.3 del gen para el dominio 7 del factor de crecimiento epidermal (EGFL7). Su expresión juega un rol clave en la angiogénesis durante el desarrollo embrionario, la regeneración y función endotelial posterior a un trauma vascular (144). Este microRNA se ha denominado maestro y se ha estudiado su relación a diversas vías de mantenimiento de homeostasis vascular, ateroprotección, vasculogénesis y reparación vascular. Los niveles placentarios de miR-126 se correlacionan negativamente con la gravedad de la FGR (145). Sin embargo, los niveles circulantes de estos miRNAs no representan necesariamente la expresión intracelular, de hecho, las condiciones patológicas pueden regular diferencialmente la expresión y secreción de miRNAs del endotelio (146). Por lo tanto, se necesitan más estudios para aclarar la importancia funcional de los niveles circulantes alterados de miRNAs y su expresión celular.

Modelos animales de RCF

Para la comprensión cabal del desarrollo gestacional y sus efectos en el bienestar fetal, se ha generado una variedad de modelos animales. Si bien, existen muchos *ex vivo* e *in vitro* que pueden ayudar a comprender etapas del proceso de desarrollo de la RCF, los modelos animales son esenciales para comprender los mecanismos subyacentes en las enfermedades obstétricas. Si bien, muchos de los estudios mencionados en este capítulo fueron confirmados en humanos (sangre materna, pacientes o células endoteliales de cordón), la mayor contribución en el descubrimiento, y desarrollo de muchos de prevención, diagnóstico y tratamiento, son desarrollados en animales (147, 148). Para modelos de RCF, se han desarrollado tres tipos de intervenciones:

Modelos quirúrgicos

Con el objetivo de imitar la alteración del flujo materno-fetal producida en la RCF, se han desarrollado modelos de oveja, rata, conejo y cobayos; donde la disfunción placentaria es inducida a través de una reducción en la perfusión placentaria. Esto a través de la reducción del crecimiento de la placenta o mediante una intervención de la vasculatura por embolización de la circulación tero-placentaria, oclusión parcial, oclusión progresiva o ligadura completa de las arterias uterinas (35, 147-149).

Modelos extrínsecos

Considerando que el crecimiento fetal depende precisamente de la nutrición y, por ende, del transporte de nutrientes de la madre al feto, se han desarrollado modelos dietarios de RCF. La malnutrición es una de las

causas asociadas al desarrollo de RCF, abarcando desde la desnutrición a la obesidad. En este contexto, se han desarrollado modelos de restricción dietaria a la madre, deficientes en proteína o en nutrientes totales.

Para el estudio del efecto de la disponibilidad de oxígeno en el desarrollo, se han desarrollado modelos en que se expone a la madre a hipoxia crónica o intermitente, mediante cámaras de gas, desde distintos estadios de la gestación (147, 148).

Modelos genéticos

Los modelos genéticos que han mostrado un desarrollo de RCF han sido; *Erk -/-*, *VEGF knock-out*, *eNOS*, y el *knock-out* de *IGF2* específico para placenta, mostrando una disminución de un 25-40 % del tamaño fetal (147, 148).

Fisiología placentaria en modelos animales

En toda investigación debe evaluarse cuál es el modelo más apropiado en comparación al humano. En anomalías del desarrollo no solo se debe comparar la comparación de la fisiología placentaria, si no la etapa de estudio/intervención, y las características feto-neonatales de la especie. En la RCF y patologías asociadas se han utilizado diferentes especies, las que compararemos a continuación:

Mamíferos pequeños

Animales pequeños como ratas, ratones y conejos, tienen una gestación corta, lo cual supone una ventaja para el desarrollo de investigaciones, sobre todo aquellas que enfocan en efectos transgeneracionales, sin embargo, mucho del desarrollo que en el humano ocurre en la etapa fetal en

Tabla 1

Mamíferos pequeños						
Especie	Nº de crías	Peso de las crías (g)	Gestación (días)	Características de la placenta	Modelos	Ventajas / desventajas
Ratón (<i>Mus musculus</i>)	5-6	1	20	Hemotricorial. Laberinto. Placentación excéntrica. Invasión superficial del trofoblasto.	<i>Knock-out</i> (eNOS -/-, VEGF -/-Erk3 -/-, VEGF +/-). <i>Knock-out</i> tejido específico (IGF2 -/- en placenta). Restricción proteica. Ovariectomía pregestacional.	V: Gestación corta, estudio de 2-3 generaciones. Nº de crías por camada. Fácil manipulación genética. Mantenimiento económico. D: Difiere en fisiología. Inadecuado para prueba de tratamientos.
Rata (<i>Rattus rattus</i>)	9	6	2	Hemotricorial. Laberinto. Placentación excéntrica. Invasión superficial del trofoblasto, mayor a la de ratón.	Restricción calórica. Restricción proteica. Ligación/oclusión arterias uterinas. Administración L-Name, dexametasona). Hipoxia crónica/intermitente.	V: Gestación corta, estudio de 2-3 generaciones. Nº de crías por camada. Permite estudios cognitivos. D: Difiere en fisiología placentaria. Inadecuado para prueba de tratamientos.
Conejo (<i>Oryctolagus cuniculus</i>)	5	39	30	Hemodiorial. Bidiscoidal. Placentación central.	Modelo natural por ubicación. Ligación arteria uterina. Lesión térmica placentaria. Dieta alta en colesterol. Restricción nutritiva.	V: Estudio de etapas tempranas de la gestación. Nº de crías por camada. D: Difiere en fisiología placentaria
Cobayo (<i>Cavia porcellus</i>)	2-4	80	67	Hemomonocorial. Discoidal. Placentación intersticial. Invasión extensa del trofoblasto.	Restricción nutritiva. Ligación arteria uterina. Oclusión progresiva arteria uterina.	V: Gestación más larga que otros roedores. Modelo para estudio de tratamientos. Fisiología placentaria comparable. D: Mayor costo que otros.
Chinchilla (<i>Chinchilla lanigera</i>)	1-2	40	113	Hemomonocorial. Laberinto. Placentación mesometrial, intersticial.	* Este modelo no ha sido utilizado para inducir RCF.	V: Gestación más larga que otros roedores. Modelo para estudio de tratamientos. Fisiología placentaria comparable. D: No se han desarrollado modelos de RCF.

Modelos Animales de RCF. Mamíferos pequeños: ratón, rata, conejo, cobayo, chinchilla. Características de la gestación y placenta. Modelos de RCF generados, ventajas y desventajas.

estos modelos ocurre en la etapa neonatal, lo cual debe ser evaluado al momento de desarrollar un modelo, considerando que la fase neurológica en el modelo animal ser inmadura en comparación al humano (147). Además, rata y ratón poseen un proceso de invasión del trofoblasto menor, y una placenta hemotricordial diferente a la humana (hemomonocorial) (150). Sin embargo, los modelos de ratón debido al conocimiento de su genoma, y a su mayor facilidad en el desarrollo de *knock-out*, ha sido ampliamente utilizado para modelos de deleción/ablación (147, 148) (Tabla 1).

Uno de los modelos más utilizado en anomalías del desarrollo gestacional, por la similitud de su fisiología placentaria, es el modelo de cobayo/guinea pig. El cobayo posee una placenta hemomonocorial semejante a la humana, su gestación es más extensa que la de rata y ratón (65-70 días) permitiendo el estudio de efectos de tratamientos e intervenciones. Este modelo ha sido ampliamente reportado, la evidencia ha mostrado que la oclusión progresiva de las arterias uterinas en este modelo induce una reducción de 30 a 50 % en el peso fetal y neonatal (151-155) y crecimiento asimétrico (153-155), que es característico de la

Tabla 2

Mamíferos mayores						
Especie	Nº de crías	Peso de las crías (g)	Gestación (días)	Características de la placenta	Modelos	Ventajas / desventajas
Cerdo (Sus scrofa)	5-14	400-1900	115	Epiteliocorial. Central. Difusa.	Modelo natural.	V: Modelo natural de RCF por número de crías por camada. D: Fisiología placentaria no es comparable.
Oveja (Ovis aries)	1-2	2000-2400	153	Epiteliocorial.	Carunculectomía. Restricción de nutrientes. Hipoxia. Hipertermia.	V: Peso y fisiología comparable al recién nacido. Fácil manipulación en útero. D: Fisiología placentaria no es comparable.
Perro (Canis lupus familiaris)	4-8	200-850	57-72	Endoteliocorial. Laberinto. Zonaria. Mayor invasión de trofoblasto.	Restricción de nutrientes.	V: Estudios de invasión trofoblástica -número de crías por camada D: Fisiología sistémica poco comparable post-nacimiento.

Modelos Animales de RCF. Mamíferos mayores: cerdo, oveja y perro. Características de la gestación y placenta. Modelos de RCF generados, ventajas y desventajas.

RCF debido a la insuficiencia placentaria en humanos (156, 157). Además, es este modelo se ha evaluado el efecto a largo plazo en la progenie, demostrando que el bajo peso al nacer en cobayos es asociado con marcadores de disfunción cardiovascular a las 8 semanas, junto con el remodelamiento del ventrículo izquierdo, aorta y riñón (152), y asociado a un aumento de la rigidez de la aorta a los 7 meses de vida (155) (Tabla 1).

Mamíferos mayores

Los modelos de oveja y cerdo han sido utilizados debido a sus similitudes fisiológicas con el humano. Los cerdos además de tener

una importante homología con el genoma humano (158) son un excelente modelo para el estudio de patologías metabólicas, cardiovasculares, y neurológicas, pero difieren del humano en su desarrollo gestacional. El tiempo de gestación en el cerdo es de aproximadamente 115 días, pero su placentación carece de invasión de trofoblasto y poseen una placenta epiteliocorial. De la misma forma, la placenta de la oveja es epiteliocorial, carece de invasión del trofoblasto y tiene una permeabilidad menor, sin embargo, la eficiencia del crecimiento fetal por gramo de placenta es mejor que los modelos en roedores. La oveja se utiliza mayormente para estudio de fisiología fetal, las crías

Tabla 3

Primates						
Especie	Nº de crías	Peso de las crías (g)	Gestación (días)	Características de la placenta	Modelos	Ventajas / desventajas
Babuino (Papio hamadryas)	1-2	300-600	163-185	Hemomonocorial. Discoidal. Placentación intersticial. Invasión superficial del trofoblasto.	Restricción de nutrientes.	V: Genéticamente es el modelo más emparentado. Misma fisiología placentaria. D: Consideraciones técnicas más estrictas -Mayor costo de mantenimiento para menor número.
Macaco (Rhesus macaque)	1	400-500	146-180	Hemomonocorial. Bidiscoidal. Placentación intersticial. Invasión extensa del trofoblasto.	Ligadura de vasos del puente placentario.	V: Genéticamente es el modelo más emparentado. Misma fisiología placentaria. D: Consideraciones técnicas más estrictas. Mayor costo de mantenimiento para menor número.

Modelos Animales de RCF. Primates: Babuino y macaco. Características de la gestación y placenta. Modelos de RCF generados, ventajas y desventajas.

de esta especie poseen un peso comparable al peso de un recién nacido humano (147, 148, 159) (Tabla 2).

Modelos de primates no humanos

Los primates son el modelo más estrechamente alineado a la gestación humana. Algunas de las similitudes yacen en la duración, implantación y placentación. Al igual que el humano los primates poseen placenta hemomonocorial, y aunque la invasión trofoblástica de ésta se considera superficial comparada a la humana, la circulación en el espacio intervilloso es comparable, ya que tiene una estructura velamentosa semejante. La mayoría de los estudios de RCF realizado en primates no humanos, se han desarrollado en babuinos, en torno al desarrollo cardiovascular (147, 160) (Tabla 3).

Potenciales tratamientos de la RCF

Múltiples tratamientos se han propuesto con el fin de contrarrestar la disfunción placentaria y sus consecuencias sobre el crecimiento intrauterino. Sin embargo, hasta la fecha no existe ningún tratamiento efectivo o paliativo para la RCF, así como otras patologías que comparten su origen en una función placentaria anormal. Basado en los principales mecanismos implicados en la RCF se ha propuesto el uso de las Vitaminas C y E por su efecto antioxidante, y más recientemente y aún en investigación L-arginina por su efecto sobre el estrés oxidativo (161), y la combinación de sildenafil y NO, los cuales son potentes vasodilatadores (162-164). Sin embargo, los resultados de estos ensayos no han mostrado efectividad sobre la RCF, especialmente en aquellas intervenciones en las cuales se ha utilizado vitaminas C y E y suplementación con L-arginina.

Por otra parte, intervenciones farmacológicas más dirigidas, como es el caso del uso de sildenafil, ha presentado resultados no concluyentes y hasta en algunos casos negativos sobre el bienestar del recién nacido. Un estudio multicéntrico reciente en Holanda fue suspendido luego de presentarse varios casos de muerte postnatal en el grupo de intervención con sildenafil (165). En contraste, una de las intervenciones más promisorias disponibles, es el uso de aspirina (50–150 mg/día) desde etapas tempranas del embarazo. El metaanálisis de 45 estudios, basados en el uso de aspirina muestran una reducción significativa del riesgo de presentar RCF, así como otras complicaciones del embarazo (166). Sin embargo, este efecto protector se pierde cuando el tratamiento se inicia posterior a las 16 semanas de embarazo. En este sentido, en la actualidad el diagnóstico de la RCF presenta una baja sensibilidad y especificidad durante el primer tercio de la gestación (167-169), lo que vuelve a la terapia con aspirina difícilmente aplicable en la población realmente afectada por un menor crecimiento fetal. Por lo tanto, se hace necesario la búsqueda de alternativas terapéuticas prácticas y efectivas para la RCF, aplicables de acuerdo con la temporalidad que el manejo clínico actual permite.

En este contexto, existe consenso respecto de la importancia que tiene el aporte de ácidos grasos omega 3 de cadena larga (n-3 LCPUFAs), y en específico el ácido eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), al desarrollo fetal (64). En efecto, los niveles de LCPUFAs a nivel materno y fetal se asocian positivamente con el peso de nacimiento, y éstos se encuentran sustancialmente disminuidos en mujeres con sobrepeso y obesidad (68, 69), así como en recién nacidos de bajo peso (70) y con

RCF (71, 72). Los cambios en los niveles de LCPUFAs en individuos de bajo peso al nacer y con RCF resultan en alteraciones en el metabolismo y transporte de ácidos grasos a nivel placentario (73, 74) y fetal (75). En base a esta evidencia múltiples estudios han caracterizado el uso de la suplementación con EPA y DHA como una intervención para la prevención de la RCF. Los resultados a nivel de metaanálisis sugieren un efecto muy limitado, principalmente prolongando de manera discreta la duración de la gestación, sin cambios en el peso al nacimiento (170). En consecuencia, cabe preguntarse qué mecanismos están implicados en la limitada eficacia de estas intervenciones, a pesar de la contundente evidencia respecto de las alteraciones en el metabolismo y transporte de LCPUFAs en condiciones de un crecimiento fetal afectado.

Múltiples estudios han demostrado la acción deletérea del estrés oxidativo sobre el crecimiento fetal y la función vascular placentaria (85, 86). En este contexto, es posible observar una asociación negativa entre la presencia de niveles elevados de agentes prooxidantes en la orina materna durante el primer trimestre del embarazo, con el peso neonatal (87). Asimismo, mujeres que presentan un doppler de arterias uterinas alterado, junto con resultados perinatales desfavorables (RCF y/o preeclampsia) tienen una capacidad antioxidante plasmática disminuida (88). De manera similar, se ha observado una menor capacidad antioxidante a nivel plasmático en madres y sus hijos nacidos con RCF (83, 89, 90). A pesar de la contundente evidencia respecto del estrés oxidativo como un determinante de la RCF, ninguno de estos estudios ha podido demostrar utilidad al intentar revertir esta condición. Se han discutido múltiples causas de esta ineficacia de los tratamientos

propuestos, dentro de ellas una capacidad antioxidante insuficiente y tener baja efectividad a nivel celular del órgano blanco (terro, placenta y feto). Es por lo que el uso de novedosos tratamientos que promuevan la capacidad antioxidante celular acompañado de otros factores críticos negativamente influenciados por la RCF podría, representar un acierto clínico.

Si bien múltiples estudios en modelos animales sugieren que las vitaminas antioxidantes revierten la RCF, ensayos clínicos en humanos muestran que el empleo de vitaminas C o E no presentan efectos benéficos sobre el crecimiento fetal disminuido (171). Las vitaminas con propiedades antioxidantes, tales como la vitamina A, vitamina C y vitamina E actúan principalmente como recolectores (“*scavengers*”) de especies reactivas de oxígeno (12, 172), lo que produce solamente un efecto paliativo sobre el estrés oxidativo. Cabe destacar que uno de los principales mecanismos antioxidantes que mantiene limitado los niveles de equivalentes oxidantes a nivel celular, es la generación permanente de glutatión reducido (GSH), el cual participa activamente en la detección, señalización y reducción del estrés oxidativo (173, 174). En efecto, la mantención de niveles elevados de GSH respecto de su forma oxidada, constituye uno de los principales mecanismos de defensa celular frente a un aumento de especies reactivas derivadas del oxígeno o nitrógeno (174). La comprensión actual de los mecanismos moleculares, celulares y sistémicos que participan en la generación y defensa del estrés oxidativo, ha permitido una nueva visión de potenciales agentes terapéuticos que intervengan de manera dirigida y eficiente sobre dichos procesos. En este contexto, se ha propuesto que NAC presenta un prominente efecto antioxidante debido a su

acción como un precursor de GSH, gracias a su mayor estabilidad en el tracto digestivo, absorción intestinal favorecida y rápida conversión a cisteína a nivel hepático (175).

La N-acetilcisteína representa un agente terapéutico de uso regular desde los años 1960, y actualmente es considerado como un suplemento nutricional para condiciones en las cuales existe un déficit de GSH, además de presentar efectos como protector de la función hepática y renal, e importantes propiedades antiinflamatorias (176). Actualmente el uso de NAC mediante infusión intravenosa es una de las intervenciones aprobadas por la *Food & Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de intoxicaciones con paracetamol al término del embarazo (177). Recientemente, se ha propuesto el uso de NAC previo y después del parto como agente neuroprotector en hijos de mujeres que presentan corioamnionitis (178). En un uso más común durante el embarazo, se ha reportado que la suplementación por vía oral con NAC induce un aumento de la viabilidad fetal en pacientes con historial de pérdida gestacional recurrente (179), una disminución en el riesgo de desarrollar preeclampsia en mujeres con un estado antioxidante disminuido (180) y una reducción del riesgo de parto prematuro (181).

Con el fin de caracterizar el efecto antioxidante de la NAC a nivel intrauterino, nuestro grupo ha desarrollado un modelo preclínico de RCF en cobayas preñadas, considerando las similitudes fisiológicas entre la gestación de esta especie y los humanos (182). Este modelo además permite una mayor factibilidad de obtener tejidos para estudios de biología molecular, reactividad vascular ex vivo, histología y seguimiento in vivo de la función placentaria, crecimiento fetal y función vascular de manera individual en ani-

males no anestesiados (182, 183). Nuestros resultados publicados muestran que el tratamiento materno con NAC durante la segunda mitad de la gestación revierte a niveles comparables con el grupo control la tasa de crecimiento abdominal observado en animales RCF (132). Este efecto inducido por NAC en fetos RCF estuvo asociado a un menor índice de resistencia y pulsatilidad, medido por doppler en la arteria umbilical, a lo largo de la gestación en comparación con animales RCF sin tratamiento, presentando valores similares al grupo control de normopeso fetal. Todos estos efectos sobre marcadores intrauterinos de crecimiento fetal resultantes del tratamiento materno con el precursor de glutatión NAC se confirmaron en fetos a término como una normalización del peso fetal en el grupo RCF, sin cambios en el peso de la placenta, indicando una marcada mejora en la eficiencia placentaria. Adicionalmente, el análisis de la reactividad vascular ex vivo de la arteria umbilical de los distintos grupos, muestran que el tratamiento con NAC restaura la relajación dependiente de endotelio, y potencia la respuesta máxima y sensibilidad a la vasodilatación alérgico a nivel del músculo liso vascular. Los datos en su conjunto sugieren que el tratamiento con NAC en un modelo de RCF por insuficiencia placentaria restituyen la resistencia vascular placentaria in vivo a través de una mejora en la función vascular y endotelial en la unidad feto placentaria.

Los beneficios del NAC en modelos experimentales de RCF han sido reportados igualmente por otros grupos (184-186). Adicionalmente, su consumo en adultos humanos, incluyendo durante el embarazo, se encuentra autorizado por la FDA en Estados Unidos (187). Sin embargo, aún persisten aspectos en los cuales se hace necesario

profundizar respecto de las acciones benéficas del NAC en condiciones subóptimas de crecimiento fetal (187).

Considerando los aspectos antes descritos, intervenciones para la prevención y el tratamiento de la RCF deben fundarse en perspectiva multifactorial, que permita abordar los diferentes mecanismos involucrados en

la disfunción placentaria. Esto representa uno de los principales desafíos para el área de investigación en Orígenes y desarrollo de la enfermedad y Salud (DOHaD), pues entre más temprana y eficiente sea una intervención, mayor es su impacto sobre el bienestar del individuo a largo plazo, así como a nivel socioeconómico (188).

Referencias bibliográficas

- 1. Hsu, C.Y. Influence of temperature on development of rat embryos. *Anat Rec*, 1948. 100(1): p. 79-90.
- 2. Nelsen, O.E. Increased atmospheric pressure and development of the chick embryo; the effect of pressure on hatchability. *Anat Rec*, 1946. 96(4): p. 568.
- 3. Werthemann, A., M. Reiniger, and H. Thoelen, (Studies on the effect of oxygen deficiency on fetal development in mammals). *Schweiz Z Pathol Bakteriell*, 1950. 13(6): p. 756-9.
- 4. Alexander, M. and L. Alkema. Global Estimation of Neonatal Mortality using a Bayesian Hierarchical Splines Regression Model. *Demographic Research*, 2016. 38.
- 5. Sauve, R.S., H. Molnar-Szakacs, and C. McCourt. Highlights of the Canadian Perinatal Health Report 2003. *Paediatrics & Child Health*, 2004. 9(4): p. 225-227.
- 6. Mahy, M. Childhood mortality in the developing world: A review of evidence for the Demographic and Health Surveys, in DHS Comparative Reports No. 4. 2003, ORC Macro: Calverton, Maryland, USA.
- 7. Almond, D.S. Emergency medicine. *Clin Med (Lond)*, 2005. 5(2): p. 173-5.
- 8. Russell, R.B., et al. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics*, 2007. 120(1): p. e1-9.
- 9. Johnson, T.J., et al. Cost of morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2013. 162(2): p. 243-49 e1.
- 10. Fuentes, A., et al. Association between motherhood postponement and socioeconomic status. *Rev Med Chil*, 2010. 138(10): p. 1240-5.
- 11. Balasch, J. and E. Gratacos. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*, 2011. 29(4): p. 263-73.
- 12. Riccioni, G., et al. Antioxidant vitamin supplementation in cardiovascular diseases. *Ann Clin Lab Sci*, 2007. 37(1): p. 89-95.
- 13. Catalano, P.M. and K. Shankar. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*, 2017. 356: p. j1.
- 14. Dutton, H., et al. Obesity in Pregnancy: Optimizing Outcomes for Mom and Baby. *Med Clin North Am*, 2018. 102(1): p. 87-106.
- 15. Blomberg, M., R. Birch Tyrberg and P. Kjolhede. Impact of maternal age on obstetric and neonatal outcome with emphasis on primiparous adolescents and older women: a Swedish Medical Birth Register Study. *BMJ Open*, 2014. 4(11): p. e005840.
- 16. Schimmel, M.S., et al. The effects of maternal age and parity on maternal and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*, 2015. 291(4): p. 793-8.

- 17. Pylipow, M., et al. Early postnatal weight gain, intellectual performance, and body mass index at 7 years of age in term infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr*, 2009. 154(2): p. 201-6.
- 18. Savchev, S., et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 42(2): p. 201-6.
- 19. Hales, C.N. and D.J. Barker. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*, 2001. 60: p. 5-20.
- 20. Barker, D.J. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 2006. 49(2): p. 270-83.
- 21. Hanson, M.A. and P.D. Gluckman. Developmental origins of health and disease: Moving from biological concepts to interventions and policy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2011. 115: p. S3-S5.
- 22. Hanson, M.A. and P.D. Gluckman. Early developmental conditioning of later health and disease: ¿physiology or pathophysiology? *Physiol Rev*, 2014. 94(4): p. 1027-76.
- 23. Crispi, F., et al. Cardiovascular programming in children born small for gestational age and relationship with prenatal signs of severity. *Am J Obstet Gynecol*, 2012. 207(2): p. 121 e1-9.
- 24. Crispi, F., et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation*, 2010. 121(22): p. 2427-36.
- 25. Gonzalez-Tendero, A., et al. Intrauterine growth restriction is associated with cardiac ultrastructural and gene expression changes related to the energetic metabolism in a rabbit model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013. 305(12): p. H1752-60.
- 26. Sarvari, S.I., et al. Persistence of Cardiac Remodeling in Preadolescents With Fetal Growth Restriction. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2017. 10(1).
- 27. Carreno, C.A., et al. Approximately one-third of medically indicated late preterm births are complicated by fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*, 2011. 204(3): p. 263 e1-4.
- 28. Pallotto, E.K. and H.W. Kilbride. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2006. 49(2): p. 257-69.
- 29. Sharma, D., et al. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. 29(24): p. 3977-87.
- 30. Slancheva, B. and H. Mumdzhev (Small for gestational age newborns definition, etiology and neonatal treatment). *Akush Ginekol (Sofia)*, 2013. 52(2): p. 25-32.
- 31. Pasztor, N., Z. Kozinsky, and A. Pal. Fetus, small for gestational age. *Orv Hetil*, 2014. 155(33): p. 1301-5.
- 32. Miller, J., S. Turan, and A.A. Baschat. Fetal growth restriction. *Seminars in perinatology*, 2008. 32(4): p. 274-80.
- 33. Zhang, J., et al. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010. 202(6): p. 522-8.
- 34. Beune, I.M., et al. Consensus Based Definition of Growth Restriction in the Newborn. *J Pediatr*, 2018. 196: p. 71-76 e1.
- 35. Nathanielsz, P.W. Animal models that elucidate basic principles of the developmental origins of adult diseases. *ILAR J*, 2006. 47(1): p. 73-82.
- 36. Ergaz, Z., M. Avgil, and A. Ornoy. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: ¿what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol*, 2005. 20(3): p. 301-22.
- 37. Valsamakis, G., et al. Causes of intrauterine growth restriction and the postnatal development of the metabolic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006. 1092: p. 138-47.
- 38. Hendrix, N. and V. Berghella. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Seminars in perinatology*, 2008. 32(3): p. 161-5.
- 39. Reis, F.M., et al. Human placenta as a source of neuroendocrine factors. *Biol Neonate*, 2001. 79(3-4): p. 150-6.
- 40. Reis, F.M. and F. Petraglia. The placenta as a neuroendocrine organ. *Front Horm Res*, 2001. 27: p. 216-28.
- 41. Murphy, V.E., et al. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev*, 2006. 27(2): p. 141-69.
- 42. Reynolds, L.P., et al. Evidence for altered placental blood flow and vascularity in compromised pregnancies. *J Physiol*, 2006. 572(Pt 1): p. 51-8.
- 43. Fowden, A.L., et al. The placenta and intrauterine programming. *J Neuroendocrinol*, 2008. 20(4): p. 439-50.
- 44. Khong, T.Y. Placental vascular development and neonatal outcome. *Semin Neonatol*, 2004. 9(4): p. 255-63.

- 45. Chaddha, V., et al. Developmental biology of the placenta and the origins of placental insufficiency. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2004. 9(5): p. 357-69.
- 46. Sutton, M.S., et al. Changes in placental blood flow in the normal human fetus with gestational age. *Pediatr Res*, 1990. 28(4): p. 383-7.
- 47. Myatt, L. Control of vascular resistance in the human placenta. *Placenta*, 1992. 13(4): p. 329-41.
- 48. Myatt, L., A.S. Brewer and D.E. Brockman. The comparative effects of big endothelin-1, endothelin-1, and endothelin-3 in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 167(6): p. 1651-6.
- 49. Myatt, L., et al. Attenuation of the vasoconstrictor effects of thromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 166(1 Pt 1): p. 224-30.
- 50. Poston, L. The control of blood flow to the placenta. *Exp Physiol*, 1997. 82(2): p. 377-87.
- 51. Dong, Y.L., et al. Evidence for decreased calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors and compromised responsiveness to CGRP of fetoplacental vessels in preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(4): p. 2336-43.
- 52. Pujol Lereis, V.A., et al. Pharmacological characterization of muscarinic receptor subtypes mediating vasoconstriction of human umbilical vein. *Br J Pharmacol*, 2006. 147(5): p. 516-23.
- 53. Salafia, C.M., A.K. Charles, and E.M. Maas. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*, 2006. 49(2): p. 236-56.
- 54. Jansson, T. and T.L. Powell. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical science*, 2007. 113(1): p. 1-13.
- 55. Burton, G.J. Oxygen, the Janus gas; its effects on human placental development and function. *J Anat*, 2009. 215(1): p. 27-35.
- 56. DiGiacomo, J.E. and W.W. Hay, Jr. Regulation of placental glucose transfer and consumption by fetal glucose production. *Pediatr Res*, 1989. 25(5): p. 429-34.
- 57. Illsley, N.P. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*, 2000. 21(1): p. 14-22.
- 58. Devaskar, S.U. and A. Chu. Intrauterine Growth Restriction: Hungry for an Answer. *Physiology (Bethesda)*, 2016. 31(2): p. 131-46.
- 59. Das, U.G., et al. Time-dependent physiological regulation of ovine placental GLUT-3 glucose transporter protein. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000. 279(6): p. R2252-61.
- 60. Nicolini, U., et al. Effects of fetal intravenous glucose challenge in normal and growth retarded fetuses. *Horm Metab Res*, 1990. 22(8): p. 426-30.
- 61. Limesand, S.W., et al. Diminished beta-cell replication contributes to reduced beta-cell mass in fetal sheep with intrauterine growth restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005. 288(5): p. R1297-305.
- 62. Limesand, S.W., et al. Attenuated insulin release and storage in fetal sheep pancreatic islets with intrauterine growth restriction. *Endocrinology*, 2006. 147(3): p. 1488-97.
- 63. Matveyenko, A.V., et al. Differential effects of prenatal and postnatal nutritional environment on β -cell mass development and turnover in male and female rats. *Endocrinology*, 2010. 151(12): p. 5647-56.
- 64. Uauy, R. and D.R. Hoffman. Essential fat requirements of preterm infants. *Am J Clin Nutr*, 2000. 71(1 Suppl): p. 245S-50S.
- 65. Kazantzis, M. and A. Stahl. Fatty acid transport proteins, implications in physiology and disease. *Biochim Biophys Acta*, 2012. 1821(5): p. 852-7.
- 66. Larque, E., et al. Expression pattern of fatty acid transport protein-1 (FATP-1), FATP-4 and heart-fatty acid binding protein (H-FABP) genes in human term placenta. *Early Hum Dev*, 2006. 82(10): p. 697-701.
- 67. Brett, K.E., et al. Maternal-fetal nutrient transport in pregnancy pathologies: the role of the placenta. *Int J Mol Sci*, 2014. 15(9): p. 16153-85.
- 68. Calabuig-Navarro, V., et al. Effect of omega-3 supplementation on placental lipid metabolism in overweight and obese women. *Am J Clin Nutr*, 2016. 103(4): p. 1064-72.
- 69. Monthe-Dreze, C., et al. Maternal Pre-Pregnancy Obesity Attenuates Response to Omega-3 Fatty Acids Supplementation During Pregnancy. *Nutrients*, 2018. 10(12).
- 70. Cinelli, G., et al. Association between Maternal and Foetal Erythrocyte Fatty Acid Profiles and Birth Weight. *Nutrients*, 2018. 10(4).
- 71. Uauy, R. and J. Kain. The epidemiological transition: need to incorporate obesity prevention into nutrition

programmes. *Public Health Nutr*, 2002. 5(1A): p. 223-9.

- 72. Li, N., et al. Nutritional support for low birth weight infants: insights from animal studies. *Br J Nutr*, 2017. 117(10): p. 1390-1402.
- 73. Assumpcao, R.P., et al. Fatty acid profile of maternal and fetal erythrocytes and placental expression of fatty acid transport proteins in normal and intrauterine growth restriction pregnancies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2017. 125: p. 24-31.
- 74. Chassen, S.S., et al. Alterations in placental long chain polyunsaturated fatty acid metabolism in human intrauterine growth restriction. *Clin Sci (Lond)*, 2018. 132(5): p. 595-607.
- 75. Llanos, A., et al. Infants with intrauterine growth restriction have impaired formation of docosahexaenoic acid in early neonatal life: a stable isotope study. *Pediatr Res*, 2005. 58(4): p. 735-40.
- 76. Miller, J., S. Turan and A.A. Baschat. Fetal growth restriction. *Semin Perinatol*, 2008. 32(4): p. 274-80.
- 77. Myatt, L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. *Placenta*, 2010. 31 Suppl: p. S66-9.
- 78. Burton, G.J. and E. Jauniaux. Oxidative stress. Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology*, 2011. 25(3): p. 287-99.
- 79. Sahlin, L., et al. Decreased expression of thioredoxin and glutaredoxin in placentae from pregnancies with preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Placenta*, 2000. 21(7): p. 603-9.
- 80. Takagi, Y., et al. Levels of oxidative stress and redox-related molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction. *Virchows Arch*, 2004. 444(1): p. 49-55.
- 81. Biri, A., et al. Role of oxidative stress in intrauterine growth restriction. *Gynecologic and obstetric investigation*, 2007. 64(4): p. 187-92.
- 82. Barut, F., et al. Intrauterine growth restriction and placental angiogenesis. *Diagnostic pathology*, 2010. 5: p. 24.
- 83. Bar-Or, D., et al. Cysteinylation of maternal plasma albumin and its association with intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn*, 2005. 25(3): p. 245-9.
- 84. Potdar, N., et al. First-trimester increase in oxidative stress and risk of small-for-gestational-age fetus. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 2009. 116(5): p. 637-42.
- 85. Friedman, A.M. and Cleary K.L. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*, 2014. 38(3): p. 177-82.
- 86. Roberts, J.M. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*, 2014. 38(3): p. 139-45.
- 87. Potdar, N., et al. First-trimester increase in oxidative stress and risk of small-for-gestational-age fetus. *BJOG*, 2009. 116(5): p. 637-42.
- 88. Stepan, H. and R. Faber. Abnormal uterine perfusion in the second trimester-current pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2004. 208(6): p. 205-9.
- 89. Saker, M., et al. Oxidant and antioxidant status in mothers and their newborns according to birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2008. 141(2): p. 95-9.
- 90. Mert, I., et al. Role of oxidative stress in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res*, 2012. 38(4): p. 658-64.
- 91. Montezano, A.C. and R.M. Touyz. Reactive oxygen species, vascular Nox, and hypertension: focus on translational and clinical research. *Antioxid Redox Signal*, 2014. 20(1): p. 164-82.
- 92. Barker, D.J. and M.A. Hanson. Altered regional blood flow in the fetus: ¿the origins of cardiovascular disease? *Acta Paediatr*, 2004. 93(12): p. 1559-60.
- 93. Bruch, J.F., et al. Computerized microscope morphometry of umbilical vessels from pregnancies with intrauterine growth retardation and abnormal umbilical artery Doppler. *Hum Pathol*, 1997. 28(10): p. 1139-45.
- 94. Raio, L., et al. Umbilical cord morphologic characteristics and umbilical artery Doppler parameters in intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med*, 2003. 22(12): p. 1341-7.
- 95. Yoshimatsu, J., et al. Intrauterine growth restriction and the proliferation of smooth muscle cells in umbilical vessels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006. 46(3): p. 212-6.
- 96. Canas, D., et al. Fetal Growth Restriction Induces Heterogeneous Effects on Vascular Biomechanical and Functional Properties in Guinea Pigs (*Cavia porcellus*). *Front Physiol*, 2017. 8: p. 144.
- 97. Li, H., S. Horke, and U. Forstermann. Vascular oxidative stress, nitric oxide and atherosclerosis. *Atheroscle-*

rosis, 2014. 237(1): p. 208-19.

- 98. Luo, Z., et al. Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 coordinates dimethylarginine dimethylaminohydrolase/PPAR-gamma/endothelial nitric oxide synthase pathways that enhance nitric oxide generation in human glomerular endothelial cells. *Hypertension*, 2015. 65(4): p. 896-902.
- 99. De Pascali, F., et al. Hypoxia and reoxygenation induce endothelial nitric oxide synthase uncoupling in endothelial cells through tetrahydrobiopterin depletion and S-glutathionylation. *Biochemistry*, 2014. 53(22): p. 3679-88.
- 100. Gong, J.S. and G.J. Kim. The role of autophagy in the placenta as a regulator of cell death. *Clin Exp Reprod Med*, 2014. 41(3): p. 97-107.
- 101. Cheung, P.Y., et al. Nitric oxide and platelet function: implications for neonatology. *Semin Perinatol*, 1997. 21(5): p. 409-17.
- 102. Daiber, A., et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*, 2017. 174(12): p. 1591-1619.
- 103. Herrera, E.A., et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol*, 2014. 5: p. 149.
- 104. Bassareo, P.P., et al. Advanced intrauterine growth restriction is associated with reduced excretion of asymmetric dimethylarginine. *Early Hum Dev*, 2014. 90(4): p. 173-6.
- 105. Laskowska, M., et al. Asymmetric dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2011. 24(7): p. 936-42.
- 106. Laskowska, M., K. Laskowska, and J. Oleszczuk. The relation of maternal serum eNOS, NOSTRIN and ADMA levels with aetiopathogenesis of preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015. 28(1): p. 26-32.
- 107. Wang, Y., et al. Developing dual and specific inhibitors of dimethylarginine dimethylaminohydrolase-1 and nitric oxide synthase: toward a targeted polypharmacology to control nitric oxide. *Biochemistry*, 2009. 48(36): p. 8624-35.
- 108. Mount, P.F., B.E. Kemp, and D.A. Power. Regulation of endothelial and myocardial NO synthesis by multi-site eNOS phosphorylation. *J Mol Cell Cardiol*, 2007. 42(2): p. 271-9.
- 109. Krause, B.J., et al. Endothelial eNOS/arginase imbalance contributes to vascular dysfunction in IUGR umbilical and placental vessels. *Placenta*, 2013. 34(1): p. 20-8.
- 110. Casanello, P., et al. Reduced L-arginine transport and nitric oxide synthesis in human umbilical vein endothelial cells from intrauterine growth restriction pregnancies is not further altered by hypoxia. *Placenta*, 2009. 30(7): p. 625-33.
- 111. Kolluru, G.K., et al. Hydrogen sulfide chemical biology: pathophysiological roles and detection. *Nitric Oxide*, 2013. 35: p. 5-20.
- 112. Holwerda, K.M., et al. Hydrogen sulfide producing enzymes in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*, 2012. 33(6): p. 518-21.
- 113. Cindrova-Davies, T., et al. Reduced cystathionine gamma-lyase and increased miR-21 expression are associated with increased vascular resistance in growth-restricted pregnancies: hydrogen sulfide as a placental vasodilator. *Am J Pathol*, 2013. 182(4): p. 1448-58.
- 114. Lu, L., et al. Placental Stem Villus Arterial Remodeling Associated with Reduced Hydrogen Sulfide Synthesis Contributes to Human Fetal Growth Restriction. *Am J Pathol*, 2017. 187(4): p. 908-920.
- 115. Wang, K., et al. Dysregulation of hydrogen sulfide producing enzyme cystathionine gamma-lyase contributes to maternal hypertension and placental abnormalities in preeclampsia. *Circulation*, 2013. 127(25): p. 2514-22.
- 116. Zhao, F., et al. Hydrogen sulfide alleviates placental injury induced by maternal cigarette smoke exposure during pregnancy in rats. *Nitric Oxide*, 2018. 74: p. 102-111.
- 117. Chen, D.B., et al. Human trophoblast-derived hydrogen sulfide stimulates placental artery endothelial cell angiogenesis. *Biol Reprod*, 2017. 97(3): p. 478-489.
- 118. Berger, S.L., et al. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev*, 2009. 23(7): p. 781-3.
- 119. Jablonka, E. and M.J. Lamb. The changing concept of epigenetics. *Ann NY Acad Sci*, 2002. 981: p. 82-96.
- 120. Bird, A. Perceptions of epigenetics. *Nature*, 2007. 447(7143): p. 396-8.

- 121. Goldberg, A.D., C.D. Allis, and E. Bernstein. Epigenetics: a landscape takes shape. *Cell*, 2007. 128(4): p. 635-8.
- 122. Jirtle, R.L. and M.K. Skinner. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet*, 2007. 8(4): p. 253-62.
- 123. Godfrey, K.M. and D.J. Barker. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*, 2001. 4(2B): p. 611-24.
- 124. Yamada, L. and S. Chong. Epigenetic studies in Developmental Origins of Health and Disease: pitfalls and key considerations for study design and interpretation. *J Dev Orig Health Dis*, 2017. 8(1): p. 30-43.
- 125. Goll, M.G. and T.H. Bestor. Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem*, 2005. 74: p. 481-514.
- 126. Klose, R.J. and A.P. Bird. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*, 2006. 31(2): p. 89-97.
- 127. Berger, S.L. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*, 2007. 447(7143): p. 407-12.
- 128. Wu, H. and Y.E. Sun. Epigenetic regulation of stem cell differentiation. *Pediatr Res*, 2006. 59(4 Pt 2): p. 21R-5R.
- 129. Reik, W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature*, 2007. 447(7143): p. 425-32.
- 130. Buryanov, Y.I. and T.V. Shevchuk. DNA methyltransferases and structural-functional specificity of eukaryotic DNA modification. *Biochemistry (Mosc)*, 2005. 70(7): p. 730-42.
- 131. Krause, B.J., et al. Role of DNA methyltransferase 1 on the altered eNOS expression in human umbilical endothelium from intrauterine growth restricted fetuses. *Epigenetics*, 2013. 8(9): p. 944-52.
- 132. Herrera, E.A., et al. N-Acetylcysteine, a glutathione precursor, reverts vascular dysfunction and endothelial epigenetic programming in intrauterine growth restricted guinea pigs. *J Physiol*, 2017. 595(4): p. 1077-1092.
- 133. Vasudevan, S. Posttranscriptional upregulation by microRNAs. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2012. 3(3): p. 311-30.
- 134. Bernstein, E., et al. Dicer is essential for mouse development. *Nat Genet*, 2003. 35(3): p. 215-7.
- 135. Kanellopoulou, C., et al. Dicer-deficient mouse embryonic stem cells are defective in differentiation and centromeric silencing. *Genes Dev*, 2005. 19(4): p. 489-501.
- 136. Hromadnikova, I., et al. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs can predict subsequent onset of gestational hypertension. *PLoS One*, 2014. 9(12): p. e113735.
- 137. Rodosthenous, R.S., et al. Second trimester extracellular microRNAs in maternal blood and fetal growth: An exploratory study. *Epigenetics*, 2017. 12(9): p. 804-810.
- 138. Thamotharan, S., et al. Differential microRNA expression in human placentas of term intra-uterine growth restriction that regulates target genes mediating angiogenesis and amino acid transport. *PLoS One*, 2017. 12(5): p. e0176493.
- 139. Hromadnikova, I., et al. Absolute and relative quantification of placenta-specific microRNAs in maternal circulation with placental insufficiency-related complications. *J Mol Diagn*, 2012. 14(2): p. 160-7.
- 140. Voellenkle, C., et al. Deep-sequencing of endothelial cells exposed to hypoxia reveals the complexity of known and novel microRNAs. *RNA*, 2012. 18(3): p. 472-84.
- 141. Xu, X., et al. miR-21 in ischemia/reperfusion injury: ¿a double-edged sword? *Physiol Genomics*, 2014. 46(21): p. 789-97.
- 142. Kuang, D.B., et al. DDAH1-V3 transcript might act as miR-21 sponge to maintain balance of DDAH1-V1 in cultured HUVECs. *Nitric Oxide*, 2016. 60: p. 59-68.
- 143. Whitehead, C.L., et al. Circulating MicroRNAs in maternal blood as potential biomarkers for fetal hypoxia in-utero. *PLoS One*, 2013. 8(11): p. e78487.
- 144. Chistiakov, D.A., A.N. Orekhov, and Y.V. Bobryshev. The role of miR-126 in embryonic angiogenesis, adult vascular homeostasis, and vascular repair and its alterations in atherosclerotic disease. *J Mol Cell Cardiol*, 2016. 97: p. 47-55.
- 145. Hromadnikova, I., et al. Cardiovascular and Cerebrovascular Disease Associated microRNAs Are Dysregulated in Placental Tissues Affected with Gestational Hypertension, Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction.

PLoS One, 2015. 10(9): p. e0138383.

- 146. Kumar, S., et al. Role of flow-sensitive microRNAs in endothelial dysfunction and atherosclerosis: mechanosensitive athero-miRs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. 34(10): p. 2206-16.
- 147. Swanson, A.M. and A.L. David. Animal models of fetal growth restriction: Considerations for translational medicine. *Placenta*, 2015. 36(6): p. 623-30.
- 148. Pedersen, M.A.A.K.O.A.C.S.D.E.F.R.M.M.H.V.P.G.O.M. *Animal Models of Fetal Medicine and Obstetrics*. March 27th 2018.
- 149. Vuguin, P.M. Animal models for small for gestational age and fetal programming of adult disease. *Hormone research*, 2007. 68(3): p. 113-23.
- 150. Enders, A.C. and T.N. Blankenship. Comparative placental structure. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999. 38(1): p. 3-15.
- 151. Jones, C.T. and J.T. Parer. The effect of alterations in placental blood flow on the growth of and nutrient supply to the fetal guinea-pig. *The Journal of physiology*, 1983. 343: p. 525-37.
- 152. Briscoe, T.A., et al. Cardiovascular and renal disease in the adolescent guinea pig after chronic placental insufficiency. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2004. 191(3): p. 847-55.
- 153. Carter, A.M., et al. Altered expression of IGFs and IGF-binding proteins during intrauterine growth restriction in guinea pigs. *J Endocrinol*, 2005. 184(1): p. 179-89.
- 154. Turner, A.J. and B.J. Trudinger. A modification of the uterine artery restriction technique in the guinea pig fetus produces asymmetrical ultrasound growth. *Placenta*, 2009. 30(3): p. 236-40.
- 155. Thompson, J.A., et al. Central stiffening in adulthood linked to aberrant aortic remodeling under suboptimal intrauterine conditions. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 2011. 301(6): p. R1731-7.
- 156. Cox, P. and T. Marton. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 2009. 23(6): p. 751-64.
- 157. Halliday, H.L. Neonatal management and long-term sequelae. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 2009. 23(6): p. 871-80.
- 158. Walters, E.M., et al. Completion of the swine genome will simplify the production of swine as a large animal biomedical model. *BMC Med Genomics*, 2012. 5: p. 55.
- 159. Carter, A.M. Animal models of human placentation--a review. *Placenta*, 2007. 28 Suppl A: p. S41-7.
- 160. Grigsby, P.L. Animal Models to Study Placental Development and Function throughout Normal and Dysfunctional Human Pregnancy. *Semin Reprod Med*, 2016. 34(1): p. 11-6.
- 161. Khalil, A., L. Hardman, and O.B. P. The role of arginine, homoarginine and nitric oxide in pregnancy. *Amino Acids*, 2015. 47(9): p. 1715-27.
- 162. Villanueva-Garcia, D., et al. A systematic review of experimental and clinical studies of sildenafil citrate for intrauterine growth restriction and pre-term labour. *J Obstet Gynaecol*, 2007. 27(3): p. 255-9.
- 163. von Dadelszen, P., et al. Prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia: development and validation of the fullPIERS model. *Lancet*, 2011. 377(9761): p. 219-27.
- 164. Dastjerdi, M.V., S. Hosseini, and L. Bayani. Sildenafil citrate and uteroplacental perfusion in fetal growth restriction. *J Res Med Sci*, 2012. 17(7): p. 632-6.
- 165. Hawkes, N. Trial of Viagra for fetal growth restriction is halted after baby deaths. *BMJ*, 2018. 362: p. k3247.
- 166. Roberge, S., et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 216(2): p. 110-120 e6.
- 167. Figueras, F. and E. Gratacos. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther*, 2014. 36(2): p. 86-98.
- 168. MacDonald, T.M., E.A. McCarthy and S.P. Walker. Shining light in dark corners: diagnosis and management of late-onset fetal growth restriction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2015. 55(1): p. 3-10.
- 169. Seravalli, V. and A.A. Baschat. A uniform management approach to optimize outcome in fetal growth restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2015. 42(2): p. 275-88.
- 170. Horvath, A., B. Koletzko, and H. Szajewska. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis

of randomized controlled trials. *Br J Nutr*, 2007. 98(2): p. 253-9.

- 171. Hovdenak, N. and K. Haram. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012. 164(2): p. 127-32.
- 172. Rodrigo, R., C. Guichard, and R. Charles. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. *Fundam Clin Pharmacol*, 2007. 21(2): p. 111-27.
- 173. Winterbourn, C.C. and M.B. Hampton. Thiol chemistry and specificity in redox signaling. *Free Radic Biol Med*, 2008. 45(5): p. 549-61.
- 174. Couto, N., J. Wood, and J. Barber. The role of glutathione reductase and related enzymes on cellular redox homeostasis network. *Free Radic Biol Med*, 2016. 95: p. 27-42.
- 175. Lasram, M.M., et al. A review on the possible molecular mechanism of action of N-acetylcysteine against insulin resistance and type-2 diabetes development. *Clin Biochem*, 2015. 48(16-17): p. 1200-8.
- 176. Elbini Dhouib, I., et al. A minireview on N-acetylcysteine: An old drug with new approaches. *Life Sci*, 2016. 151: p. 359-363.
- 177. Crowell, C., et al. Caring for the mother, concentrating on the fetus: intravenous N-acetylcysteine in pregnancy. *Am J Emerg Med*, 2008. 26(6): p. 735 e1-2.
- 178. Jenkins, D.D., et al. Fetal and Neonatal Effects of N-Acetylcysteine When Used for Neuroprotection in Maternal Chorioamnionitis. *J Pediatr*, 2016. 168: p. 67-76 e6.
- 179. Amin, A.F., O.M. Shaaban and M.A. Bediawy. N-acetyl cysteine for treatment of recurrent unexplained pregnancy loss. *Reprod Biomed Online*, 2008. 17(5): p. 722-6.
- 180. Rumiris, D., et al. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status. *Hypertens Pregnancy*, 2006. 25(3): p. 241-53.
- 181. Shahin, A.Y., et al. Effect of oral N-acetyl cysteine on recurrent preterm labor following treatment for bacterial vaginosis. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009. 104(1): p. 44-8.
- 182. Morrison, J.L., et al. Guinea pig models for translation of the developmental origins of health and disease hypothesis into the clinic. *J Physiol*, 2018. 596(23): p. 5535-5569.
- 183. Herrera, E.A., et al. Assessment of in vivo fetal growth and placental vascular function in a novel intrauterine growth restriction model of progressive uterine artery occlusion in guinea pigs. *J Physiol*, 2016. 594(6): p. 1553-61.
- 184. Hashimoto, K., et al. Protective effect of N-acetylcysteine on liver damage during chronic intrauterine hypoxia in fetal guinea pig. *Reprod Sci*, 2012. 19(9): p. 1001-9.
- 185. Al-Hasan, Y.M., et al. Chronic hypoxia impairs cytochrome oxidase activity via oxidative stress in selected fetal Guinea pig organs. *Reprod Sci*, 2013. 20(3): p. 299-307.
- 186. Evans, L.C., et al. Chronic hypoxia increases peroxynitrite, MMP9 expression, and collagen accumulation in fetal guinea pig hearts. *Pediatr Res*, 2012. 71(1): p. 25-31.
- 187. Robertson, N.J., et al. Which neuroprotective agents are ready for bench to bedside translation in the newborn infant? *J Pediatr*, 2012. 160(4): p. 544-552 e4.
- 188. Gluckman, P.D. and M.A. Hanson. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res*, 2004. 56(3): p. 311-7.

El ejercicio físico durante el embarazo como modulador positivo del metabolismo fetal

Cristiane Matt , Caroline Peres Klein, Pauline Maciel August y Rgis Mateus Hozer

El ejercicio físico durante el embarazo aporta beneficios a la madre y al feto. Sin embargo, el tipo de ejercicio elegido, la frecuencia de realización y la intensidad de la actividad física son elecciones decisivas para garantizar la obtención de los resultados deseados. La mayoría de las guías internacionales sugieren que las mujeres embarazadas deben acumular al menos 150 minutos de actividad física de intensidad moderada cada semana para lograr beneficios de salud clínicamente significativos y reducir las complicaciones del embarazo. Los tipos de ejercicio más adecuados son los aeróbicos, y especialmente los que se realizan en un medio acuático para mantener el equilibrio postural, evitar caídas y regular la temperatura corporal, evitando sobrecalentamientos que pueden ser teratogénicos.

El ejercicio físico durante el embarazo permite un mejor control del peso corporal de la gestante, además de mantener el peso en el rango normal del bebé al nacer, evitando el sobrepeso y una serie de consecuencias para la salud a lo largo de la vida. Los beneficios para la progenie involucran a todo el organismo, y en este capítulo discutiremos con más detalle los efectos del ejercicio materno sobre el metabolismo cerebral, muscular y adiposo en humanos y animales. Los datos de la literatura son aún incipientes, pero hay evidencia de que el ejercicio materno es un método barato, saludable y con poco riesgo de efectos adversos; contribuyendo a mejorar la calidad de vida de la madre y la progenie de manera consistente y a largo plazo.

Introducción

El ejercicio físico es uno de los factores ambientales más comunes en la vida cotidiana, formando parte de hábitos saludables en todas las etapas de la vida. Varios estudios en la literatura han demostrado el potencial del ejercicio físico en la prevención y el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles. En este contexto, una revisión reciente de Pedersen y Saltin (1) aporta evidencias de la prescripción del ejercicio físico para el tratamiento de 26 enfermedades, desde enfermedades metabólicas hasta

neurodegenerativas. Un grupo especial de la sociedad que puede beneficiarse de los efectos positivos del ejercicio es el de las mujeres embarazadas. De hecho, no solo la gestante experimentar los beneficios del ejercicio, sino también el individuo en entrenamiento, pudiendo verse afectado de manera más intensa, considerando la plasticidad metabólica y celular durante el desarrollo (2-4). Según Barker (4), la definición de plasticidad del desarrollo es “la capacidad de un solo genotipo para producir más de una forma alternativa de estructura, estado fisiológico o comportamiento en res-

puesta a las condiciones ambientales”.

Entre los factores ambientales que pueden interferir con el embarazo, el ejercicio se destaca por ser modificable y controlable. Así, individuos con diferentes necesidades pueden modular la intensidad, la frecuencia y la duración del ejercicio; individualizando la dosis adecuada. Al considerar a las mujeres embarazadas sanas, varias guías internacionales sugieren realizar 150 minutos por semana de ejercicio de intensidad moderada, divididos la mayoría de los días de la semana (5-7). La intensidad del ejercicio puede medirse mediante la “prueba del habla”, en la que la intensidad moderada se caracteriza por la capacidad del individuo para hablar cómodamente mientras lo realiza. Curiosamente, las pautas más modernas indican que se obtienen mayores ganancias cuando se combinan ejercicios aeróbicos y de fuerza. A pesar de numerosos estudios que muestran los beneficios del ejercicio físico durante el embarazo, muchos médicos contraindican a sus pacientes a realizar ejercicio en esta etapa de la vida, impidiendo así el desarrollo de una nueva generación más resistente al desarrollo de enfermedades en la edad adulta.

La realización de un programa de ejercicio físico por parte de mujeres embarazadas durante 150 minutos o más por semana puede traer una serie de beneficios para la madre y el bebé. El período gestacional se caracteriza por una serie de cambios metabólicos en la madre, con el fin de garantizar el apoyo nutricional al feto en desarrollo. Como resultado de estos cambios endocrinos, es común experimentar una reducción de la sensibilidad a la insulina, que se asocia con el desarrollo de diabetes gestacional. El ejercicio durante el embarazo revierte estos

efectos, aumentando la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa (8). En este contexto, una revisión sistemática de Di Mascio (9) demostró que el ejercicio materno reduce significativamente el riesgo de desarrollar diabetes mellitus gestacional y disfunciones asociadas con la hipertensión. La posibilidad de parto por cesárea también se reduce en mujeres embarazadas que realizan ejercicio físico (9, 10). Además, las mujeres embarazadas que hacen ejercicio presentan una mayor sensación de bienestar, menos estrés, mejor estado de ánimo, mayor tolerancia al dolor, menor aumento de peso, incluida la masa grasa, y los partos pueden ser más cortos (11). Por otro lado, un estilo de vida sedentario aumenta el riesgo de macrosomía y de bajo peso al nacer en 2, 5 veces más (12).

Los beneficios del ejercicio físico para los bebés de madres embarazadas están menos estudiados y solo se estudia el peso al nacer. En general, los bebés nacidos de madres ejercitadas tienen un peso más bajo, pero dentro del rango normal (6). La literatura presenta un número limitado de estudios que abordan este aspecto de una manera más elaborada, mostrando que el desempeño de la comunicación cognitiva y oral a los 5 años aumenta en los niños cuyas madres hicieron ejercicio durante el embarazo (13); y que el rendimiento en matemáticas y lenguaje en hombres jóvenes mejora cuando sus madres realizan ejercicio durante el embarazo (14).

Pero ¿cómo puede el ejercicio realizado por la madre modular el metabolismo de la progenie? Aún no tenemos una respuesta definitiva, pero se explorarán algunas vías posibles en este capítulo. Utilizando modelos animales, que pueden proporcionar

muestras de tejido para estudiar los mecanismos por los cuales el ejercicio materno modula el metabolismo fetal. Creemos que pueden estar involucrados uno o más de los siguientes mecanismos: (1) producción de especies reactivas y otras moléculas de señalización, (2) aumento de la capacidad antioxidante, (3) aumento de la capacidad energética aumentando el número de mitocondrias (4) inducir cambios epigenéticos, (5) aumento de la producción de neurotrofinas y otros factores de crecimiento, (6) modulación del sistema endocrino, y/o (7) modulación de la producción de moléculas de señalización celular, aspectos se explorar en con más detalle a lo largo de este capítulo.

Indicaciones de actividad física

Las recomendaciones globales de actividad física de la Organización Mundial de la Salud (OMS) destacan la importancia del ejercicio físico para promover la salud de la población, en todos los grupos de edad, incluidas las mujeres embarazadas (15). Las guías publicadas por países como Australia, Canadá, Estados Unidos de América, Dinamarca, Japón y Reino Unido recomiendan la actividad física durante el embarazo, ya que esta práctica ofrece varios beneficios a la salud del feto y de la embarazada, trayendo beneficios físicos y mentales; así como también se relaciona con la reducción del riesgo de complicaciones correspondientes con el embarazo (7). Sin embargo, la actividad física debe estar programada para evitar complicaciones a la gestante y al feto derivadas de cambios fisiológicos y morfológicos. En general, se recomienda que, en ausencia de contraindicaciones médicas, todas las mujeres embarazadas deben realizar actividad física y, por lo tanto, se les anima a continuar o iniciar la práctica de actividad física

en el período prenatal (5, 16). Además, las gestantes con hipertensión, diabetes gestacional u obesidad también deben ser alentadas a realizar actividad física (17).

Las guías informan sobre el tipo, duración, frecuencia e intensidad de la actividad física considerada segura para las mujeres embarazadas (15). Estos componentes son importantes porque influyen en los beneficios conferidos a la madre y al feto. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) (16), la Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá (SOGC) (5) y la Sociedad Australiana Medicina del Deporte (18) indican que la mujer embarazada realiza una actividad física moderada, cuando el embarazo es de bajo riesgo. Para lograr beneficios para la salud y reducir el riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo, la duración debe ser de 150 minutos por semana (2 horas y 30 minutos), con una frecuencia de al menos 3 días a la semana (5, 16) 20-30 minutos al día, casi todos los días de la semana (16). Es importante señalar que la actividad física moderada durante el embarazo no presenta riesgos para el feto, ya que se producen mecanismos de compensación metabólica (19). Aunque la actividad física reduce el flujo sanguíneo intrauterino hasta en un 20 %, la captación de oxígeno fetal permanece sin cambios, lo que se debe al aumento compensatorio del hematocrito y la extracción de oxígeno (20).

La actividad física está contraindicada especialmente en situaciones de sangrado persistente en el segundo o tercer trimestre, riesgo de parto prematuro, placenta previa a las 28 semanas de gestación, anemia severa, preeclampsia, hipertensión no controlada, restricción del crecimiento intrauterino, diabetes tipo I descompensada, y enferme-

dades cardíacas y pulmonares graves (5, 16). En las mujeres en las que se permite el ejercicio, la actividad física debe interrumpirse como resultado de cualquier malestar o cambio en el curso normal del embarazo, como situaciones en las que hay sangrado vaginal, contracciones regulares, pérdida de líquido amniótico, disminución de los movimientos fetales, mareos, dolor en el pecho, hinchazón o dolor en la pantorrilla, o debilidad muscular que afecta el equilibrio (16).

Intensidad, duración y frecuencia de la actividad física

Tras constatar la ausencia de contraindicaciones, la gestante podrá ser sometida a pruebas de esfuerzo máximo o submáximo para una mayor precisión de la intensidad del ejercicio, pudiendo utilizar diferentes protocolos (por ejemplo: tapiz rodante o bicicleta estática) siempre que no existan riesgos para las variables necesarias, que se estiman con precisión (21).

Hay diferentes formas de determinar la intensidad de la actividad física, según la

reacción del cuerpo a la actividad o la frecuencia cardíaca. Por tanto, la intensidad se puede medir mediante equivalentes metabólicos (MET), frecuencia cardíaca, percepción subjetiva del esfuerzo y test del habla.

Tres MET (1) corresponden a una actividad de intensidad moderada (22), mientras que la frecuencia cardíaca entre el 50 y el 70 % de la frecuencia cardíaca máxima del individuo define la actividad de intensidad moderada. El nivel de percepción subjetiva del esfuerzo para evaluar la intensidad de la actividad se mide mediante la escala de Borg, que consiste en la clasificación del esfuerzo percibido por el individuo evaluado (Tabla 1), mediante una puntuación de 6 a 20 (23). Esta clasificación se correlaciona con la respuesta al ejercicio en relación con la frecuencia cardíaca, los niveles de lactato en sangre, la ventilación y la capacidad cardio-respiratoria (23). El intervalo ideal para la prescripción de ejercicio durante el embarazo sería de 12 a 14 puntos en la escala, junto con el control de la frecuencia cardíaca, que durante el embarazo representa aproximadamente el 60-80 % del $VO_{2\text{ máx}}$.

También se puede utilizar la prueba del habla, donde se puede mantener el ejercicio siempre que la mujer embarazada pueda seguir una conversación sin desgaste (16).

La duración de la actividad física debe considerarse junto con la intensidad. Una duración de 30 minutos está indicada para mujeres embarazadas para evitar hipoglucemias y sobrecalentamiento (5). La actividad física se puede realizar todos los días de la semana; sin embargo, para lograr los beneficios del ejercicio, la frecuencia debe ser de al menos 3 veces por semana (5).

Tabla 1
Escala de Borg.

6-8	Muy fácil
9-10	Fácil
11-12	Relativamente fácil
13-14	Un poco cansado
15-16	Fatigoso
17-18	Muy cansador
19-20	Exhaustivo

Adaptado de Borg (23).

Tipos de actividad física indicada durante el embarazo

Entre los tipos de actividad física considerados seguros y beneficiosos para las mujeres embarazadas, se recomiendan actividades como caminar, bicicleta estática, ejercicios acuáticos, estiramientos, pilates, yoga u otras actividades aeróbicas de bajo impacto (16, 24). Por otro lado, las actividades de alto impacto que presentan riesgo de caídas, buceo o deportes de contacto están contraindicadas durante el embarazo (16). Para aquellas mujeres embarazadas que ya realizaban actividades de alta intensidad, como correr, entrenamiento de fuerza y deportes de raqueta; se sugiere que puedan seguir practicando estos deportes bajo orientación médica. Sin embargo, las actividades de alta intensidad o actividades que excedan los 45 minutos deben realizarse en ambientes con temperatura controlada y un control adecuado del consumo de agua y calorías, para evitar el sobrecalentamiento y la deshidratación que son teratogénicos para el feto (16). Por tanto, es prudente evitar el ejercicio vigoroso en ambientes calurosos y húmedos, y priorizar sesiones de ejercicio más cortas con una hidratación adecuada en un ambiente de temperatura controlada.

Caminar o realizar actividades con bicicleta estática, son actividades indicadas durante el embarazo ya que presentan un bajo riesgo de caídas y mejoran la capacidad aeróbica submáxima. Las actividades acuáticas, como la natación, se recomiendan ampliamente para las mujeres embarazadas, ya que ofrecen varias ventajas en comparación con otras modalidades (25, 26). Además, la propiedad flotante del agua ofrece comodidad a la mujer embarazada, es beneficiosa para las articulaciones de la madre y no presenta riesgo de caídas (27). El medio acu-

tico funciona como termorregulador porque permite disipar el aumento de temperatura inducido por la actividad física durante la práctica, y así, protege al feto del sobrecalentamiento y de los efectos teratogénicos asociados al aumento de temperatura (27, 28). Sin embargo, se requiere el control de la temperatura del agua para evitar la pérdida de calor o la hipertermia si la temperatura es demasiado alta, o rigidez muscular e hipotermia a temperaturas muy bajas (25). Además, la frecuencia cardíaca se reduce en el agua, la expansión del volumen sanguíneo que acompaña a la inmersión ayuda a mantener el flujo sanguíneo tero-placental, asegurando la disponibilidad de oxígeno y manteniendo la tasa metabólica fetal (26). Entre los efectos del yoga y pilates durante el embarazo se encuentran la mejora del dolor, la presión arterial, la fuerza, la flexibilidad, la reducción de la ansiedad y la depresión, la mejora de la eficiencia del sueño y la calidad de vida de las mujeres (29). Sin embargo, deben evitarse las posiciones de yoga y pilates que causan hipotensión y disminución del retorno venoso, ya que pueden provocar una disminución del riego sanguíneo intrauterino (5). A pesar de la recomendación de que las embarazadas sigan practicando los ejercicios a los que ya están acostumbradas, si es de alto impacto es recomendable disminuir la intensidad o elegir otra modalidad similar que provoque menos desplazamiento de peso, reduciendo así el riesgo de sobrecargas articulares, aborto y parto prematuro (30). Las actividades de contacto están contraindicadas ya que existe el riesgo de traumatismo abdominal y caídas, lo que aumenta el riesgo de traumatismo del feto (5). El buceo está contraindicado debido a la formación de burbujas que pueden afectar la circulación pulmonar del feto y provocar la muerte (5).

Efectos del ejercicio en el embarazo

Efectos maternos

Durante el embarazo hay un aumento en el uso de insulina y una reducción en la producción de las células β pancreáticas, debido a un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus gestacional (DMG) (31). Las mujeres con diabetes gestacional tienen el doble de probabilidades de desarrollar infecciones del tracto urinario, lo que puede explicarse por el aumento de glucosa en la orina y también por un mayor riesgo de preeclampsia, desprendimiento de placenta y parto prematuro. A largo plazo, las mujeres con DMG tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y obesidad (32).

Varios estudios demuestran el efecto del ejercicio físico durante el embarazo, reduciendo la incidencia de DMG (24, 33), tanto en mujeres sanas como con sobrepeso y obesas (34-36), además de promover un mayor control glucémico en mujeres embarazadas con diabetes tipo 2 (37). Garnaes y colaboradores (34) demuestran que las mujeres embarazadas con índice de masa corporal (IMC) ≥ 28 , que iniciaron ejercicios aeróbicos y de fuerza supervisados en el primer trimestre por un total de 180 minutos a la semana, presentaron una reducción del 75 % al final del embarazo en el caso de DMG. Estos efectos pueden explicarse por la acción ya conocida del ejercicio físico, que promueve la mejora de la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa mediante la preservación de las células β y estimula la captación de glucosa al aumentar los transportadores de glucosa sensibles a la insulina (38-40).

Según Ruchat (41) las intensidades m-

nimas de ejercicio aeróbico (caminar) para prevenir la diabetes gestacional son: en mujeres con bajo riesgo de desarrollar diabetes, al menos 25 minutos de intensidad baja a alta para cambios en la captación de diabetes glucosa; y para las mujeres con mayor riesgo, al menos 25 minutos a alta intensidad o 35 a 40 minutos a baja intensidad. El ejercicio debe ir acompañado de una dieta equilibrada para intensificar los efectos beneficiosos.

Los trastornos hipertensivos en el embarazo están relacionados con varias complicaciones como desprendimiento de placenta, insuficiencia hepática y parto prematuro, y son la principal causa de mortalidad materna en todo el mundo, lo que contribuye al aumento de la mortalidad y morbilidad perinatal (42). La preeclampsia se caracteriza por la aparición de hipertensión y proteinuria en el período gestacional, generalmente se descubre después de la semana 20 del embarazo cuando la mujer describe síntomas como dolor de cabeza, dolor abdominal y visión borrosa. Un meta-análisis que evaluó el efecto del ejercicio en mujeres embarazadas sanas, la práctica de ejercicio aeróbico durante 30 a 60 minutos, de 2 a 7 veces por semana, desde el primer trimestre ha reducido los trastornos relacionados con la hipertensión gestacional y la incidencia de hipertensión gestacional (43).

En las embarazadas obesas, la práctica de ejercicio aeróbico desde el primer trimestre hasta el final del embarazo provocó una reducción de la presión sistólica, evaluada entre las semanas 34 y 37 (34).

En consecuencia, las mujeres embarazadas que informaron actividad física intensa en el período de un año antes del embarazo demostraron un 78 % menos de riesgo de

preeclampsia, en comparación con las mujeres embarazadas que informaron poco o ningún esfuerzo en el mismo período. En comparación con las embarazadas inactivas, las que mantuvieron una práctica de ejercicio físico ligero o moderado en las primeras veinte semanas de embarazo redujeron el riesgo de preeclampsia en un 24 % (44, 45). El efecto positivo en el control de la hipertensión gestacional aún no está claro, pero puede estar relacionado con la reducción de la inflamación, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, así como con la mejora del perfil lipídico y la vascularización placentaria (46).

Finalmente, entre otros efectos beneficiosos del ejercicio durante el embarazo para las mujeres, hay una mejor tolerancia al dolor lumbar y pélvico, con menor intensidad del dolor y una mejora en la capacidad funcional (47-49), mejora en la calidad del sueño (50), prevención y tratamiento de la incontinencia urinaria con ejercicios específicos para fortalecer el músculo pélvico (51), mejora la imagen corporal y disminuye el riesgo de depresión (52).

Efectos en la descendencia

La Figura 1 proporciona un resumen de los beneficios del ejercicio aeróbico en la progenie, que se explorarán en los siguientes subtemas.

Sistema nervioso central

Existe un creciente cuerpo de evidencia que demuestra los efectos beneficiosos del ejercicio regular sobre el sistema nervioso central (SNC). En esta línea, los estudios han demostrado que el ejercicio físico es un enfoque terapéutico eficaz indepen-

dientemente de la condición fisiológica del individuo, protegiendo contra el deterioro cognitivo y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, preservando la salud y las funciones cognitivas (53-56).

Tanto los estudios en humanos como en animales ya han demostrado que el ejercicio mejora la memoria y el aprendizaje (53-56). Además, un metaanálisis que incluye 16 estudios ha demostrado que las personas que realizan ejercicios físicos tienen un 28 % menos de probabilidades de desarrollar demencia por cualquier causa y un 45 % menos de riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, demostrando que el ejercicio físico, además de promover mejoras funcionales en el cerebro, también es capaz de proteger contra el deterioro cognitivo y el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles a lo largo de la vida (57).

El hipocampo es una región del cerebro vinculada al aprendizaje espacial y la memoria (53-55). Numerosos estudios científicos se centran en esta estructura cerebral y han demostrado que el ejercicio físico es capaz de mejorar la plasticidad neuronal, además de incrementar la neurogénesis en la circunvolución dentada, una región específica del hipocampo, lo que explica en parte los efectos del ejercicio físico sobre la memoria, aprendizaje y prevención del deterioro cognitivo (53-55, 58, 59). Entre los varios efectos beneficiosos encontrados en el cerebro se halla el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una neurotrofina cuya concentración sanguínea y cerebral aumenta en respuesta al ejercicio (56, 60, 61). Por ejemplo, los estudios muestran que niveles más altos de BDNF se asocian con una mejor memoria espacial, episódica y verbal, mientras que una disminución

Figura 1

Efectos del ejercicio físico materno en la progenie.



en los niveles de BDNF se asocia con atrofia en el hipocampo de las personas mayores (53, 60). Sin embargo, los estudios muestran que estos efectos no son causados exclusivamente por niveles elevados de BDNF. Otras moléculas neuro activas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1) también están asociadas con los efectos descritos anteriormente. Ambos factores de crecimiento actúan sobre el SNC, se liberan en respuesta al ejercicio y se encuentran aumentados en el hipocampo (53, 54, 61). Los estudios en humanos demuestran efectos vasculares en el cerebro, como un aumento de la angiogénesis en el hipocampo de los ancianos en respuesta a 4 meses de ejercicio aeróbico, además de un aumento del volumen sanguíneo en la circunvolución dentada, en el hipocampo de individuos jóvenes que hicieron ejercicio durante 3 meses (53), efectos mediados por VEGF, el principal modulador de la angiogénesis (61, 62). También se sabe que el IGF1 tiene efectos neurotróficos sobre el SNC y ayuda en el mantenimiento de las células, además de participar en la diferenciación, proliferación, neurogénesis, plasticidad sináptica y memoria (53). En adición, los estudios muestran que las inyecciones sistémicas IGF1 imitan los efectos beneficiosos del ejercicio en ratas sedentarias, incluyendo neurogénesis en el hipocampo (61).

Con respecto al ejercicio físico durante el embarazo, varios estudios documentan que las crías de ratas que hicieron ejercicio durante el embarazo tienen un mejor desarrollo cerebral, una mayor neurogénesis del hipocampo, mayores niveles de BDNF y VEGF y una mayor capacidad de aprendizaje y memoria, además de disminuir el comportamiento depresivo y el déficit de aprendizaje

(63-67). Estos datos refuerzan el efecto de la programación metabólica del ejercicio en el cerebro de la descendencia, aumentando su capacidad cognitiva en la edad adulta, pudiendo proteger el cerebro de la descendencia e incluso retrasar o prevenir el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas a lo largo de la vida.

Con el fin de demostrar los efectos protectores del ejercicio materno sobre el cerebro de la descendencia, una investigación realizada con ratones transgénicos que desarrollan el fenotipo de la enfermedad de Alzheimer mostró que las crías de estos animales que nadaron durante la gestación eran más resistentes al desarrollo de la enfermedad, presentando un área más pequeña de placa amiloide, además de tener niveles más bajos de marcadores inflamatorios y estrés oxidativo en el cerebro (68).

Nuestro grupo de investigación utilizó un modelo murino de la enfermedad de Alzheimer, en el que la descendencia adulta de ratas sedentarias o nadadoras recibió una inyección intracerebroventricular de péptidos β -amiloides oligomerizados (69). Los efectos encontrados en este estudio demuestran una importante evidencia de protección contra el déficit cognitivo y el deterioro del metabolismo energético cerebral mediado por el ejercicio materno de nacimiento. El grupo experimental de nacimiento materno, al que se le inyectó el péptido β -amiloide, se protegió contra los déficits de memoria y aprendizaje, informado por el mejor desempeño en las pruebas de reconocimiento de objetos y en el laberinto acuático de Morris, en comparación con el grupo de animales que fue recién inyectado con el péptido.

Además, la descendencia de las ratas ejercitadas mostró un aumento en el número de mitocondrias funcionales y en la actividad del sistema de transporte de electrones mitocondrial en el hipocampo y en la corteza prefrontal. Finalmente, el ejercicio materno protegió a la descendencia frente al daño causado por la inyección de péptidos en el metabolismo mitocondrial, evitando la disminución de la actividad de la enzima alfa-cetoglutarato deshidrogenasa y del contenido de sinaptofisina, considerada un importante marcador de viabilidad sinéptica y encontrada bastante disminuida en la enfermedad de Alzheimer.

Estos efectos positivos sobre la actividad mitocondrial no se limitan al hipocampo y la corteza prefrontal, como demuestra otro estudio de nuestro laboratorio. La descendencia de ratas que nadaron antes y durante la gestación tiene una mayor biogénesis mitocondrial además de un aumento de las defensas antioxidantes en varias regiones del cerebro a los 7 días de vida (70), lo que demuestra el efecto modulador del ejercicio desde las primeras etapas de la vida postnatal. Estos estudios demuestran la capacidad del ejercicio materno para incrementar la capacidad oxidativa celular en el cerebro, un efecto importante en lo que respecta al desarrollo y funcionamiento del cerebro, además de incrementar las defensas antioxidantes, protegiendo al cerebro del daño de especies reactivas, reforzando el efecto neuroprotector del ejercicio en la descendencia a lo largo de la vida del individuo.

Las mejoras epigenéticas se han contemplado como el mecanismo principal de acción del ejercicio físico en la descendencia. En sentido estricto, los cambios en la expresión génica que son dependientes de la

metilación del ADN y las modificaciones de histonas, ya se han demostrado con la práctica del ejercicio paterno (71). Se han encontrado cambios en la metilación del ADN de los espermatozoides después del ejercicio físico en ratas y seres humanos (72), que pueden estar asociados con una mejora en las pruebas de memoria espacial y niveles más bajos de metilación en el hipocampo, en un modelo animal en hijos adultos (73, 74). Se ha demostrado que el ejercicio en otros momentos de la vida provoca cambios positivos en la metilación de varios genes implicados en el deterioro cognitivo, la diabetes tipo 2 y otras enfermedades (75).

Otra forma de evaluar funcionalmente el desarrollo cerebral en el período posnatal, tanto en humanos como en animales de laboratorio, es analizar los reflejos ontogénicos del recién nacido (76). Se han realizado pocos estudios, preclínicos y clínicos, para evaluar los efectos del ejercicio materno en el desarrollo cerebral de la descendencia. Un estudio intentó evaluar el desarrollo neurológico de la descendencia de ratas que realizaron ejercicios de natación durante el embarazo y demostró que no hubo efectos sobre los parámetros del desarrollo neurológico evaluados en el estudio (77). Sin embargo, este mismo trabajo muestra que las crías de ratas ejercitadas durante la gestación alcanzaron la etapa más madura de movimiento antes que las crías de ratas del grupo control, característica que puede evaluarse observando el comportamiento exploratorio de los animales, demostrando que el ejercicio materno puede afectar funcionalmente al desarrollo neuromotor de la descendencia.

También se sabe que la cuestión nutricional tiene gran relevancia en lo que concier-

ne al neurodesarrollo de la progenie. Varias investigaciones demuestran los efectos nocivos de los hábitos alimentarios inadecuados durante el embarazo. En este sentido, un estudio que unió el ejercicio físico materno durante el embarazo y el uso de una dieta hipoproteica en el mismo periodo mostró que la descendencia de ratas que fueron alimentadas con una dieta hipoproteica presentaba un retraso en el neurodesarrollo, mientras que el grupo de madres ejercitadas pudo prevenir este retraso causado por la dieta (78), reforzando el efecto protector del ejercicio.

Algunos estudios clínicos buscan evaluar el desarrollo cerebral de los hijos de madres que hicieron ejercicio durante el embarazo. Para demostrar los efectos del ejercicio físico durante el embarazo en el desarrollo motor, un estudio evaluó a mujeres embarazadas que hacían ejercicio antes y durante el embarazo y al evaluar a sus hijos a los 5 años de edad, se encontró que obtenían mejores resultados en la escala de Wechsler para la inteligencia general y mejores habilidades de lenguaje oral que los hijos de madres sedentarias durante el periodo gestacional (13).

Un segundo estudio, realizado por el mismo autor, evaluó el desarrollo neurológico de niños de 1 año de edad, cuyas madres hacían ejercicio durante el embarazo. Se observó que los niños tenían un mejor desarrollo neuromotor, pero mostraron un desarrollo mental, evaluado por la escala de Bayley similar a los niños nacidos de madres que no hicieron ejercicio durante el embarazo (79). En un tercer trabajo, el autor evaluó la conducta motora, a través de las escalas de evaluación del comportamiento neonatal de Brazelton de niños recién nacidos y a los 5 días de edad, hijos de madres que hicieron

ejercicio durante al menos tres sesiones de 20 minutos de actividad aeróbica durante el embarazo. En este estudio se demostró que estos niños se diferenciaban de los del grupo control en cuanto a orientación y autorregulación (80), demostrando que el ejercicio físico de la madre es capaz de afectar el desarrollo cerebral de los niños.

Los neonatos nacidos de un embarazo activo también tienen un cerebro más maduro asociado con la discriminación del sonido y la memoria auditiva, identificados a través de una respuesta neuroelétrica analizada en electroencefalografía (81).

En dos revisiones que evalúan la práctica de ejercicio materno en humanos, de los seis estudios analizados, solo uno de ellos no encontró relación de mejora en el neurodesarrollo de la descendencia (82, 83), sin embargo, es necesario valorar cuidadosamente los efectos del ejercicio materno en el desarrollo neuromotor de los niños, ya que en los trabajos clínicos mencionados anteriormente no se observó un control estricto sobre la variable ejercicio, lo que puede enmascarar los resultados. Así, el desafío para las investigaciones clínicas futuras es un mayor control sobre el ejercicio y sus variables, como la intensidad, el volumen, el tipo y también el periodo gestacional aplicado, para dilucidar mejor los efectos del ejercicio en el neurodesarrollo neonatal.

Músculo esquelético

Aproximadamente el 40 % de nuestro peso corporal está formado por músculo esquelético. En términos de energía, del 20 al 30 % de nuestro gasto energético en reposo se atribuye a este tejido, y esta proporción se eleva al 90 % cuando hacemos ejercicio. Por tanto, el tejido muscular tiene una influencia directa sobre el metabolismo ener-

gético, tanto en individuos en condiciones fisiológicas normales o alteradas, como en el caso de las mujeres embarazadas (8, 84, 85). Varios estudios ya han demostrado los efectos del ejercicio sobre el metabolismo, especialmente en relación con la mejora de la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, efectos que son muy importantes a la hora de relacionar la salud y el metabolismo, especialmente en mujeres embarazadas con mayores posibilidades de desarrollar diabetes gestacional (8, 84, 85). Por ello, cabe destacar la relevancia que juega el músculo esquelético en la regulación del metabolismo y la homeostasis energética de nuestro organismo.

La musculatura esquelética responde de manera diferente según la modalidad practicada, la intensidad y el volumen de ejercicio. Si bien esta distinción existe y se pueden detectar posibles efectos diferentes, nos centraremos en los efectos causados en el músculo por los ejercicios aeróbicos, realizados dentro de las pautas internacionales presentadas anteriormente.

Los ejercicios aeróbicos, como caminar, correr o nadar, tienen una marcada característica de mayor consumo de oxígeno para suplir la demanda energética durante su ejecución, por lo que uno de los principales efectos adaptativos a los ejercicios aeróbicos es la biogénesis mitocondrial (3) (86). Las mitocondrias son un componente fundamental para el metabolismo energético y son las principales responsables de la capacidad oxidativa celular, es decir, el aumento del número de mitocondrias implica directamente la capacidad del individuo para generar energía para la célula. Si bien la biogénesis mitocondrial es un efecto adaptativo importante en el aumento de la capacidad

oxidativa muscular, es conveniente señalar que también existen adaptaciones vasculares debidas a los ejercicios aeróbicos, como la angiogénesis (4) que, junto con el sistema cardiovascular, son fundamentales para la captura, transporte y uso de oxígeno, tanto para los músculos esqueléticos como para otros órganos y tejidos de nuestro cuerpo (62, 86).

Tanto la biogénesis mitocondrial como la angiogénesis son efectos conocidos del ejercicio aeróbico sobre los músculos esqueléticos (8, 62). Algunos estudios buscan describir las vías moleculares involucradas en estos dos procesos. En el caso de la biogénesis mitocondrial, una proteína llamada coactivador 1 del receptor activado por proliferador de peroxisoma (PGC-1 α) se considera el principal regulador, funcionando como coactivador de diferentes factores de transcripción en el núcleo celular, como el factor respiratorio nuclear 1 (NRF1), que a su vez codifica proteínas responsables de la replicación del ADN mitocondrial, dando como resultado la biogénesis (8, 86).

En el proceso de angiogénesis, la lógica es similar. Sin embargo, el VEGF es responsable en este caso, una citocina almacenada en vesículas y secretada en respuesta a diferentes condiciones de ejercicio, como el aumento de presión en los vasos sanguíneos debido a la redistribución del flujo sanguíneo y también por cambios en el suministro de energía muscular (62). En estas condiciones, se observa un aumento en los niveles de VEGF como resultado del ejercicio, lo que conduce a una respuesta angiogénica en el endotelio, aumentando así la densidad de los capilares, proporcionando un aumento en la difusión de oxígeno al músculo (62).

El incremento del consumo de oxígeno debido al aumento de la demanda metabólica durante el ejercicio físico también eleva sustancialmente la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La producción de ROS por parte de las células es un proceso normal, sin embargo, un desequilibrio negativo entre la producción y la neutralización de estos compuestos por las enzimas antioxidantes puede provocar efectos nocivos en las células, como daño a los orgánulos, membranas celulares y orgánulos, que pueden causar la muerte celular, tanto en músculos como en otros tejidos (87). Si bien las ROS pueden causar efectos negativos en las células, varios estudios ya han demostrado que estos compuestos también juegan un papel fundamental en la señalización celular, activando proteínas relacionadas con las vías de señalización intracelular, como la PGC-1 α , citada anteriormente, que desencadenan una serie de efectos adaptativos, como el aumento de la producción de enzimas antioxidantes, la mejora de las defensas celulares y la promoción de la biogénesis mitocondrial (87).

Además, los efectos beneficiosos del ejercicio aeróbico no se limitan a los músculos esqueléticos de las mujeres embarazadas y pueden causar efectos en el músculo esquelético de sus hijos. Aunque todavía es insuficiente, existe un número creciente de estudios que buscan evaluar los efectos del ejercicio materno sobre el músculo esquelético de la progenie. Y los experimentos con animales han demostrado que las crías de ratas hembra que se ejercitaron durante el embarazo tienen efectos positivos sobre el músculo esquelético de la descendencia. En un artículo se ha evaluado la descendencia de ratas que se ejercitaron libremente sobre ruedas deslizantes durante toda la gestación

y demostró que los animales obtuvieron una mejora en la capacidad oxidativa muscular, con un aumento significativo en la actividad del 4to complejo del sistema de transporte de electrones, resultando en un mayor consumo de oxígeno y producción de ATP por las mitocondrias (88).

La disminución de la capacidad oxidativa muscular es una característica muy presente en enfermedades crónicas no transmisibles, como la obesidad (84, 89, 90). En este sentido, algunos estudios demuestran que el ejercicio materno durante el embarazo tiene efectos protectores sobre los niños (85, 88, 91). Un estudio en ratas demostró que el ejercicio físico materno pudo proteger a la descendencia adulta de los efectos negativos de una dieta alta en grasas, previniendo la hipermetilación del gen responsable de la transcripción de PGC-1 α (89). Los cambios epigenéticos como la metilación del ADN pueden silenciar la expresión de genes, agravando la enfermedad, en este sentido, es evidente que el ejercicio puede actuar de manera protectora incluso a nivel transcripcional en genes claves en el mantenimiento del metabolismo celular (89).

Otro trabajo, realizado en animales, mostró que las crías de ratas obesas, aunque hacían ejercicio durante la gestación, estaban protegidas de los efectos nocivos provocados por la obesidad materna, protegiéndolas del aumento de peso en la juventud, además de proteger contra la disminución en la expresión de los receptores del transportador de glucosa 4 (GLUT4) en la musculatura (91). El transportador GLUT4 es responsable de la captación de glucosa tanto en el músculo como en el tejido adiposo, siendo sensible a la insulina, regulando el metabolismo de los carbohidratos mediante la modulación de la entrada de este nutriente en estas células.

Además, en línea con los resultados presentados anteriormente, varios estudios en animales ya han demostrado que el ejercicio físico materno durante el embarazo mejora la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en la descendencia, reforzando a su vez el ejercicio materno como práctica beneficiosa y protectora, tanto para la madre como para los hijos (84, 85, 88, 91).

Tejido adiposo

El aumento de peso excesivo durante el embarazo afecta aproximadamente al 50 % de las mujeres embarazadas, lo que conlleva riesgos tanto para la madre como para el feto (92). En este sentido, la práctica regular de ejercicio físico durante el embarazo muestra un efecto beneficioso, reduciendo el aumento de peso (93) y el depósito de grasa corporal (94). Sin embargo, aunque algunos estudios no han demostrado el efecto del ejercicio sobre estos parámetros en embarazos saludables (95-98), se ha observado la protección del ejercicio en respuesta a las agresiones metabólicas. Por ejemplo, se ha visto una menor acumulación de grasa perirrenal, localizada alrededor de los riñones, (99) y también una menor ganancia de peso gestacional (100) en ratas ejercitadas que fueron sometidas al consumo de dietas altas en grasas antes y durante el embarazo.

El periodo gestacional en el que se realiza la intervención con ejercicio físico influye en el pronóstico materno. Así, las mujeres que mantuvieron la práctica de ejercicio en los dos primeros trimestres gestacionales no tuvieron diferencias en el aumento de peso en comparación con las madres sedentarias, sin embargo, la práctica en el tercer trimestre provocó un menor aumento de peso y menos grasa corporal subcutánea (101).

Las mujeres embarazadas sometidas a un programa de ejercicio supervisado de 14 a 30 la semana de gestación donde practicaron 150 minutos de ejercicio físico semanal disminuyeron en un 6 % la grasa corporal (102). Además de los cambios fisiológicos mencionados, se han estudiado algunas vías de señalización que regulan el metabolismo del tejido adiposo afectado por el ejercicio materno. Las mujeres que hacen ejercicio durante el embarazo muestran una reducción del 40 % en la concentración de leptina circulante y un aumento del 50 % en los niveles de BDNF, marcadores implicados en la homeostasis metabólica y la neuroprotección (102). El ejercicio materno también pudo reducir los niveles de interleucina (IL) 6 en la circulación, un importante marcador proinflamatorio que normalmente aumenta en las mujeres embarazadas sedentarias (103).

En relación con el bebé, el peso al nacer se ha utilizado como indicador de salud fetal. El bajo peso al nacer, así como el peso superior a 4 kg, denominado macrosomía, se considera un factor de riesgo de efectos negativos para la salud (104). En un modelo animal, la práctica de ejercicio gestacional no tiene ningún efecto sobre el peso al nacer en varios estudios (91, 94, 96), pero puede reducir el peso al nacer en ratas (91), además de permanecer en el rango saludable en humanos (101, 105). Las mujeres que practican ejercicio físico de intensidad moderada tienen bebés con menor contenido de grasa, con una masa grasa media 92 g inferior a la de las mujeres sedentarias (106). La práctica de ejercicio físico durante el embarazo también reduce el riesgo de macrosomía en un 39 % (107), disminuyendo al 4 % de reducción del riesgo cuando se inicia después de la semana 30 (108).

Cada hora de ejercicio de ocio moderado a vigoroso al final del embarazo reduce un promedio de 6,4 g de peso corporal y 0,02 kg / m³ en el índice de peso, que evalúa la relación entre el peso y la longitud del bebé (108).

Un embarazo más activo también afecta la composición corporal de la descendencia a lo largo de la vida, teniendo un efecto a largo plazo. En ratas con una dieta estándar, la práctica de correr de baja intensidad en una cinta rodante 3 veces por semana provocó una reducción del 15 % en la grasa visceral de los roedores jóvenes a los 90 días de edad (94), y el acceso a la rueda antes, durante la gestación y hasta el día 14 de vida, la cría presentó un menor porcentaje de grasa en los machos a las 39 (97) y 52 semanas de vida (109). Cuando las ratas consumen una dieta alta en grasas durante el embarazo, el ejercicio materno también previene un aumento del porcentaje de grasa corporal en las crías a los 19 días (91), 21 y 37 días (100) y también a los 12 meses de vida (109). Cuando el macho reproductor consumió una dieta rica en grasas durante 12 semanas antes del apareamiento, el ejercicio de las madres evitó el efecto de la obesidad paterna sobre el aumento de la masa grasa en la descendencia masculina y femenina a la edad de 12 semanas (110).

Los estudios con seres humanos son raros con respecto al seguimiento de niños nacidos de madres ejercitadas durante el embarazo, siendo común una disminución en el número de individuos participantes a lo largo de los años. En un trabajo que se siguió a niños hasta los 5 años de edad, se encontró un menor peso y porcentaje de grasa corporal durante todo el período en los hijos de madres que practicaron ejercicio físico durante el embarazo (13).

Chiavaroli y colaboradores (111), por otro lado, demostraron que el ejercicio en una bicicleta estática iniciado durante el embarazo entre la semana 20 y la 36 provocó un aumento de la grasa abdominal localizada en regiones periféricas como muslos y glúteos, desde los niños hasta los 7 años.

El ejercicio materno también tiene un efecto sobre los datos en el período posnatal. En la descendencia de 21 días, el aumento positivo en el peso y el porcentaje de grasa corporal en la descendencia sobrealimentada durante la lactancia no fue evitado por el ejercicio materno de nacimiento (96), mientras que el ejercicio materno en cinta fue capaz de reducir el aumento causado por el mismo modelo en grasas perirrenal, visceral y retroperitoneal a los 90 días de vida de los cachorros (94). Cuando las crías fueron sometidas a una dieta alta en grasas después del destete, la práctica materna de ejercicio físico en una rueda de correr provocó una reducción en la ganancia de grasa corporal de las crías a los 4 y 8 meses de vida (112). Hacer ejercicio en una cinta rodante a una intensidad submáxima también redujo la ganancia de grasa corporal inducida en la descendencia al consumir una dieta alta en grasas hasta los 3 meses de vida (113). Mediante el ejercicio de nacimiento, Wasinski (114) demostró la prevención de parte del aumento de la grasa blanca en crías machos y hembras sometidos a una dieta alta en grasas durante 16 semanas en un protocolo de entrenamiento bien definido antes y durante el embarazo: se entrenaron ratas antes del embarazo durante dos semanas, 5 veces por semana, comenzando en 20 minutos de nacimiento y llegando a 60 minutos diarios al final del entrenamiento, estimulada con una bomba de aire y con un peso del 3 % del peso corporal adherido a la cola. Después del apareamiento, la natación continuó

veces por semana, 60 minutos al día, donde se eliminó el peso extra en la última semana de embarazo.

Además del período de intervención, otro factor importante es el desentrenamiento durante la gestación y la lactancia, que luego de 8 semanas de nacimiento en ratas trajo cambios negativos en las crías, con menor contenido de tejido adiposo pardo y menor expresión del neuropéptido (95).

Otro artículo mostró que, aunque no previno el aumento de peso y grasa corporal en crías inducida por una dieta alta en grasas, antes y durante el embarazo y la lactancia, la práctica de ejercicio gestacional revirtió el aumento de los niveles plasmáticos de IL-6 y su expresión en el hipotálamo y el tejido adiposo blanco en crías de 21 días (103). Estos datos muestran un papel antiinflamatorio del ejercicio físico.

El aumento de los niveles circulantes de leptina y triglicéridos causado por una dieta rica en grasa materna también se evitó en los descendientes machos de madres ejercitadas a los 36 días de vida (115). Cuando se administró la dieta alta en grasas a las crías después del destete, la práctica de ejercicio materno provocó un aumento de los niveles de péptido YY (PYY) y una disminución de IL-6 en la circulación, además de un aumento de la expresión de adiponectina y una disminución de leptina en el músculo de las crías con 28 semanas de vida (114). La prevención de cambios en estos marcadores implicados en el control del apetito y la inflamación son factores importantes contra los efectos metabólicos nocivos provocados por el aumento de peso excesivo.

Conclusión

El ejercicio físico durante el embarazo no debe considerarse de forma aislada, sino como parte de un estilo de vida saludable adoptado por la embarazada. Teniendo en cuenta los innumerables efectos positivos de involucrar a las mujeres embarazadas en ejercicios físicos regulares de intensidad moderada durante al menos 150 minutos a la semana, es importante resaltar el papel del equipo acompañante, incluidos educadores físicos, médicos, enfermeras, trabajadores sociales, nutricionistas, fisioterapeutas, farmacéuticos, psicólogos, entre otros. Cada uno de estos representantes de salud, considerando sus competencias, puede actuar para orientar y aclarar las dudas de la gestante sobre el ejercicio físico y sus impactos en el cuerpo y en la vida de la gestante y del bebé. Para garantizar que la mujer embarazada se comprometa a hacer ejercicio durante el embarazo, es fundamental que la actividad física sea placentera. Así, la elección del tipo de actividad física debe tener en cuenta criterios clínicos, enfermedades previas, vivencias de la gestante, así como factores subjetivos, como las preferencias personales. Además, es fundamental contar con el acompañamiento de profesionales calificados en la realización del ejercicio, a fin de desentrañar los posibles obstáculos a su práctica, como el dolor y el malestar, o condiciones específicas de la gestante, como enfermedades previas u obesidad (116). Por ejemplo, para las mujeres obesas, se recomiendan las actividades acuáticas o en bicicleta estática (116), que reducen la carga en las articulaciones y promueven una reducción del peso corporal.

En cuanto al tipo de ejercicio físico, las actividades aeróbicas o anaeróbicas pueden

traer beneficios, están asociadas o no. Están indicados ejercicios específicos para el músculo pélvico con el fin de reducir el riesgo de incontinencia urinaria (5). Las actividades seguras para las mujeres embarazadas son: caminar, nadar, bicicleta estática, correr, realizar entrenamiento de fuerza, estiramiento, así como yoga y pilates adaptados (6). El ejercicio acuático tiene muchas ventajas sobre otros tipos de ejercicio para ayudar a mantener la temperatura corporal, reducir el impacto en las articulaciones y el riesgo de caídas (117).

En cuanto a las contraindicaciones, se debe evitar la posición supina y se debe suspender el ejercicio cuando se presente sangrado vaginal, contracciones dolorosas, pérdida de líquido amniótico, disnea, mareos, dolor de cabeza o dolor en el pecho, hinchazón o debilidad muscular que afecte el equilibrio (6). Están contraindicados los ejercicios que pueden provocar un sobrecalentamiento del cuerpo de la madre, lo que puede provocar efectos teratogénicos en el feto, como los ejercicios en ambientes muy calurosos (yoga y pilates calientes) o bajo el sol. También se deben evitar las actividades que pueden resultar en una reducción del suministro de oxígeno al feto, ejemplifica-

das por el buceo y el paracaidismo. También se deben evitar las actividades con alto riesgo de caída, como esquí, surf, ciclismo y actividades a caballo, así como los deportes de impacto, como hockey, boxeo, fútbol y baloncesto (6). Las contraindicaciones absolutas para el ejercicio gestacional incluyen: enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa, enfermedad pulmonar restrictiva, cuello uterino incompetente, embarazos previos con riesgo de parto prematuro o riesgo de parto prematuro en el embarazo actual, sangrado persistente en el segundo o tercer trimestre, rotura de membranas, preeclampsia o anemia grave (6).

Otro aspecto es la identificación de lugares para la actividad física, en regiones de fácil acceso a las embarazadas, a fin de facilitar la continuidad del ejercicio físico (116). Por lo tanto, las condiciones adecuadas de infraestructura son fundamentales para estimular el inicio y la continuidad de la actividad física. Las actividades grupales también pueden incrementar la implicación de las mujeres embarazadas en proyectos de ejercicio, permitiendo el intercambio de experiencias y favoreciendo su socialización.

Referencias bibliográficas

- 1. Pedersen, B.K. and B. Saltin. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*, 2015. 25 Suppl 3: p. 1-72.
- 2. Temple, D.H. Bioarchaeological evidence for adaptive plasticity and constraint: Exploring life-history trade-offs in the human past. *Evol Anthropol*, 2019. 28(1): p. 34-46.
- 3. Hanson, M.A. and P.D. Gluckman. Early developmental conditioning of later health and disease: physiology or

pathophysiology? *Physiol Rev*, 2014. 94(4): p. 1027-76.

- 4. Barker, D.J. Developmental origins of adult health and disease. *J Epidemiol Community Health*, 2004. 58(2): p. 114-5.
- 5. Mottola, M.F., et al. 2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *Br J Sports Med*, 2018. 52(21): p. 1339-1346.
- 6. ACOG, Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*, 2015. 126(6): p. e135-42.
- 7. Evenson, K.R., et al. Guidelines for Physical Activity during Pregnancy: Comparisons From Around the World. *Am J Lifestyle Med*, 2014. 8(2): p. 102-121.
- 8. Mottola, M.F. and R. Artal. Fetal and maternal metabolic responses to exercise during pregnancy. *Early Hum Dev*, 2016. 94: p. 33-41.
- 9. Di Mascio, D., et al. Exercise during pregnancy in normal-weight women and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 215(5): p. 561-571.
- 10. Tinloy, J., et al. Exercise during pregnancy and risk of late preterm birth, cesarean delivery, and hospitalizations. *Womens Health Issues*, 2014. 24(1): p. e99-e104.
- 11. Zavorsky, G.S. and L.D. Longo. Exercise guidelines in pregnancy: new perspectives. *Sports Med*, 2011. 41(5): p. 345-60.
- 12. Barakat, R., et al. Exercise during pregnancy protects against hypertension and macrosomia: randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 214(5): p. 649 e1-8.
- 13. Clapp, J.F., 3rd. Morphometric and neurodevelopmental outcome at age five years of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *J Pediatr*, 1996. 129(6): p. 856-63.
- 14. Esteban-Cornejo, I., et al. Maternal physical activity before and during the prenatal period and the offspring's academic performance in youth. The UP&DOWN study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016. 29(9): p. 1414-20.
- 15. WHO, Global Recommendations on Physical Activity for Health., in *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. 2010: Geneva.
- 16. ACOG, ACOG Committee Opinion No. 650: Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol*, 2015. 126(6): p. e135-42.
- 17. Perales, M., R. Artal, and A. Lucia. Exercise During Pregnancy. *JAMA*, 2017. 317(11): p. 1113-1114.
- 18. SMA. Exercise in pregnancy and the postpartum period. 2016 [cited 2019 July, 5]; Available from: www.sma.org.au.
- 19. Artal, R. Exercise in Pregnancy: Guidelines. *Clin Obstet Gynecol*, 2016. 59(3): p. 639-44.
- 20. Lotgering, F.K. 30(+) years of exercise in pregnancy. *Adv Exp Med Biol*, 2014. 814: p. 109-16.
- 21. Haskell, W.L., et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Med Sci Sports Exerc*, 2007. 39(8): p. 1423-34.
- 22. Franklin, B.A., et al. Using Metabolic Equivalents in Clinical Practice. *Am J Cardiol*, 2018. 121(3): p. 382-387.
- 23. Borg, G.A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*, 1982. 14(5): p. 377-81.
- 24. Berghella, V. and G. Saccone. Exercise in pregnancy! *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 216(4): p. 335-337.
- 25. Katz, V.L. Exercise in water during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 2003. 46(2): p. 432-41.
- 26. Lynch, A.M., et al. Maternal physiological responses to swimming training during the second trimester of pregnancy. *Res Sports Med*, 2007. 15(1): p. 33-45.
- 27. Hartmann, S. and P. Bung. Physical exercise during pregnancy--physiological considerations and recommendations. *J Perinat Med*, 1999. 27(3): p. 204-15.
- 28. Mottola, M.F. Components of Exercise Prescription and Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*, 2016. 59(3): p. 552-8.
- 29. Rodriguez-Diaz, L., et al. Effectiveness of a physical activity programme based on the Pilates method in pregnancy and labour. *Enferm Clin*, 2017. 27(5): p. 271-277.
- 30. Gorgati, M. and R. Costa. Atividade Física Adaptada: Qualidade de vida para pessoas com necessidades especiais. 2º ed. 2008, Manole.
- 31. Buchanan, T.A., A.H. Xiang, and K.A. Page. Gestational diabetes mellitus: risks and management during and after pregnancy. *Nat Rev Endocrinol*, 2012. 8(11): p. 639-49.
- 32. Gilmartin, A.B., S.H. Ural, and J.T. Repke. Gestational diabetes mellitus. *Rev Obstet Gynecol*, 2008. 1(3): p. 129-34.

- 33. Yu, Y., et al. Effect of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018. 31(12): p. 1632-1637.
- 34. Garnaes, K.K., et al. Exercise Training and Weight Gain in Obese Pregnant Women: A Randomized Controlled Trial (ETIP Trial). *PLoS Med*, 2016. 13(7): p. e1002079.
- 35. Wang, C., et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*, 2017. 216(4): p. 340-351.
- 36. Magro-Malosso, E.R., et al. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017. 96(3): p. 263-273.
- 37. Kumareswaran, K., et al. Physical activity energy expenditure and glucose control in pregnant women with type 1 diabetes: is 30 minutes of daily exercise enough? *Diabetes Care*, 2013. 36(5): p. 1095-101.
- 38. Kitabchi, A.E., et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes*, 2005. 54(8): p. 2404-14.
- 39. Holloszy, J.O. Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* (1985), 2005. 99(1): p. 338-43.
- 40. Ikeda, S.I., et al. Exercise-induced increase in IL-6 level enhances GLUT4 expression and insulin sensitivity in mouse skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016. 473(4): p. 947-952.
- 41. Ruchat, S.M., et al. Walking program of low or vigorous intensity during pregnancy confers an aerobic benefit. *Int J Sports Med*, 2012. 33(8): p. 661-6.
- 42. American College of, O., Gynecologists, and P. Task. Force on Hypertension in, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*, 2013. 122(5): p. 1122-31.
- 43. Magro-Malosso, E.R., et al. Exercise during pregnancy and risk of gestational hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017. 96(8): p. 921-931.
- 44. Sorensen, T.K., et al. Recreational physical activity during pregnancy and risk of preeclampsia. *Hypertension*, 2003. 41(6): p. 1273-80.
- 45. Rudra, C.B., et al. Perceived exertion during prepregnancy physical activity and preeclampsia risk. *Med Sci Sports Exerc*, 2005. 37(11): p. 1836-41.
- 46. Genest, D.S., et al. Impact of exercise training on preeclampsia: potential preventive mechanisms. *Hypertension*, 2012. 60(5): p. 1104-9.
- 47. Kluge, J., et al. Specific exercises to treat pregnancy-related low back pain in a South African population. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011. 113(3): p. 187-91.
- 48. Stafne, S.N., et al. Does regular exercise during pregnancy influence lumbopelvic pain? A randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012. 91(5): p. 552-9.
- 49. Backhausen, M.G., et al. The effects of an unsupervised water exercise program on low back pain and sick leave among healthy pregnant women - A randomised controlled trial. *PLoS One*, 2017. 12(9): p. e0182114.
- 50. Rodriguez-Blanque, R., et al. The influence of physical activity in water on sleep quality in pregnant women: A randomised trial. *Women Birth*, 2018. 31(1): p. e51-e58.
- 51. Ko, P.C., et al. A randomized controlled trial of antenatal pelvic floor exercises to prevent and treat urinary incontinence. *Int Urogynecol J*, 2011. 22(1): p. 17-22.
- 52. Rauff, E.L. and D.S. Downs. Mediating effects of body image satisfaction on exercise behavior, depressive symptoms, and gestational weight gain in pregnancy. *Ann Behav Med*, 2011. 42(3): p. 381-90.
- 53. Cassilhas, R.C., S. Tufik, and M.T. de Mello. Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cell Mol Life Sci*, 2016. 73(5): p. 975-83.
- 54. Barha, C.K., et al. Personalising exercise recommendations for brain health: considerations and future directions. *Br J Sports Med*, 2017. 51(8): p. 636-639.
- 55. Freitas, D.A., et al. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol Behav*, 2018. 184: p. 6-11.
- 56. Radak, Z., et al. The effects of training and detraining on memory, neurotrophins and oxidative stress markers in rat brain. *Neurochem Int*, 2006. 49(4): p. 387-92.

- 57. Hamer, M. and Y. Chida. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*, 2009. 39(1): p. 3-11.
- 58. Kim, T.W. and H.S. Park, Physical exercise improves cognitive function by enhancing hippocampal neurogenesis and inhibiting apoptosis in male offspring born to obese mother. *Behav Brain Res*, 2018. 347: p. 360-367.
- 59. Gomes da Silva, S. and R.M. Arida. Physical activity and brain development. *Expert Rev Neurother*, 2015. 15(9): p. 1041-51.
- 60. Szuhany, K.L., M. Bugatti, and M.W. Otto. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res*, 2015. 60: p. 56-64.
- 61. Voss, M.W., et al. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. *Trends Cogn Sci*, 2013. 17(10): p. 525-44.
- 62. Hoier, B. and Y. Hellsten. Exercise-induced capillary growth in human skeletal muscle and the dynamics of VEGF. *Microcirculation*, 2014. 21(4): p. 301-14.
- 63. Akhavan, M.M., et al. Serotonergic and noradrenergic lesions suppress the enhancing effect of maternal exercise during pregnancy on learning and memory in rat pups. *Neuroscience*, 2008. 151(4): p. 1173-83.
- 64. Gomes da Silva, S., et al. Maternal Exercise during Pregnancy Increases BDNF Levels and Cell Numbers in the Hippocampal Formation but Not in the Cerebral Cortex of Adult Rat Offspring. *PLoS One*, 2016. 11(1): p. e0147200.
- 65. M, M.A., et al. Maternal Voluntary Exercise during Pregnancy Enhances the Spatial Learning Acquisition but not the Retention of Memory in Rat Pups via a TrkB-mediated Mechanism: The Role of Hippocampal BDNF Expression. *Iran J Basic Med Sci*, 2013. 16(9): p. 955-61.
- 66. Yau, S.Y., et al. Effects of Maternal Voluntary Wheel Running During Pregnancy on Adult Hippocampal Neurogenesis, Temporal Order Memory, and Depression-Like Behavior in Adult Female and Male Offspring. *Front Neurosci*, 2019. 13: p. 470.
- 67. Rahimi, R., et al. Maternal voluntary exercise ameliorates learning deficit in rat pups exposed, in utero, to valproic acid; role of BDNF and VEGF and their receptors. *Neuropeptides*, 2018. 71: p. 43-53.
- 68. Herring, A., et al. Exercise during pregnancy mitigates Alzheimer-like pathology in mouse offspring. *FASEB J*, 2012. 26(1): p. 117-28.
- 69. Klein, C.P., et al. Physical Exercise During Pregnancy Prevents Cognitive Impairment Induced by Amyloid-beta in Adult Offspring Rats. *Mol Neurobiol*, 2019. 56(3): p. 2022-2038.
- 70. Marcelino, T.B., et al. Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. *Neuroscience*, 2013. 246: p. 28-39.
- 71. Chalk, T.E. and W.M. Brown. Exercise epigenetics and the fetal origins of disease. *Epigenomics*, 2014. 6(5): p. 469-72.
- 72. Denham, J., et al. Genome-wide sperm DNA methylation changes after 3 months of exercise training in humans. *Epigenomics*, 2015. 7(5): p. 717-31.
- 73. Spindler, C., et al. Paternal physical exercise modulates global DNA methylation status in the hippocampus of male rat offspring. *Neural Regen Res*, 2019. 14(3): p. 491-500.
- 74. Mega, F., et al. Paternal physical exercise demethylates the hippocampal DNA of male pups without modifying the cognitive and physical development. *Behav Brain Res*, 2018. 348: p. 1-8.
- 75. Grazioli, E., et al. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. *BMC Genomics*, 2017. 18(Suppl 8): p. 802.
- 76. de Castro, V.L., et al. Evaluation of neurodevelopmental effects on rats exposed prenatally to sulfentrazone. *Neurotoxicology*, 2007. 28(6): p. 1249-59.
- 77. Klein, C.P., et al. Swimming exercise before and during pregnancy: Promising preventive approach to impact offspring's health. *Int J Dev Neurosci*, 2018. 71: p. 83-93.
- 78. Falcao-Tebas, F., et al. Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. *Br J Nutr*, 2012. 107(3): p. 372-7.
- 79. Clapp, J.F., 3rd, et al. The one-year morphometric and neurodevelopmental outcome of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 178(3): p. 594-9.
- 80. Clapp, J.F., 3rd, B. Lopez, and R. Harcar-Sevcik. Neonatal behavioral profile of the offspring of women who continued to exercise regularly throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. 180(1 Pt 1): p. 91-4.

- 81. Labonte-Lemoyne, E., D. Curnier, and D. Ellemberg. Exercise during pregnancy enhances cerebral maturation in the newborn: A randomized controlled trial. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2017. 39(4): p. 347-354.
- 82. Nino Cruz, G.I., et al. Physical activity during pregnancy and offspring neurodevelopment: A systematic review. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2018. 32(4): p. 369-379.
- 83. Alvarez-Bueno, C., et al. Pregnancy leisure physical activity and children's neurodevelopment: a narrative review. *BJOG*, 2018. 125(10): p. 1235-1242.
- 84. Bayol, S.A., C.R. Bruce, and G.D. Wadley. Growing healthy muscles to optimise metabolic health into adult life. *J Dev Orig Health Dis*, 2014. 5(6): p. 420-34.
- 85. Mikovic, J. and S. Lamon. The effect of maternal metabolic status on offspring health: a role for skeletal muscle? *J Physiol*, 2018. 596(21): p. 5079-5080.
- 86. Hughes, D.C., S. Ellefsen, and K. Baar. Adaptations to Endurance and Strength Training. *Cold Spring Harb Perspect Me*, 2018. 8(6).
- 87. Thirupathi, A. and C.T. de Souza. Multi-regulatory network of ROS: the interconnection of ROS, PGC-1 alpha, and AMPK-SIRT1 during exercise. *J Physiol Biochem*, 2017. 73(4): p. 487-494.
- 88. Laker, R.C., et al. Exercise prevents maternal high-fat diet-induced hypermethylation of the Pgc-1alpha gene and age-dependent metabolic dysfunction in the offspring. *Diabetes*, 2014. 63(5): p. 1605-11.
- 89. Jornayvaz, F.R. and G.I. Shulman. Regulation of mitochondrial biogenesis. *Essays Biochem*, 2010. 47: p. 69-84.
- 90. Liu, J., et al. Aerobic Exercise Preconception and During Pregnancy Enhances Oxidative Capacity in the Hindlimb Muscles of Mice Offspring. *J Strength Cond Res*, 2018. 32(5): p. 1391-1403.
- 91. Raipuria, M., H. Bahari, and M.J. Morris. Effects of maternal diet and exercise during pregnancy on glucose metabolism in skeletal muscle and fat of weanling rats. *PLoS One*, 2015. 10(4): p. e0120980.
- 92. Deputy, N.P., et al. Prevalence and characteristics associated with gestational weight gain adequacy. *Obstet Gynecol*, 2015. 125(4): p. 773-81.
- 93. Gregg, V.H. and J.E. Ferguson, 2nd. Exercise in Pregnancy. *Clin Sports Med*, 2017. 36(4): p. 741-752.
- 94. Ribeiro, T.A., et al. Maternal low intensity physical exercise prevents obesity in offspring rats exposed to early overnutrition. *Sci Rep*, 2017. 7(1): p. 7634.
- 95. Fernandes, L., et al. Detraining in pregnancy and/or lactation modulates neuropeptidergic hypothalamic systems in offspring mice. *Endocrine*, 2015. 50(3): p. 715-24.
- 96. August, P.M., et al. Effect of maternal antioxidant supplementation and/or exercise practice during pregnancy on postnatal overnutrition induced by litter size reduction: Brain redox homeostasis at weaning. *Int J Dev Neurosci*, 2018. 71: p. 146-155.
- 97. Carter, L.G., et al. Perinatal exercise improves glucose homeostasis in adult offspring. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2012. 303(8): p. E1061-8.
- 98. Cavalcante, S.R., et al. Water aerobics II: maternal body composition and perinatal outcomes after a program for low risk pregnant women. *Reprod Health*, 2009. 6: p. 1.
- 99. Carter, L.G., et al. Exercise Improves Glucose Disposal and Insulin Signaling in Pregnant Mice Fed a High Fat Diet. *J Diabetes Metab*, 2015. 6(12).
- 100. Gordon, C.J., et al. Effects of maternal high-fat diet and sedentary lifestyle on susceptibility of adult offspring to ozone exposure in rats. *Inhal Toxicol*, 2017. 29(6): p. 239-254.
- 101. Clapp, J.F., 3rd and K.D. Little. Effect of recreational exercise on pregnancy weight gain and subcutaneous fat deposition. *Med Sci Sports Exerc*, 1995. 27(2): p. 170-7.
- 102. Ferrari, N., et al. Exercise during pregnancy and its impact on mothers and offspring in humans and mice. *J Dev Orig Health Dis*, 2018. 9(1): p. 63-76.
- 103. Bae-Gartz, I., et al. Running Exercise in Obese Pregnancies Prevents IL-6 Trans-signaling in Male Offspring. *Med Sci Sports Exerc*, 2016. 48(5): p. 829-38.
- 104. McGuire, S.F. Understanding the Implications of Birth Weight. *Nurs Womens Health*, 2017. 21(1): p. 45-49.
- 105. Bisson, M., et al. Influence of maternal physical activity on infant's body composition. *Pediatr Obes*, 2017. 12 Suppl 1: p. 38-46.
- 106. Dahly, D.L., et al. Associations between maternal lifestyle factors and neonatal body composition in the Screening for Pregnancy Endpoints (Cork) cohort study. *Int J Epidemiol*, 2018. 47(1): p. 131-145.

- 107. Davenport, M.H., et al. Impact of prenatal exercise on neonatal and childhood outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 2018. 52(21): p. 1386-1396.
- 108. Pastorino, S., et al. Associations between maternal physical activity in early and late pregnancy and offspring birth size: remote federated individual level meta-analysis from eight cohort studies. *BJOG*, 2019. 126(4): p. 459-470.
- 109. Stanford, K.I., et al. Exercise before and during pregnancy prevents the deleterious effects of maternal high-fat feeding on metabolic health of male offspring. *Diabetes*, 2015. 64(2): p. 427-33.
- 110. Tarevnic, R., et al. Beneficial effects of maternal swimming during pregnancy on offspring metabolism when the father is obese. *J Dev Orig Health Dis*, 2018: p. 1-5.
- 111. Chiavaroli, V., et al. Exercise in pregnancy: 1-year and 7-year follow-ups of mothers and offspring after a randomized controlled trial. *Sci Rep*, 2018. 8(1): p. 12915.
- 112. Sheldon, R.D., et al. Gestational exercise protects adult male offspring from high-fat diet-induced hepatic steatosis. *J Hepatol*, 2016. 64(1): p. 171-8.
- 113. Quiclet, C., et al. Maternal exercise modifies body composition and energy substrates handling in male offspring fed a high-fat/high-sucrose diet. *J Physiol*, 2017. 595(23): p. 7049-7062.
- 114. Wasinski, F., et al. Exercise during pregnancy protects adult mouse offspring from diet-induced obesity. *Nutr Metab (Lond)*, 2015. 12: p. 56.
- 115. Vega, C.C., et al. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *Int J Obes (Lond)*, 2015. 39(4): p. 712-9.
- 116. Garland, M. Physical Activity During Pregnancy: A Prescription for Improved Perinatal Outcomes. *The Journal for Nurse Practitioners*, 2017. 13(1): p. 5.
- 117. Lynch, A.M., et al. Effectiveness and safety of a structured swimming program in previously sedentary women during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2003. 14(3): p. 163-9.

Estrés neonatal y pánico

Alana Tercino Frias, Heloisa Helena Vilela-Costa

La etiología del trastorno de pánico (TP) no se comprende completamente y la experiencia de la adversidad en una etapa temprana de la vida ha sido uno de los factores más relevantes para aumentar la susceptibilidad al desarrollo de TP. En este capítulo, se abordarán las limitaciones metodológicas de los experimentos en humanos y animales, los protocolos de estrés temprano utilizados en los estudios preclínicos y los resultados disponibles en la literatura sobre las respuestas relacionadas con el pánico.

Introducción

Trastorno de pánico

El trastorno de pánico (TP) es un trastorno de ansiedad caracterizado por la aparición de ataques de pánico inesperados y recurrentes. Los ataques de pánico se caracterizan por períodos de miedo e incomodidad intensos, que alcanzan su punto máximo en 10 minutos, seguidos de cuatro o más síntomas, que pueden ser físicos: dificultad para respirar, taquicardia, mareos, sudoración, temblores, dolor de pecho; y/o cognitivo: miedo a perder el control o volverse loco y miedo a morir (1). La condición de agorafobia puede desarrollarse después de uno o más ataques de pánico y consiste en el miedo a encontrarse en situaciones en las que escapar puede ser difícil o la ayuda no estar disponible si fuera necesaria (2). Aproximadamente una cuarta parte de las personas que padecen TP también padecen agorafobia y esta coexistencia se asocia con una mayor gravedad y deterioro (3).

Además, existe una alta comorbilidad del TP con otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno de ansiedad generalizada (68 %) y la depresión mayor (24-88 %) (4). El TP es común en la población general, con una prevalencia de por vida del 1 al 5 % (5,6). En el ámbito de la atención primaria, se estima que la prevalencia del TP es del 7 al 10 % (7, 8). Al tratarse de una patología crónica, a menudo incapacitante, el TP se asocia a elevados costos económicos (9) y el tratamiento más utilizado ha sido la combinación de psicoterapia y farmacoterapia (10).

Su etiología no se comprende completamente y es heterogénea, ya que no es exclusivamente biológica o exclusivamente psicológica (11). Para abordar las posibles fuentes responsables del aumento de la susceptibilidad al desarrollo del TP, la experiencia de la adversidad durante la infancia ha sido uno de los factores más relevantes (12). Observaciones como estas se combinan con el concepto DOHaD “Los orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad”, que propone que las influencias adversas

que ocurren al comienzo del desarrollo pueden resultar en cambios persistentes en la fisiología, lo que resulta en un mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad en la edad adulta (13). Ante esto, la identificación de los individuos con mayor riesgo permitiría la implementación de intervenciones tempranas (14), además de identificar posibles dianas para nuevas estrategias terapéuticas (15).

Desarrollo

Adversidades y desarrollo de trastornos psiquiátricos

El período perinatal, la infancia y la pubertad son períodos de procesos de alta neuroplasticidad y, por tanto, se trata de momentos en los que el cerebro es particularmente sensible al remodelado por interferencias de factores ambientales. Así, la exposición a la adversidad durante estos períodos puede “programar” o “imprimir” cambios que pueden culminar en consecuencias conductuales persistentes en la edad adulta, debido a cambios en el mecanismo de resiliencia al estrés (16).

Estos cambios pueden ser responsables de predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos psiquiátricos como depresión mayor, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de pánico (17). Se ha propuesto que el desarrollo de uno y/u otro trastorno es el resultado de la exposición a diferentes tipos de adversidad, en diferentes momentos, con diferentes grados de gravedad, en diferentes períodos de la vida temprana, además de una serie de factores genéticos que influyen en la susceptibilidad y resiliencia, y una matriz de factores protectores que pueden mitigar el riesgo (17).

Estudio traslacional

En el ser humano, el estudio de las consecuencias en la edad adulta generadas por las adversidades vividas en la infancia, por aspectos éticos, solo se puede realizar a través de los denominados experimentos naturalistas, con la imposibilidad de manipulación en el entorno infantil, por tanto, tiene ciertas limitaciones importantes. Algunos de ellos se deben a la necesidad del individuo adulto de acceder a la memoria, a menudo inexacta, para informar los hechos y sentimientos experimentados en el pasado. Algunas preguntas pendientes serían (18):

- **¿Cuándo?** Dado que las diferentes etapas del neurodesarrollo pueden sufrir interferencias por eventos externos, es importante saber exactamente a qué edad ocurrió el incidente. Esto implica conocer qué procesos, funciones y habilidades ya se han desarrollado, se están desarrollando o se van a desarrollar. De esta forma es posible estimar qué sistemas o estructuras cerebrales pueden verse más afectadas durante un determinado período de la vida.

- **¿Por cuánto tiempo?** Es necesario conocer la duración, la persistencia del evento adverso al que estuvo expuesto el individuo. En algunos casos, el evento pudo haber sido puntual, como la muerte de los padres, sin embargo, la ausencia de los padres genera consecuencias diarias acumulativas de sufrimiento, lo que dificulta concretar la persistencia del evento. Por tanto, una variable relevante a considerar también sería la protección (o no) luego de ocurrido el evento, es decir, si la familia y los amigos tuvieron un impacto positivo o negativo para brindar apoyo para la superación.

- **¿Cómo?** Informar la gravedad de la adversidad vivida es fundamental, pero es una medida subjetiva porque es personal, por lo tanto, heterogénea e imprecisa. En el caso de las psicopatologías, los pacientes que desarrollaron trastornos psiquiátricos tienden a sobreestimar el grado de gravedad del evento ocurrido en los primeros años de vida, en comparación con individuos sanos que sufrieron adversidades similares, pero que no experimentaron síntomas psiquiátricos.

- **¿Cuáles son los mecanismos?** Con la información reportada por los individuos, es necesario identificar qué mecanismos moleculares permean los cambios observados. Es importante resaltar que, en la medida en que los mecanismos de interacción gen-ambiente son importantes en el contexto de las psicopatologías, cobra relevancia el estudio de perfiles de expresión e investigaciones epigenéticas con el objetivo de lograr una mejor comprensión del fenómeno. En este escenario, las limitaciones técnicas se vuelven aún más evidentes, ya que investigaciones más precisas sobre los mecanismos involucran procedimientos invasivos, como el análisis de material cerebral, por ejemplo.

- **Heterogeneidad de adversidades.** La clasificación de eventos adversos en diferentes tipos, pueden presentar matices importantes dentro de un mismo grupo, que pueden tener un impacto diferente en la vida del individuo adulto. Un ejemplo serían los hechos relacionados con la ausencia de los padres, que pueden tener diferentes causas, por ejemplo, el miedo a la posibilidad de la ausencia de los padres, la ausencia real de los padres por negligencia o la pérdida de los padres por fallecimiento.

- **Variaciones genéticas.** Además del factor

ambiental, el trasfondo genético de cada individuo es importante a la hora de analizar el desarrollo de un trastorno psiquiátrico, incluso teniendo en cuenta si hay antecedentes familiares de trastornos de esta naturaleza. Así, aunque existen controles para estandarizar el perfil de los individuos que participan en un experimento, esta población ya es heterogénea desde el punto de vista genético.

En vista de lo anterior, el uso de estudios preclínicos se presenta como una herramienta importante y ampliamente utilizada. El modelo animal, utilizado en estudios preclínicos, a menudo se refiere al uso de animales para demostrar un fenotipo conductual o bioquímico que se encuentra en humanos. Es importante señalar que los animales nunca simularán suficientemente la condición humana y sus complejidades, sin embargo, los beneficios de usar modelos animales son evidentes al permitir probar relaciones causales directas en experimentos controlados. Más específicamente, es posible controlar/manipular los antecedentes genéticos, el entorno pre y postnatal y el acceso directo a las regiones del cerebro (19).

Metodologías de estrés temprano

En lo que respecta al estudio de los trastornos psiquiátricos, las metodologías más utilizadas en el sentido de manipular el entorno creando condiciones adversas que perjudican el desarrollo en la interacción madre-hijo. Para las especies de roedores, que normalmente nacen relativamente inmaduras como los humanos, la dependencia de la madre del cuidado es necesaria para la supervivencia (19). Durante el período de transición entre la necesidad de cuidados maternos intensos y la total independencia de la descendencia, la interacción entre ellas

pasa por varios ajustes, que se producen debido al desarrollo del organismo de las crías, y pueden sufrir interferencias de varios factores (20). Así, las metodologías de estrés temprano utilizadas en el estudio de los trastornos mentales, se presentan en varios protocolos con el fin de interferir en las diferentes etapas de este proceso. Entre los distintos protocolos de estrés neonatal utilizados en la literatura, que permiten realizar importantes aportes para la comprensión de las consecuencias de las adversidades en la infancia, podemos mencionar: separación materna, privación materna, adopción cruzada y reducción de nidos. Estos protocolos se describirán en detalle a continuación. El protocolo de estrés neonatal más utilizado se llama separación materna (21). Este, así como la privación materna, se basa en la interrupción del “patrón natural” de interacción madre-hijo. A efectos de definición, trataremos por separación materna las sesiones repetidas de aislamiento de contacto entre la madre y la camada, generalmente por periodos de 3 horas, a intervalos variables entre el 1° y el día 21° después del nacimiento, periodo de lactancia. La privación materna, a su vez, consiste en una sesión de 24 horas de aislamiento del contacto de la madre con la camada en un momento dado, también dentro del periodo de lactancia. Vale la pena mencionar, sin embargo, que se pueden encontrar diferentes metodologías en la literatura bajo la misma nomenclatura (22, 23).

El protocolo de separación materna se suele realizar durante todo el periodo de lactancia (del 2° al 21° día de vida) o durante el denominado periodo de hiporrespuesta al estrés (3° al 10° día de vida). Durante el procedimiento de separación, la cría se coloca en una incubadora regulada térmicamente y cada cría puede aislarse físicamente o

no, para evitar cualquier estimulación térmica e interacción. Después de cada evento de separación diario, las crías se reintroducen en la caja junto con la madre. Al finalizar el protocolo, las crías permanecen en contacto con sus madres hasta el destete y se mantienen en condiciones normales hasta la edad adulta, cuando se realizan las pruebas. Los resultados de estos experimentos se comparan luego con las crías que no reciben ninguna intervención (grupo de control) durante la vida temprana (19). Cabe mencionar que las posibilidades de variaciones en los protocolos utilizados pueden generar resultados heterogéneos y divergentes en la literatura (24), por lo que el análisis de los trabajos disponibles debe realizarse teniendo en cuenta las diferencias metodológicas.

El protocolo de adopción cruzada consiste en introducir a las crías en una caja con una hembra lactante diferente de la madre biológica, generalmente dentro de las 24 a 48 horas posteriores al nacimiento (25). En este procedimiento, los cambios en las señales maternas (olfativas, gustativas, tácticas, térmicas, etc.) relacionadas con el procedimiento de adopción cruzada repetida pueden interrumpir el proceso de aprendizaje asociativo necesario para el establecimiento del apego en el bebé en desarrollo (26).

Finalmente, el procedimiento de reducción del nido, un enfoque relativamente nuevo, utilizado en ratas y ratones, consiste en perjudicar la interacción entre la madre y las crías al reducir la cantidad de material necesario para la construcción del nido y el debido cuidado materno con la descendencia del segundo al noveno día de vida. Esta simulación de una “condición de pobreza” induce estrés en las mujeres lactantes y cambia profundamente el perfil de la con-

ducta materna, lo que culmina en importantes consecuencias en la vida adulta de esta descendencia (22). Cabe mencionar que, además de la interrupción/deterioro de la interacción madre-hijo, los eventos adversos relacionados con el abuso, ya sea sexual o físico, también aparecen adversidades importantes muchas veces relacionadas con el desarrollo de trastornos mentales en la edad adulta, sin embargo, las metodologías disponibles para este estudio en animales aún son escasas.

Ataque de pánico

Desde una perspectiva evolutiva, los trastornos de ansiedad tienen su origen en las conductas defensivas expresadas por los animales ante situaciones o estímulos que representan una amenaza o peligro (27).

Los estudios han identificado similitudes en las estrategias de defensa adoptadas por los seres humanos, además de estructuras cerebrales similares reclutadas en determinadas situaciones aversivas, en comparación con los roedores (28). Por ejemplo, en estudios con voluntarios que utilizaron escenarios imaginarios compuestos por diferentes situaciones de amenaza, se eligieron ciertas respuestas defensivas en función de las características de las amenazas; al igual que se observa en un estudio con roedores, la fuga o el escape se adopta como la estrategia más adecuada en situaciones de amenaza real e intensa (29, 30). Además, se ha observado que este tipo de respuesta ocurre con la activación de estructuras claves para la fisiopatología del TP, como la sustancia gris periacueductal dorsal (SCPD) tanto de humanos como de roedores (31). Por lo tanto, la expresión del comportamiento de escape se ha asociado con un ataque de pánico (32).

En este escenario, uno de los modelos utilizados para estudiar el TP es la estimulación eléctrica de SCPD. En los animales, la estimulación eléctrica o química de SCPD puede evocar una intensa respuesta de escape junto con cambios autonómicos (33).

Partiendo de la concepción de que la amenaza proximal genera escape, que a su vez se puede asociar al pánico, otro modelo utilizado para estudiar el TP es el laberinto en cruz elevado. Esta prueba se basa en el miedo innato que tienen los roedores a los lugares abiertos y desprotegidos y permite evaluar el comportamiento de escape de los animales sometidos a los brazos abiertos del aparato (34). Los fármacos utilizados en la clínica para tratar el TP inhiben la respuesta de escape (35).

Además de las pruebas antes mencionadas, una herramienta importante utilizada para estudiar el TP en humanos y animales implica el uso de desafíos respiratorios. El uso de desafíos respiratorios y los cambios fisiológicos resultantes de estos desafíos están en el corazón de una teoría de gran relevancia sobre la etiología de los ataques de pánico, la teoría de la falsa alarma de asfixia. Esta teoría sugiere que los pacientes con TP son hipersensibles al aumento de CO_2 y/o disminución de oxígeno (O_2). Más específicamente, Klein (36) propone que “el ataque de pánico espontáneo se produce cuando el monitor de asfixia cerebral se alerta erróneamente una escasez de aire, provocando así una falsa alarma de asfixia”.

Se han utilizado diferentes protocolos de provocación respiratoria en humanos para estudiar el TP (37). Por ejemplo, Sander son y colaboradores (38) demostraron que la inhalación de aire enriquecido con CO_2 del 5 % al 7 % durante hasta 20 minutos precipita cambios autonómicos y psicológicos.

cos, como aumento de la frecuencia respiratoria y cardíaca, sensación de miedo, dolor de pecho, dificultad para respirar y mareos, que son similares al desencadenamiento de un ataque de pánico natural (38). Además, la inhalación de una mezcla de gases que contenga un 35 % de CO_2 una o dos veces también provoca la aparición de ataques de pánico (39).

En general, en estos análisis se han utilizado diferentes parámetros, principalmente índices autonómicos (por ejemplo, presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria), para inferir que se evoca una respuesta de miedo intenso y, por lo tanto, un estado de pánico (37).

En roedores, los análisis de los cambios cardio-respiratorios inducidos por la inhalación de CO_2 o la disminución de la concentración de O_2 se han realizado ampliamente y, en algunos casos, se han acompañado de una investigación de las consecuencias conductuales causadas por estos desafíos (37). Sin embargo, una limitación es que dicha evaluación se ha realizado después y no durante la exposición a desafíos respiratorios. En este sentido, el grupo de investigación liderado por el investigador brasileño Hílton Zangrossi Junior propuso recientemente un análisis del comportamiento de escape realizado por ratas y ratones sometidos a desafíos respiratorios. Más específicamente, se demostró que en un ambiente donde la concentración de CO_2 aumenta gradualmente hasta el 20 %, los ratones expresan el comportamiento de escape, caracterizado por saltar hacia el borde de la cámara experimental (40). En ratas, el comportamiento de escape se observa en una situación de baja concentración de O_2 (41).

En general, la evaluación de la conducta de escape que presentan los roedores es

muy utilizada en la literatura para el estudio del TP y con esta herramienta se han realizado investigaciones sobre la relación entre el estrés sufrido en la infancia y el desarrollo del TP en la edad adulta.

Estrés temprano - comportamiento

La mayoría de los estudios destinados a estudiar las consecuencias del estrés temprano en el desarrollo de trastornos psiquiátricos, abordan respuestas relacionadas con la depresión y la ansiedad (21, 42). Aunque son importantes, los estudios preclínicos que investigan la relación entre el estrés infantil y el trastorno de pánico en la edad adulta aún son escasos. A continuación, discutiremos los estudios destinados a esta investigación. Para investigar las consecuencias del estrés temprano en los comportamientos relacionados con el pánico, Estanislau y Morato (43) llevaron a cabo protocolos de estrés prenatal, sometiendo a ratas preñadas a golpes en las patas a diario durante el embarazo y estrés posnatal, a través de la separación materna del 3º al 14º día de lactancia, durante 3 horas. En la edad adulta, los animales se sometieron a la prueba del laberinto en cruz elevado, para evaluar la respuesta tanto a la ansiedad (evitación inhibitoria) como al pánico (escape). Mientras que, en la evitación inhibitoria, los animales que pasaron por estrés prenatal tuvieron un comportamiento ansioso, los que pasaron por la separación materna no tuvieron ningún cambio. Además, ninguno de los factores estresantes tuvo ningún efecto sobre el escape. Los propios autores argumentan que es posible que los cambios propiciados por la separación materna no se observen en las conductas evaluadas en el laberinto cruz elevado, ya que es una prueba cuyo estímulo aversivo se considera leve. A dife-

rencia de lo que se observó en el laberinto en cruz elevado, los estudios que utilizaron estimulación eléctrica del SCPD observaron cambios importantes. Quintino-dos-Santos y colaboradores (44), compararon los efectos de la separación materna durante 3 horas desde el 2° al 21° día de vida con los efectos de la separación materna, más el aislamiento neonatal durante el mismo período. Observaron que los animales que estaban separados de su madre y hermanos tenían un fenotipo panico genico. Además, los autores también notaron que estos animales recibieron más lamidos y cuidados maternos. Los autores sugieren que el efecto observado que resulta del estrés infantil puede deberse a cambios plásticos en el SCPD y sus proyecciones.

Sin embargo, es difícil determinar si el fenotipo panico genico en la edad adulta se debió a la separación materna en sí, al cuidado excesivo de la madre cuando los cachorros se reintroducen en el nido, o una combinación de ambos factores. La importancia del cuidado materno se ha demostrado en varios estudios que muestran que los cachorros de madres que exhibieron conductas de lamido más frecuentes muestran una reducción en la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) en la edad adulta, un aumento de la sensibilidad a los glucocorticoides y una disminución de los niveles de ARN mensajero de la hormona liberadora de corticotropina (45, 46). Otro tema relevante sobre el trabajo de Quintino-dos-Santos (44) es el hecho de que la separación materna se llevó a cabo durante todo el período de lactancia. La evidencia ha sugerido que los efectos tardíos de la separación materna son el resultado de una interrupción (dependiente del tiempo de desarrollo del eje hipotálamo-adrenal), que está inactivo en las

primeras semanas de vida de las crías (período de baja respuesta al estrés) (47).

En un intento por aclarar este tema, el mismo grupo de investigación (48), también sometiendo a los animales a estimulación eléctrica de SCPD en la edad adulta, comparó la influencia de la separación materna durante la lactancia (2° a 21° día de vida) con la separación materna sólo en el período de hiporrespuesta al estrés (4° a 14° día de vida). Además, los autores también evaluaron la influencia del cuidado materno en el momento de la reintroducción de las crías aisladas en el cuadro de la madre; para esto, los animales se dividieron en dos grupos, en un grupo las crías se reintrodujeron en la caja con las madres despiertas y en el otro se reunieron las crías con las madres anestesiadas. Los autores observaron que la facilitación de respuestas relacionadas con el pánico resultante de la estimulación de SCPD, ocurre en los neonatos que han sufrido separación materna en el período de hiporrespuesta al estrés. Además, las crías que fueron desatendidas al reintroducirlas en cajas (es decir, madres anestesiadas) mostraron una facilitación de los comportamientos relacionados con el pánico en la edad adulta, en comparación con los que fueron reintroducidos a las madres despiertas. Los hallazgos sugieren que, además de ser relevante el período de estrés de separación que sufre la descendencia, el cuidado materno en el momento de la reintroducción de las crías en la caja tiene una gran influencia en los cambios observados en la edad adulta. También para minimizar los efectos del exceso de atención materna o la ausencia de ella, Lucchetti y colaboradores (49) evaluaron las consecuencias del estrés infantil en los comportamientos de los adultos, en ratones que se sometieron

a un protocolo de adopción cruzada repetida. Este protocolo consiste en cambiar las crías de la madre durante cuatro días consecutivos, evitando la creación del vínculo madre-cría, fundamental para el desarrollo de las crías. Los autores observaron que los animales que pasaron de madres adoptivas a una edad temprana tienen un volumen corriente más alto en respuesta al 6 % de CO_2 , lo que indica una predisposición a respuestas psicopánicas.

Los estudios preclínicos demuestran que las respuestas respiratorias a un aumento de CO_2 se facilitan tanto en ratas como en ratones que han sufrido una separación o un entorno materno inestable en una etapa temprana de la vida (37). Sin embargo, es de destacar que estos estudios evalúan solo las respuestas autónomas al desafío respiratorio y no el comportamiento del animal. En este sentido, recientemente, el grupo liderado por el investigador Hilio Zangrossi Junior llevó a cabo dos tipos de protocolos para el estrés infantil, en ratas y ratones, y expuso animales en la edad adulta a diferentes desafíos respiratorios (datos aún no publicados).

En un estudio, ratas sometidas al protocolo de privación materna durante 24 horas el 11º día de vida fueron expuestas, en la edad adulta, a una situación de hipoxia severa (7 % O_2) en un recipiente cerrado, lo que permitió al animal ejercitar conductas de escape, como saltar y correr. Los resultados mostraron que los animales privados de cuidado materno presentan una respuesta exacerbada a este desafío, ya que expresan una respuesta de escape (es decir, saltos) dos veces más alto que los animales de control.

Se observó una relación similar entre el estrés infantil y el pánico en la edad adulta en ratones. Para esta especie animal se

utilizó el protocolo de reducción de nidos, el cual, como se explicó anteriormente, consiste en limitar principalmente la cantidad de material disponible para que la madre haga su nido temprano en la vida de las crías (2º al 9º día de vida). Como adultos, estos animales exhibieron un aumento en el comportamiento de escape cuando se les sometió a altas concentraciones de CO_2 , lo que indica un fenotipo psicopánico.

En resumen, los estudios preclínicos que buscaban investigar la relación entre el estrés temprano en la vida y el TP sugieren que, además del estrés por separación, el comportamiento materno y el periodo de separación son relevantes para el desarrollo del fenotipo en la edad adulta, sin embargo, aún se desconocen los mecanismos celulares y moleculares involucrados en este proceso.

Estrés temprano - neurobiología

Los mecanismos implicados en el efecto deletéreo del estrés temprano en la vida han sido ampliamente estudiados. En humanos, por ejemplo, los estudios de imágenes cerebrales encontraron cambios en el hipocampo y la amígdala de personas que experimentaron abuso infantil (50, 51). En este escenario, los modelos animales son extremadamente importantes para dilucidar los mecanismos celulares y/o moleculares por los cuales el estrés infantil afecta la edad adulta. En este tema, se abordarán brevemente algunos hallazgos sobre los cambios causados por el estrés en modelos animales y se destacarán dos neurotransmisores.

La serotonina está ampliamente implicada en la fisiopatología de varios trastornos psiquiátricos y el estrés temprano en la vida, promueve cambios relevantes en este sistema. En ratas, por ejemplo, la separación

materna conduce a un aumento de la respuesta serotoninérgica al estrés, diferencias en los niveles de serotonina y su metabolito en el mesencéfalo, y promueve un aumento en la capacidad de respuesta al inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, citalopram (52, 53). Además, el estrés en la vida temprana también afecta la expresión de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}. Bravo et al (54) observaron que la exposición de ratas a la separación materna durante 3 horas diarias, desde el 2° a 12° día de vida, conduce a cambios en la expresión del ARN mensajero del receptor 5-HT_{1A} en regiones involucradas en trastornos de ansiedad, como la amígdala y el núcleo dorsal del rafe. Esto sugiere que el estrés sufrido al comienzo de la vida interfiere con una neurotransmisión extremadamente relevante para las adaptaciones y respuestas al estrés en la edad adulta.

Otro neurotransmisor que merece ser destacado en lo que respecta al estrés es la neurotransmisión CRFérgica. El CRF (factor liberador de corticotropina) tiene un papel crucial en la asociación entre las experiencias aversivas y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas. Además, los protocolos de estrés infantil generalmente ocurren en el período de hiporreactividad al estrés, donde el cachorro tiene su sistema CRFérgico controlado por la madre. Las ratas adultas que se separaron repetidamente de su madre durante 3 horas desde el 2° al 14° día de vida demuestran un aumento de hormona adenocorticotrófica (ACTH) y corticosterona en respuesta a una variedad de factores estresantes en la edad adulta (55). Este aumento de la sensibilidad del eje HHA en su

conjunto parece estar limitado a tensiones psicológicas, como estrés por restricción y exposición a nuevos entornos, y no se observa después de tensiones físicas, como hemorragia, hipotensión o hipotermia (56). Esto sugiere que el sistema cortico-límbico CRFérgico está involucrado en mediar el aumento de la respuesta al estrés.

Ya se han descrito cambios en la amígdala, en el locus ceruleus, en los núcleos del rafe y en el núcleo de origen del sistema CRFérgico y el núcleo paraventricular del hipotálamo (57).

Además de los cambios en las neurotransmisiones, se ha demostrado que la proliferación de células neurogénicas y la estructura del hipocampo se reducen en animales sometidos a separación materna en la infancia (58). Los mediadores inflamatorios, implicados en el desarrollo de trastornos psiquiátricos, también se alteran en la vida adulta de los animales sometidos a cierto estrés en la infancia (59). En conjunto, los datos presentados demuestran que los efectos no se limitan a las neurotransmisiones en el sistema nervioso central y que varios parámetros pueden verse alterados como resultado del estrés sufrido en una etapa temprana de la vida.

Conclusión

Teniendo en cuenta lo anteriormente descrito, concluimos que existe un número creciente de evidencias que establecen relaciones entre el estrés temprano y el desarrollo del TP en la vida adulta, sin embargo, los mecanismos que facilitan este fenómeno aún se encuentran en investigación.

Referencias bibliográficas

- 1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition. 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.744053.
- 2. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). 1994.
- 3. Kessler RC, Wai TC, Jin R, Ruscio AM, Shear K, Walters EE. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2006. doi:10.1001/archpsyc.63.4.415.
- 4. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Goldstein RB, Smith S, et al. The epidemiology of DSM-IV panic disorder and agoraphobia in the United States: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2006. doi:10.4088/JCP.v67n0305.
- 5. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci* 2015.
- 6. de Jonge P, Roest AM, Lim CCW, Florescu SE, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Cross-national epidemiology of panic disorder and panic attacks in the world mental health surveys. *Depress Anxiety* 2016;33:1155–77. doi:10.1002/da.22572.
- 7. King M, Nazareth I, Levy G, Walker C, Morris R, Weich S, et al. Prevalence of common mental disorders in general practice attendees across Europe. *Br J Psychiatry* 2008. doi:10.1192/bjp.bp.107.039966.
- 8. Serrano-Blanco A, Palao DJ, Luciano J V., Pinto-Meza A, Luján L, Fernández A, et al. Prevalence of mental disorders in primary care: Results from the diagnosis and treatment of mental disorders in primary care study (DASMAP). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010. doi:10.1007/s00127-009-0056-y.
- 9. Salum GA, Blaya C, Manfro GG. Transtorno do pânico. *Rev Psiquiatr Do Rio Gd Do Sul* 2009. doi:10.1590/S0101-81082009000200002.
- 10. Watanabe N, Churchill R, Furukawa TA. Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. doi:10.1002/14651858.CD005335.pub2.
- 11. Dresler T, Guhn A, Tupak S V., Ehli AC, Herrmann MJ, Fallgatter AJ, et al. Revise the revised? New dimensions of the neuroanatomical hypothesis of panic disorder. *J Neural Transm* 2013. doi:10.1007/s00702-012-0811-1.
- 12. Klauke B, Deckert J, Reif A, Pauli P, Domschke K. Life events in panic disorder—An update on “candidate stressors.” *Depress Anxiety* 2010.
- 13. Boersma GJ, Bale TL, Casanello P, Lara HE, Lucion AB, Suchecki D, et al. Long-term impact of early life events on physiology and behaviour. *J Neuroendocrinol* 2014;26:587–602. doi:10.1111/jne.12153.
- 14. Latimer K, Wilson P, Kemp J, Thompson L, Sim F, Gillberg C, et al. Disruptive behaviour disorders: A systematic review of environmental antenatal and early years risk factors. *Child Care Health Dev* 2012;38:611–28. doi:10.1111/j.1365-2214.2012.01366.x.
- 15. Bolton JL, Molet J, Ivy A, Baram TZ. New insights into early-life stress and behavioral outcomes. *Curr Opin Behav Sci* 2017;14:133–9. doi:10.1016/j.cobeha.2016.12.012.
- 16. Maccari S, Krugers HJ, Morley-Fletcher S, Szyf M, Brunton PJ. The consequences of early-life adversity: Neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J Neuroendocrinol* 2014;26:707–23. doi:10.1111/jne.12175.
- 17. Teicher MH, Samson JA. Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 2013;170:1114–33. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12070957.
- 18. Battaglia M, Ogliaresi A, D’Amato F, Kinkead R. Early-life risk factors for panic and separation anxiety disorder: Insights and outstanding questions arising from human and animal studies of CO2 sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;46:455–64. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.04.005.
- 19. Battaglia M, Khan WU. Reappraising Preclinical Models of Separation Anxiety Disorder, Panic Disorder, and CO2 Sensitivity: Implications for Methodology and Translation into New Treatments. *Brain Imaging Behav. Neurosci.*, 2018, p. 195–217. doi:10.1007/7854_2018_42.
- 20. Lucion AB, Bortolini MC. Mother-pup interactions: Rodents and humans. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:1–5. doi:10.3389/fendo.2014.00017.
- 21. Millstein RA, Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:3–17. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.05.003.

- 22. Molet J, Maras PM, Avishai-Eliner S, Baram TZ, Edu T. Naturalistic Rodent Models of Chronic Early-Life Stress HHS Public Access INTRODUCTION: A RATIONALE FOR NATURALISTIC MODELS OF. *Dev Psychobiol* 2014;56:1675–88. doi:10.1002/dev.21230.
- 23. Suchecki D. Maternal regulation of the infant's hypothalamic-pituitary-adrenal axis stress response: Seymour 'Gig' Levine's legacy to neuroendocrinology. *J Neuroendocrinol* 2018;30:1–17. doi:10.1111/jne.12610.
- 24. Walker CD, Bath KG, Joels M, Korosi A, Larauche M, Lucassen PJ, et al. Chronic early life stress induced by limited bedding and nesting (LBN) material in rodents: critical considerations of methodology, outcomes and translational potential. *Stress* 2017;20:421–48. doi:10.1080/10253890.2017.1343296.
- 25. Oddi D, Subashi E, Middei S, Bellocchio L, Lemaire-Mayo V, Guzmán M, et al. Early Social Enrichment Rescues Adult Behavioral and Brain Abnormalities in a Mouse Model of Fragile X Syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2015. doi:10.1038/npp.2014.291.
- 26. Landers MS, Sullivan RM. The development and neurobiology of infant attachment and fear. *Dev Neurosci* 2012. doi:10.1159/000336732.
- 27. Graeff FG, Del-Ben CM. Neurobiology of panic disorder: From animal models to brain neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev* 2008. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.05.017.
- 28. Shuhama R, Del-Ben CM, Loureiro SR, Graeff FG. Animal defense strategies and anxiety disorders. *An Acad Bras Cienc* 2007;79:97–109.
- 29. Blanchard DC, Griebel G, Blanchard RJ. Mouse defensive behaviors: Pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neurosci Biobehav Rev* 2001. doi:10.1016/S0149-7634(01)00009-4.
- 30. Shuhama R, Del-Ben CM, Loureiro SR, Graeff FG. Defensive responses to threat scenarios in Brazilians reproduce the pattern of Hawaiian Americans and non-human mammals. *Brazilian J Med Biol Res* 2008. doi:10.1590/S0100-879X2008000400011.
- 31. Graeff FG. On serotonin and experimental anxiety. *Psychopharmacology (Berl)* 2002. doi:10.1007/s00213-002-1112-4.
- 32. Schenberg LC. Towards a translational model of panic attacks. *Psychol Neurosci* 2010. doi:10.3922/j.psns.2010.1.xxx.
- 33. Bandler R, Carrive P. Integrated defence reaction elicited by excitatory amino acid microinjection in the mid-brain periaqueductal grey region of the unrestrained cat. *Brain Res* 1988. doi:10.1016/0006-8993(88)91465-5.
- 34. Graeff FG. Serotonin, the periaqueductal gray and panic. *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:239–59. doi:10.1016/j.neubiorev.2003.12.004.
- 35. Zangrossi H, Graeff FG. Serotonin in anxiety and panic: Contributions of the elevated T-maze. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;46:397–406. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.03.007.
- 36. Klein DF. False Suffocation Alarms, Spontaneous Panics, and Related Conditions: An Integrative Hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1993. doi:10.1001/archpsyc.1993.01820160076009.
- 37. Leibold NK, van den Hove DLA, Esquivel G, De Cort K, Goossens L, Strackx E, et al. The brain acid–base homeostasis and serotonin: A perspective on the use of carbon dioxide as human and rodent experimental model of panic. *Prog Neurobiol* 2015;129:58–78. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.04.001.
- 38. Sanderson WC, Rapee RM, Barlow DH. Panic induction via inhalation of 5.5% CO₂ enriched air: a single subject analysis of psychological and physiological effects. *Behav Res Ther* 1988. doi:10.1016/0005-7967(88)90086-1.
- 39. Perna G, Battaglia M, Garberi A, Arancio C, Bertani A, Bellodi L. Carbon dioxide/oxygen challenge test in panic disorder. *Psychiatry Res* 1994. doi:10.1016/0165-1781(94)90085-X.
- 40. Spiacci A, Vilela-Costa HH, Sant'Ana AB, Fernandes GG, Frias AT, da Silva GSF, et al. Panic-like escape response elicited in mice by exposure to CO₂, but not hypoxia. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2018;81:178–86. doi:10.1016/j.pnpbp.2017.10.018.
- 41. Spiacci A, de Oliveira Sergio T, da Silva GSF, Glass ML, Schenberg LC, Garcia-Cairasco N, et al. Serotonin in the dorsal periaqueductal gray inhibits panic-like defensive behaviors in rats exposed to acute hypoxia. *Neuroscience* 2015;307:191–8. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.08.045.
- 42. Andersen SL. Exposure to early adversity: Points of cross-species translation that can lead to improved understanding of depression. *Dev Psychopathol* 2015;27:477–91. doi:10.1017/S0954579415000103.
- 43. Estanislau C, Morato S. Prenatal stress produces more behavioral alterations than maternal separation

in the elevated plus-maze and in the elevated T-maze. *Behav Brain Res* 2005;163:70–7. doi:10.1016/j.bbr.2005.04.003.

- 44. Quintino-dos-Santos JW, Miller CJT, Bernabé CS, Rosa CA, Tufik S, Schenberg LC. Evidence that the periaqueductal gray matter mediates the facilitation of panic-like reactions in neonatally-isolated adult rats. *PLoS One* 2014;9. doi:10.1371/journal.pone.0090726.
- 45. Francis DD, Champagne FA, Liu D, Meaney MJ. Maternal care, gene expression, and the development of individual differences in stress reactivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1999. doi:10.1111/j.1749-6632.1999.tb08106.x.
- 46. Wühr M, Schwarting RKW. Maternal Care, Isolation-Induced Infant Ultrasonic Calling, and Their Relations to Adult Anxiety-Related Behavior in the Rat. *Behav Neurosci* 2008. doi:10.1037/0735-7044.122.2.310.
- 47. Schmidt M V. Molecular mechanisms of early life stress—Lessons from mouse models. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:845–52. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.05.002.
- 48. Borges-Aguar AC, Schaffer LZ, de Kloet ER, Schenberg LC. Daily maternal separations during stress hypo-responsive period decrease the thresholds of panic-like behaviors to electrical stimulation of the dorsal periaqueductal gray of the adult rat. *Behav Brain Res* 2018;344:132–44. doi:10.1016/j.bbr.2018.02.020.
- 49. Luchetti A, Oddi D, Lampis V, Centofante E, Felsani A, Battaglia M, et al. Early handling and repeated cross-fostering have opposite effect on mouse emotionality. *Front Behav Neurosci* 2015;9:1–11. doi:10.3389/fnbeh.2015.00093.
- 50. Rao U, Chen LA, Bidesi AS, Shad MU, Thomas MA, Hammen CL. Hippocampal Changes Associated with Early-Life Adversity and Vulnerability to Depression. *Biol Psychiatry* 2010. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.017.
- 51. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, Zwanzger P, Lenzen T, Grotegerd D, et al. Limbic scars: Long-term consequences of childhood maltreatment revealed by functional and structural magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 2012. doi:10.1016/j.biopsych.2011.10.021.
- 52. Arborelius L, Hawks BW, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. Increased responsiveness of presumed 5-HT cells to citalopram in adult rats subjected to prolonged maternal separation relative to brief separation. *Psychopharmacology (Berl)* 2004. doi:10.1007/s00213-004-1883-x.
- 53. O'Mahony S, Chua ASB, Quigley EMM, Clarke G, Shanahan F, Keeling PWN, et al. Evidence of an enhanced central 5HT response in irritable bowel syndrome and in the rat maternal separation model. *Neurogastroenterol Motil* 2008. doi:10.1111/j.1365-2982.2007.01065.x.
- 54. Bravo JA, Dinan TG, Cryan JF. Early-life stress induces persistent alterations in 5-HT1A receptor and serotonin transporter mRNA expression in the adult rat brain. *Front Mol Neurosci* 2014. doi:10.3389/fnmol.2014.00024.
- 55. Plotsky PM, Meaney MJ. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Mol Brain Res* 1993. doi:10.1016/0169-328X(93)90189-V.
- 56. Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman K V., Nemeroff CB, Plotsky PM. Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol Psychiatry* 2004. doi:10.1016/j.biopsych.2003.10.007.
- 57. Heim C, Nemeroff CB. The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Biol. Psychiatry*, 1999. doi:10.1016/S0006-3223(99)00224-3.
- 58. Aisa B, Elizalde N, Tordera R, Lasheras B, Del Río J, Ramirez MJ. Effects of neonatal stress on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: Implications for spatial memory. *Hippocampus* 2009. doi:10.1002/hipo.20586.
- 59. Rus GZ, dos Santos MAB, Abelaira HM, Ribeiro KF, Petronilho F, Vuolo F, et al. Imipramine reverses alterations in cytokines and BDNF levels induced by maternal deprivation in adult rats. *Behav Brain Res* 2013. doi:10.1016/j.bbr.2012.11.044.

Impacto de la nutrición materna sobre el desarrollo fetal

Diana Catalina Castro-Rodríguez, Elena Zambrano

Resumen

A lo largo de toda la vida, los factores ambientales desempeñan un papel importante sobre la salud de las personas, teniendo mayor injerencia durante las etapas tempranas del desarrollo. Los estudios epidemiológicos han demostrado que el desequilibrio alimentario materno por exceso o falta de nutrientes alteran el metabolismo, afectando el desarrollo fetal con resultados desfavorables para su descendencia durante toda la vida. El adecuado estado nutricional en el embarazo es determinante para cubrir las necesidades nutricionales durante la lactancia. De esta manera, la obesidad en mujeres en edad reproductiva tiene el potencial de dar lugar a un ciclo intergeneracional de alteraciones metabólicas y reproductivas, ya que los descendientes de madres obesas tienen el riesgo de ser obesos durante sus años reproductivos, perpetuando así el ciclo y los efectos de la programación. Cada vez hay más detalles de los mecanismos por los cuales se lleva este tipo de programación, los estudios epidemiológicos y con animales de experimentación han demostrado que la nutrición y el metabolismo maternos, están estrechamente relacionados con el desarrollo de su descendencia. La salud es afectada por la calidad de vida en las primeras etapas del desarrollo. Si bien el embarazo y la lactancia son periodos de vulnerabilidad para la predisposición a enfermedades en la vida postnatal, también son ventanas de oportunidad para implementar modificaciones en el estilo de vida que podrán ser el eje para prevenir los efectos adversos tanto en la madre como en los hijos.

Introducción

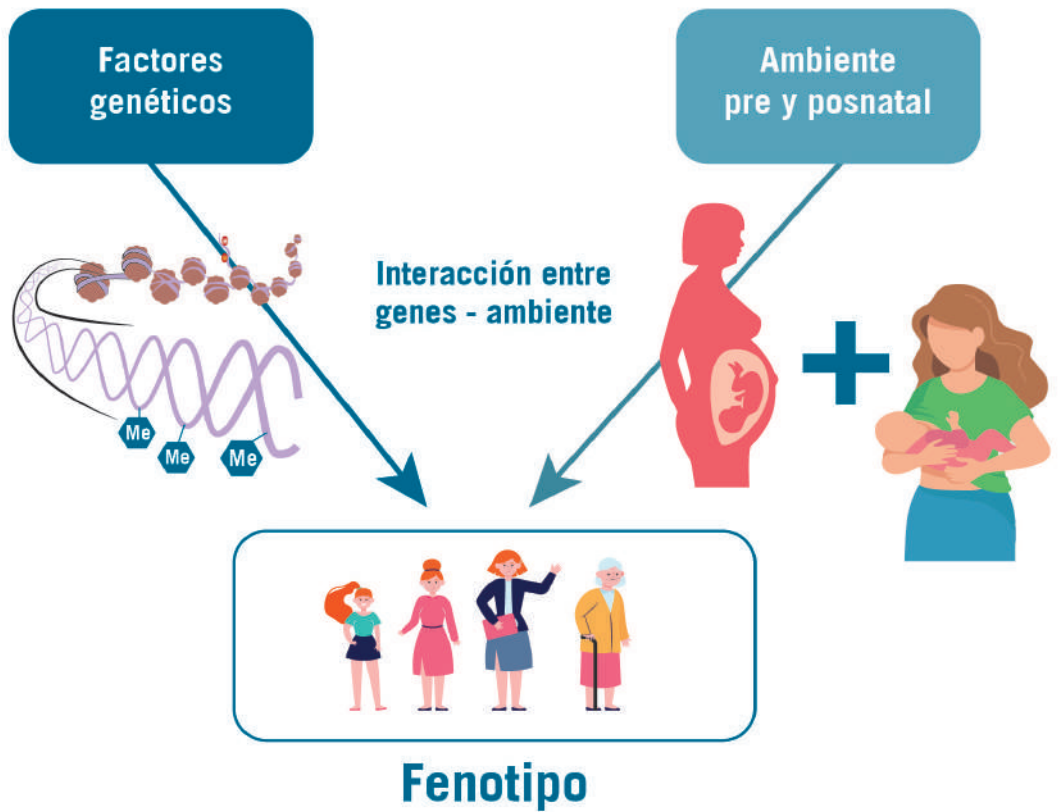
Condiciones adversas durante el embarazo y la lactancia, como estrés, malos hábitos nutricionales, consumo de drogas, alcohol y otros factores ambientales negativos, generan una programación negativa en los hijos, lo que afecta el desarrollo del individuo y el desarrollo de generaciones subsecuentes (1-3). El término programación surge por las observaciones realizadas durante varios años

por un grupo de enfermeras americanas, cuyos datos demostraron una correlación entre el peso al nacimiento y el riesgo de enfermedades coronarias en la vida adulta (4). Estas observaciones fueron el inicio de los estudios del Dr. David Baker, de la Universidad de Southampton, Inglaterra, los cuales fueron encaminados a identificar la relación entre talla, peso y fenotipo del neonato, con la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, así como

las dislipidemias e intolerancia a la glucosa del adulto (5). El concepto de programación ha tenido diversos nombres, inicialmente se le conocía como programación fetal o intrauterina, dado que se acotaba a los efectos adversos únicamente durante la vida en el te-

ro; posteriormente se le llamó programación del desarrollo, indicando que no sólo la vida fetal puede quedar programada, también existen otras ventanas durante el crecimiento que son vulnerables a las modificaciones del medio ambiente, especialmente la etapa de

Figura 1
Programación materna



lactancia (6-8). Recientemente se le llamó “Los orígenes en el desarrollo de la salud y enfermedad (DOHaD), por sus siglas en inglés: (*Developmental Origins of Health and Disease*)”, en donde queda incluida toda la programación y no solo la negativa; es decir, **“todos quedamos programados ya sea para bien o para mal”** (Figura 1).

Se ha observado que la obesidad materna predispone al feto y neonato en crecimiento, al desarrollo de enfermedades metabólicas desde la niñez las cuales persisten en la vida adulta. Dentro de estos efectos adversos que la obesidad en el embarazo y lactancia ocasionan en la progenie, se encuentran características del síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, hiperglucemia, aumento del proceso inflamatorio, aumento del estrés oxidante y cambio en la microbiota intestinal (5, 6, 9). Estos problemas generan una respuesta fisiológica en el feto, que se asocia con el desarrollo de enfermedades en el adulto (3, 10).

Si bien el embarazo y la lactancia son periodos de vulnerabilidad para la predisposición a enfermedades en la vida postnatal, también son ventanas de oportunidad para implementar intervenciones nutricionales en la madre, que busquen mejorar la salud de la mujer gestante y por consiguiente la de su descendencia. Varios estudios en modelos animales revelan que la alimentación materna adecuada, así como la actividad física, el empleo de antioxidantes y otros suplementos alimenticios, previene en las crías total o parcialmente los efectos adversos de la programación negativa, ocasionada por la obesidad materna (10-12).

La nutrición juega un papel importante en la salud materno-infantil y las intervencio-

nes nutricionales durante el embarazo y la lactancia que pueden influir en la salud tanto de la madre, como en su descendencia.

Nutrición materna y su efecto en la descendencia

La falta de nutrientes en la alimentación materna afecta el desarrollo de diversos órganos en los hijos, entre los que se encuentran: el cerebro (cambios en los neurotransmisores); el hígado (aumento de la lipogénesis y la gluconeogénesis); el tejido adiposo (aumento de la adipogénesis y la inflamación); el páncreas (disminución de la secreción de insulina y aumento de IL-1 β); y la glándula suprarrenal (aumento de las concentraciones de cortisol) (1) (Figura 2).

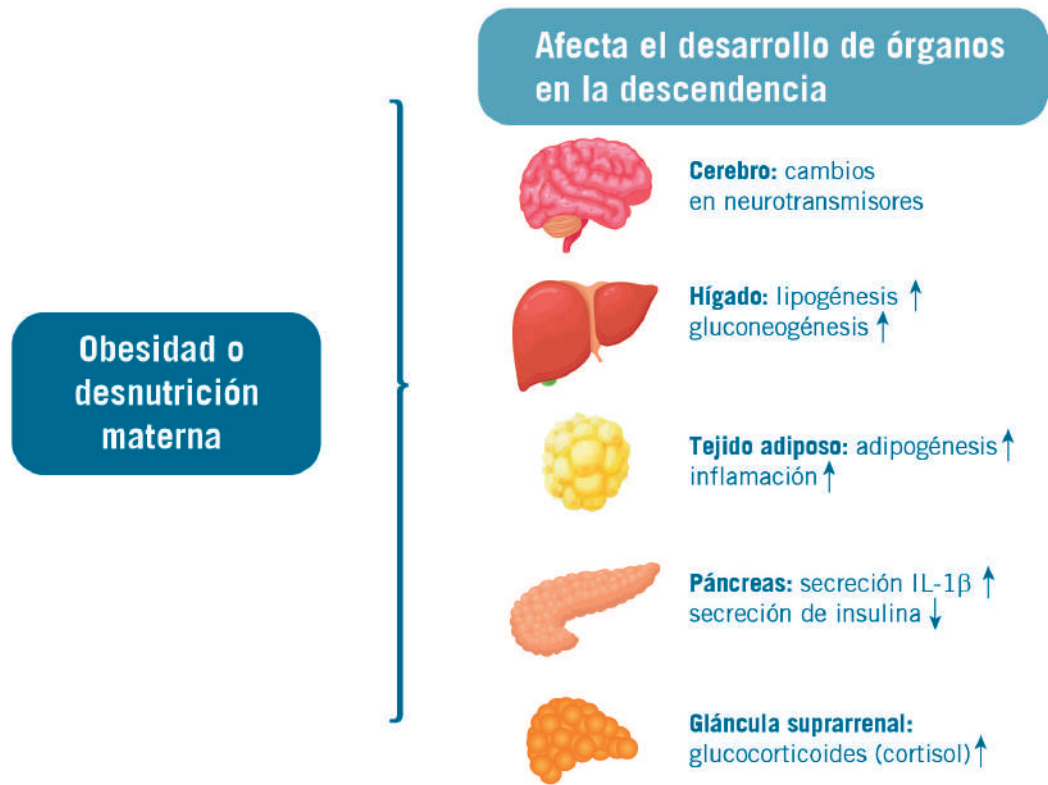
La nutrición materna inadecuada origina un ambiente intrauterino subóptimo, exponiendo al feto a factores hormonales, de crecimiento, citosinas o adipocinas. Estos afectan los parámetros metabólicos, así como al sistema inmunitario en etapas posteriores de la vida, que conlleva a deficiencias como resistencia a la insulina, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y obesidad (13, 14).

En los últimos años, varios estudios epidemiológicos y con animales de experimentación se han llevado a cabo para identificar los mecanismos biológicos responsables de los efectos de la nutrición materna y las consecuencias en la salud de la descendencia. El crecimiento y el desarrollo del feto están determinados por tres factores: el estado nutricional de la embarazada, la función placentaria y la capacidad del feto para utilizar los nutrientes (15, 16).

En la última década se han descrito va-

rios hallazgos sobre la asociación entre los patrones nutricionales maternos con el desarrollo del feto, a partir de grandes estudios prospectivos de población y cohortes de nacimientos, tales como el *Danish National Birth Cohort* (DNBC) y el *Norwegian Mother and Child Cohort Study* (MoBa) (17, 18). Durante los años 1996 al 2002, se reclutaron 101.042 mujeres gestantes para la cohorte DNBC y durante los años 1999 al 2008, fueron reclutadas 108.000 mujeres gestantes para el estudio MoBa. Las dos cohortes

Figura 2
Los efectos de la nutrición materna en el desarrollo de la descendencia.

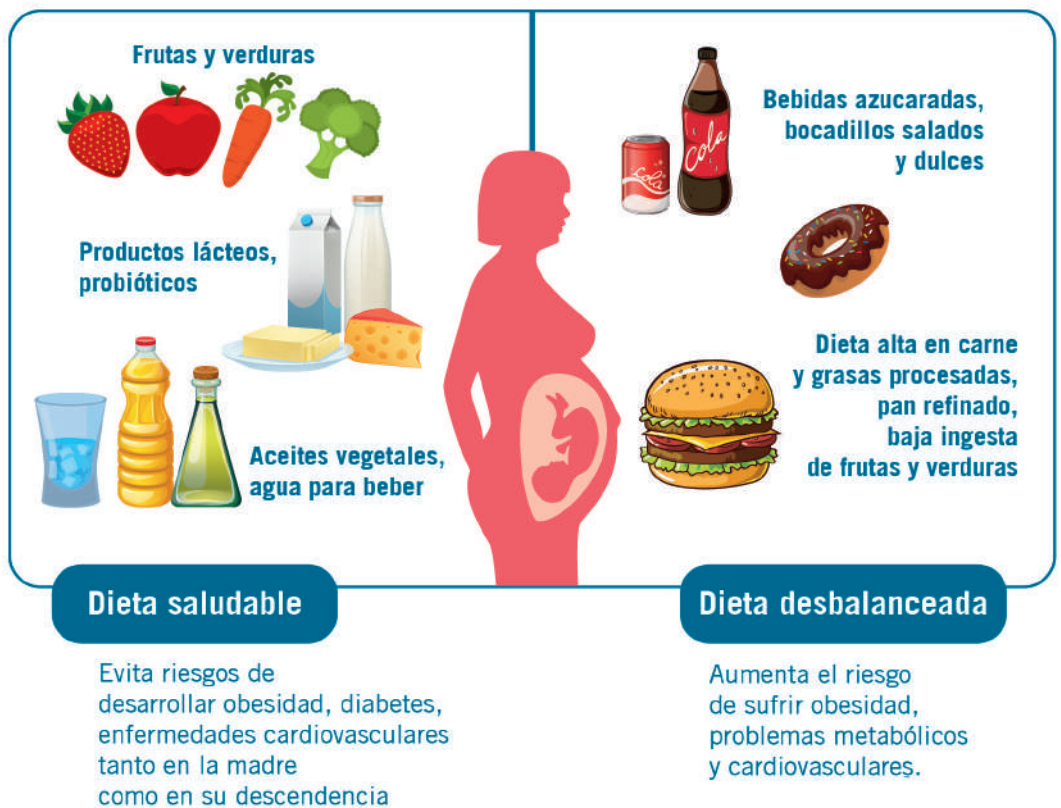


comprenden, hasta la fecha, las bases de datos prospectivos más grandes del mundo, que contienen información extensa sobre exposiciones prenatales y de vida temprana, en particular la dieta materna, y el resultado del embarazo y las enfermedades en la descendencia.

Los datos derivados de la cohorte MoBa

demonstraron que las mujeres con alta ingesta de alimentos de origen vegetal presentaron menor riesgo de preeclampsia, mientras que un alto consumo de carne procesada, bebidas dulces y comida alta en grasa, aumentaron el riesgo de padecer preeclampsia (19-21). Del mismo modo, un estudio reciente de la cohorte DNBC demostró que la dieta de tipo occidental, alta en carne y

Figura 3
Nutrición materna y sus efectos.

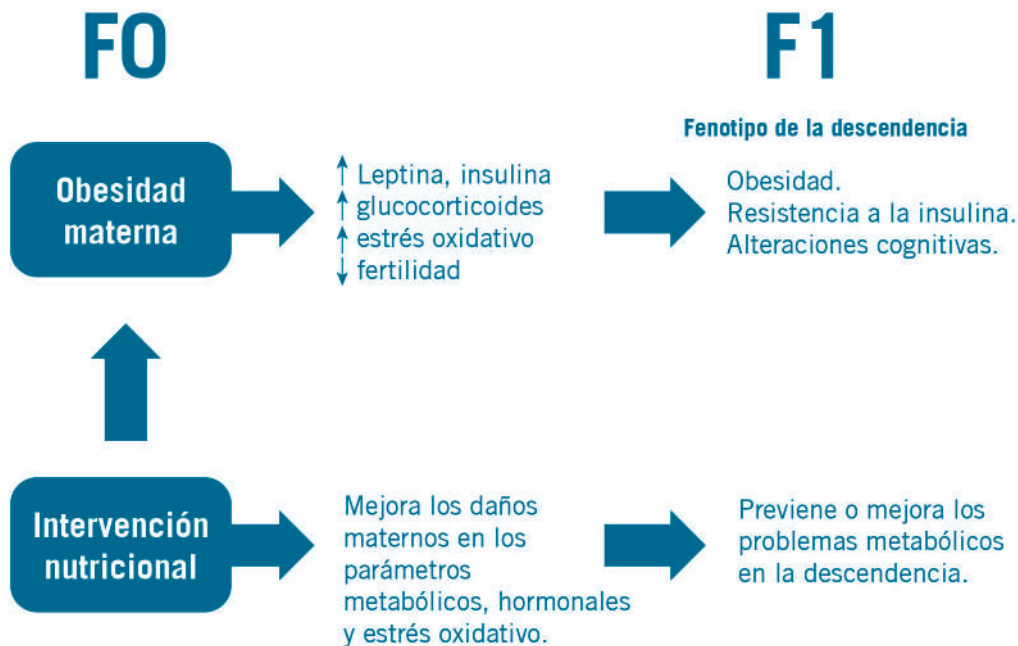


grasas y baja en frutas y verduras, se asocia con mayores probabilidades de parto prematuro inducido (22) (Figura 3). Además, recientemente se ha asociado la dieta materna saludable con efectos positivos a largo plazo en la descendencia, como aumento de la masa sea (23), reducción del asma (24) y tumores (25).

Observaciones epidemiológicas en huma-

nos sugieren que la nutrición recibida en el entorno intrauterino modula la función de varios tejidos con actividad metabólica en la vida postnatal. Un ejemplo de este tipo de estudios es el realizado durante el bloqueo nazi a Holanda occidental de septiembre de 1944 a abril de 1945 y que coincidió con un invierno crudo y precoz, que produjo una hambruna de ocho meses. Las características de los hijos de mujeres que estaban

Figura 4
Programación materna en un modelo murino: efecto de la obesidad y de la intervención nutricional.



embarazadas cuando inici el “invierno hambriento holandés”, permitieron conocer algunos efectos de la desnutrición prenatal en el ser humano. Las estadísticas demostraron que estas personas tuvieron mayor predisposición a la diabetes tipo 2 y a la esquizofrenia que otros grupos de la población (2, 3).

Estudios con roedores han demostrado que la leptina (hormona que regula la ingesta y gasto calórico) presenta un pico alrededor de los 10 y 14 días postnatales (26). Este pico desaparece como consecuencia de la desnutrición materna, lo que conlleva al desarrollo de obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta (26, 27). En modelos animales las concentraciones de adiponectina en etapas tempranas del desarrollo desempeñan un papel importante en la programación de la composición corporal de los individuos (28). Además, en modelos animales, los pesos al nacer extremadamente bajos y altos se han relacionado con mayores porcentajes de grasa en el futuro (29).

El feto y neonato metabólicamente programado presentan modificaciones permanentes en la estructura y fisiología de órganos, así como en la expresión de genes involucrados en su propio metabolismo (6). Se ha reportado que el desarrollo de obesidad previa y durante el embarazo, es un factor responsable de los efectos adversos de la programación del desarrollo en la progenie, tales como predisposición a la diabetes, aumento de tejido adiposo abdominal, obesidad y enfermedades cardiovasculares (3, 30). Varios estudios en roedores evidencian que la intervención nutricional o con ejercicio en la madre obesa gestante, previene en las crías total o parcialmente los efectos adversos de la programación (10, 11, 31) (Figura 4).

Dieta saludable y necesidades de suplementación

La influencia de la nutrición durante el embarazo y la lactancia se considera una causa dominante de la programación fetal (Figura 5). Durante el embarazo, la demanda nutricional aumenta y las mujeres generalmente responden a este requerimiento incrementando su ingesta de alimentos. La obesidad materna en el embarazo puede aumentar los riesgos de peso alto al nacer y la retención materna de peso después del parto (32) y los problemas de salud como el riesgo de enfermedad cardiovascular (33), la diabetes tipo 2 (34) y la obesidad (35). Se ha estimado que el riesgo de obesidad infantil temprana aumenta en un factor de 1,08 por kilogramo de peso materno ganado durante el embarazo (36).

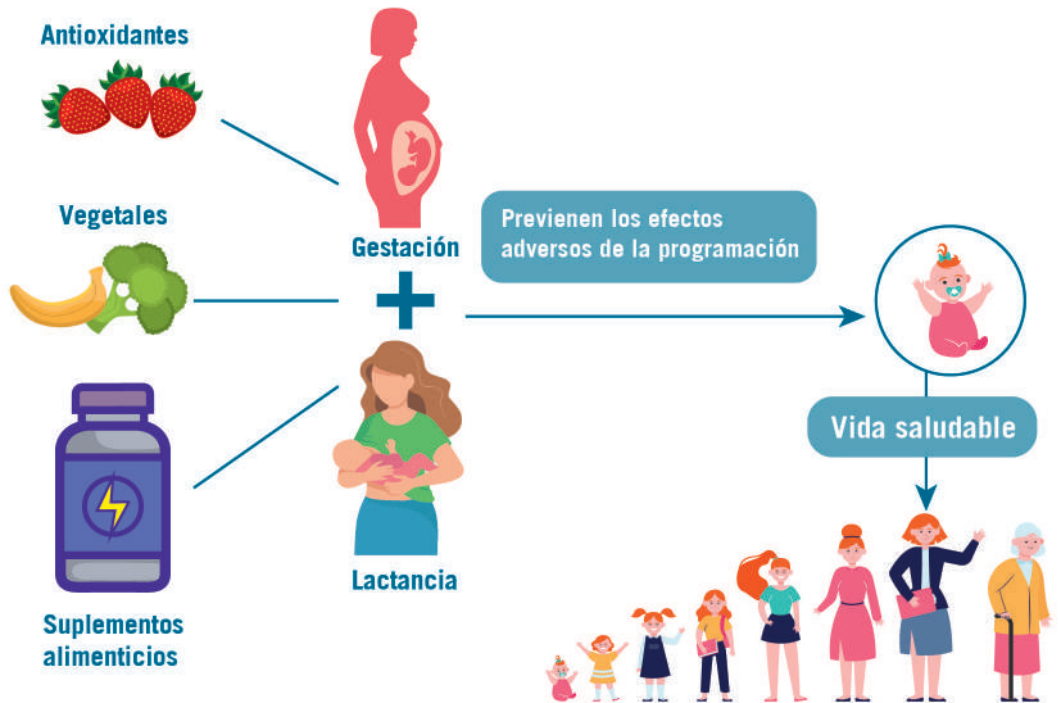
Para evitar lo anterior, se ha recomendado a la madre una dieta saludable, así como el uso de suplementos durante el embarazo, que ayuden a prevenir desórdenes metabólicos tanto en la madre como en su descendencia. Por ejemplo, suplementar a las mujeres embarazadas y lactantes con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga desde la semana 18 del embarazo hasta 3 meses después del parto, tiene un impacto beneficioso en la composición corporal del niño (37).

La suplementación nutricional con ácido docosahexaenoico (DHA) en mujeres gestantes y lactantes, previene la prematuridad y la eclampsia, y ayuda en el feto al buen desarrollo del sistema nervioso y cerebral, tanto en el embarazo como en la infancia (38). El ácido graso DHA presente en los aceites marinos es precursor de las prostaglandinas, que influyen en la constricción de los vasos

sanguíneos. Se ha recomendado el consumo de aceites marinos por la población adulta en general y, en particular, por las embarazadas para tratar la hipertensión (39). Al impedir la producción de prostaglandinas, que provocan la maduración del cuello del feto, estos mismos componentes de los aceites marinos, también pueden retrasar el parto

y prolongar así, en potencia, el embarazo y aumentar el peso al nacer (40). Este hallazgo sugiere que las madres con una ingesta inadecuada de DHA, deben consumir una dieta rica en DHA para satisfacer las necesidades nutricionales promedio de los bebés.

Figura 5
Nutrición materna adecuada, evita una programación negativa.



La deficiencia de macro y/o micronutrientes en la madre durante el embarazo, aumenta el estrés oxidante mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y disminuye la actividad antioxidante, que se encuentra asociada con la resistencia a la insulina en la descendencia (30, 41). El uso de antioxidantes durante el embarazo es importante para mejorar la capacidad antioxidante de la placenta y el feto, además de ser beneficioso para la salud de la madre. Algunos antioxidantes tradicionales (como la vitamina C y E) se usan en la dieta y pueden prevenir el aumento en el estrés oxidante durante el embarazo (42).

Otro antioxidante empleado como suplemento alimenticio es el resveratrol, que ha demostrado su efecto en prevenir en ratas madres obesas, así como en ratas madres alimentadas con dieta restringida de proteínas, las concentraciones elevadas de leptina y mejorar los marcadores de estrés oxidante materno, fetal y placentario (43, 44).

La exploración y la aplicación de nuevos aditivos antioxidantes en la dieta, cuando no hay alimentación óptima materna, son importantes y significativos para prevenir el incremento excesivo de estrés oxidante. El consumo materno de agentes antioxidantes disminuye los marcadores inflamatorios en la placenta, la acumulación de triglicéridos hepáticos maternos y fetales y la sensibilidad a la insulina, mejoran de esta forma la salud de las madres y de su descendencia a lo largo de la vida en modelos animales (45, 46).

Actualmente las mujeres están cada vez más conscientes de la relación que existe entre nutrición y salud, hecho que ha impulsado el desarrollo de alimentos funcio-

nales con propiedades benéficas. Existe una gran variedad de compuestos que se utilizan como ingredientes alimentarios o suplementos nutricionales, entre los más comercializados se encuentran los probióticos, los cuales modulan las interacciones tempranas huésped-microbios. Las bacterias probióticas se han utilizado como alternativa en varios tratamientos para diferentes enfermedades, resaltando su uso en la prevención de los desórdenes metabólicos e inmunológicos ocasionados por la obesidad (47-49).

En el transcurso del embarazo la diversidad microbiana en el intestino cambia, lo que puede afectar el desarrollo y función del tracto gastrointestinal tanto de la madre como en su descendencia (50, 51). Un estudio realizado en 91 mujeres embarazadas, mostraron que la composición y estructura de la microbiota intestinal cambia drásticamente durante el embarazo y estos cambios continúan ocurriendo desde el primer trimestre hasta el tercer trimestre. El estudio concluyó que la microbiota intestinal afecta el metabolismo para bien o para mal, dependiendo de los hábitos alimenticios de la mujer gestante (52).

Las bacterias probióticas se han utilizado como alternativa en varios tratamientos para diferentes enfermedades, resaltando su uso en la prevención de los desórdenes metabólicos e inmunológicos ocasionados por la obesidad (47-49). Otro mecanismo de acción de los probióticos es su influencia en el sistema inmune, por la capacidad que tienen para modificar la expresión de citosinas proinflamatorias (53), incrementar la producción de inmunoglobulinas (IgA) y la proliferación de linfocitos intraepiteliales (54).

Dentro de las funciones de los probióticos,

est la capacidad para digerir los nutrientes de la dieta e intervenir en la biosíntesis y aporte de micronutrientes (vitamina K, vitaminas del grupo B) (55). Por lo descrito anteriormente, el consumo de los probióticos desempeña un papel importante en el mantenimiento del ecosistema intestinal y en la estimulación del sistema inmunitario, mejorando o previniendo ciertas patologías tanto en la madre como en su descendencia.

Durante el embarazo, el consumo diario de probióticos puede reducir el riesgo de preeclampsia (56), mantener las concentraciones en suero de insulina (57) y reducir la frecuencia de diabetes mellitus gestacional (58). Durante la lactancia pueden contribuir al establecimiento inicial de la microbiota en el recién nacido, mejoran la función de barrera intestinal al reducir la permeabilidad intestinal y ayudan al desarrollo del sistema inmunológico del bebé (59, 60). En mujeres sanas se ha empleado el uso de probióticos como tratamiento coadyuvante para la restitución de la microbiota normal y para las infecciones vaginales, también representan una alternativa más eficaz que los antibióticos para evitar la mastitis subagudas y subclínicas (61-63).

Conclusión

La intervención materna con suplementos nutricionales, así como la responsabilidad que tiene una madre en cuanto a llevar una vida saludable, fomentar al desarrollo de una programación positiva para el crecimiento de su descendencia. Los hábitos alimenticios en la mujer, previos a la concepción y durante la gestación y lactancia, tienen repercusiones importantes no sólo en el crecimiento y desarrollo del bebé, sino también para el resto de su vida joven y adulta. ***“La nutrición materna adecuada desde el inicio es la base fundamental para una vida saludable de su hijo”.***

Agradecimientos

Las autoras agradecen a los diferentes financiamientos: CONACYT-SEP 2016-287912; RCUK-CONACYT I000/726/2016 y ANR-CO-NACYT 2015-16-273510, que han hecho posible la realización de diversos estudios experimentales para consolidar la línea de investigación, y con esto aportar bases sólidas para extrapolar la información a humanos y promover el diseño de intervenciones de bajo costo y alto beneficio tanto para la madre como para sus hijos.

Referencias bibliográficas

- 1. Zambrano, E. and P.W. Nathanielsz. Relative contributions of maternal Western-type high fat, high sugar diets and maternal obesity to altered metabolic function in pregnancy. *The Journal of physiology*, 2017. 595(14): p. 4573.
- 2. Zambrano, E., et al. A low maternal protein diet during pregnancy and lactation has sex- and window of exposure-specific effects on offspring growth and food intake, glucose metabolism and serum leptin in the rat. *The Journal of physiology*, 2006. 571(1): p. 221-230.
- 3. Boney, C.M., et al. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*, 2005. 115(3): p. e290-e296.

- 4. Rich-Edwards, J.W., et al. Birth weight and risk of cardiovascular disease in a cohort of women followed up since 1976. *Bmj*, 1997. 315(7105): p. 396-400.
- V5. Barker, D. and C. Fall, Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Archives of Disease in Childhood*, 1993. 68(6): p. 797.
- 6. Zambrano, E., et al., Maternal obesity: lifelong metabolic outcomes for offspring from poor developmental trajectories during the perinatal period. *Archives of medical research*, 2016. 47(1): p. 1-12.
- 7. Jaddoe, V.W. and J.C. Witteman. Hypotheses on the fetal origins of adult diseases: contributions of epidemiological studies. *European journal of epidemiology*, 2006. 21(2): p. 91-102.
- 8. Rodriguez-Gonzalez, G.L., D.C. Castro-Rodriguez, and E. Zambrano. Pregnancy and Lactation: A Window of Opportunity to Improve Individual Health, in *Investigations of Early Nutrition Effects on Long-Term Health* 2018, Springer. p. 115-144.
- 9. Fichorova, R.N., et al. Maternal microbe-specific modulation of inflammatory response in extremely low-gestational-age newborns. *MBio*, 2011. 2(1): p. e00280-10.
- 10. Zambrano, E., et al. RAPID REPORT: dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. *The Journal of physiology*, 2010. 588(10): p. 1791-1799.
- 11. Vega, C.C., et al. Exercise in obese female rats has beneficial effects on maternal and male and female offspring metabolism. *International Journal of Obesity*, 2015. 39(4): p. 712.
- 12. Mistry, H.D. and P.J. Williams. The importance of antioxidant micronutrients in pregnancy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2011. 2011.
- 13. Liu, Y., et al. Effects of maternal undernutrition on the growth, development and antioxidant status of ovine placental subtypes during late pregnancy. *Theriogenology*, 2018. 110: p. 96-102.
- 14. Kwon, E.J. and Y.J. Kim. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & gynecology science*, 2017. 60(6): p. 506-519.
- 15. Barker, D.J. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ: British Medical Journal*, 1990. 301(6761): p. 1111.
- 16. Barker, D.J. The developmental origins of adult disease. *European journal of epidemiology*, 2003. 18(8): p. 733-736.
- 17. Meltzer, H.M., et al. Effect of dietary factors in pregnancy on risk of pregnancy complications: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *The American journal of clinical nutrition*, 2011. 94(suppl_6): p. 1970S-1974S.
- 18. Magnus, P., et al. Cohort profile: the Norwegian mother and child cohort study (MoBa). *International journal of epidemiology*, 2006. 35(5): p. 1146-1150.
- 19. Brantsæter, A.L., et al. A dietary pattern characterized by high intake of vegetables, fruits, and vegetable oils is associated with reduced risk of preeclampsia in nulliparous pregnant Norwegian women. *The Journal of nutrition*, 2009. 139(6): p. 1162-1168.
- 20. Torjusen, H., et al. Reduced risk of preeclampsia with organic vegetable consumption: results from the prospective Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMJ open*, 2014. 4(9): p. e006143.
- 21. Hillesund, E.R., et al. Associations of adherence to the New Nordic Diet with risk of preeclampsia and preterm delivery in the Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *European journal of epidemiology*, 2014. 29(10): p. 753-765.
- 22. Rasmussen, M.A., et al. Characterization of dietary patterns in the Danish national birth cohort in relation to preterm birth. *PLoS one*, 2014. 9(4): p. e93644.
- 23. Cole, Z.A., et al. Maternal dietary patterns during pregnancy and childhood bone mass: a longitudinal study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2009. 24(4): p. 663-668.
- 24. Chatzi, L., et al. Protective effect of fruits, vegetables and the Mediterranean diet on asthma and allergies among children in Crete. *Thorax*, 2007. 62(8): p. 677-683.
- 25. Musselman, J.R., et al. Maternal dietary patterns during early pregnancy and the odds of childhood germ cell tumors: A Children's Oncology Group study. *American journal of epidemiology*, 2010. 173(3): p. 282-291.
- 26. Rayner, D., et al. Postnatal development of the ob gene system: elevated leptin levels in suckling fa/fa rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 1997. 273(1): p. R446-R450.
- 27. Bautista, C.J., et al. Effects of a maternal low protein isocaloric diet on milk leptin and progeny serum leptin

concentration and appetitive behavior in the first 21 days of neonatal life in the rat. *Pediatric research*, 2008. 63(4): p. 358.

- 28. Paulsen, M.E., et al. Normalizing adiponectin levels in obese pregnant mice prevents adverse metabolic outcomes in offspring. *The FASEB Journal*, 2018. 33(2): p. 2899-2909.
- 29. Hellmuth, C., et al. Maternal Metabolomic Profile and Fetal Programming of Offspring Adiposity: Identification of Potentially Protective Lipid Metabolites. *Molecular nutrition & food research*, 2019. 63(1): p. 1700889.
- 30. Giussani, D.A., et al. Developmental programming of cardiovascular dysfunction by prenatal hypoxia and oxidative stress. *PloS one*, 2012. 7(2): p. e31017.
- 31. CRodríguez-González, G., et al. Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. *International Journal of Obesity*, 2015. 39(4): p. 549.
- 32. Siega-Riz, A.M., et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth, and postpartum weight retention. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2009. 201(4): p. 339.e1-339.e14.
- 33. Shah, B.R., R. Retnakaran, and G.L. Booth. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 2008. 31(8): p. 1668-1669.
- 34. Hedderson, M.M., E.P. Gunderson, and A. Ferrara. Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology*, 2010. 115(3): p. 597.
- 35. Rooney, B.L., C.W. Schaubberger, and M.A. Mathiason. Impact of perinatal weight change on long-term obesity and obesity-related illnesses. *Obstetrics & Gynecology*, 2005. 106(6): p. 1349-1356.
- 36. Schack-Nielsen, L., et al. Gestational weight gain in relation to offspring body mass index and obesity from infancy through adulthood. *International Journal of Obesity*, 2010. 34(1): p. 67.
- 37. Helland, I.B., et al. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics*, 2008. 122(2): p. e472-e479.
- 38. Deng, J., et al. Effect of DHA supplements during pregnancy on the concentration of PUFA in breast milk of Chinese lactating mothers. *Journal of perinatal medicine*, 2017. 45(4): p. 437-441.
- 39. Morris, M.C., F. Sacks, and B. Rosner. Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation*, 1993. 88(2): p. 523-533.
- 40. Makrides, M., L. Duley, and S.F. Olsen. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane database of systematic reviews*, 2006(3).
- 41. Willcox, J.K., S.L. Ash, and G.L. Catignani. Antioxidants and prevention of chronic disease. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2004. 44(4): p. 275-295.
- 42. Polyzos, N.P., et al. Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. *Obstetrical & gynecological survey*, 2007. 62(3): p. 202-206.
- 43. Vega, C.C., et al. Resveratrol partially prevents oxidative stress and metabolic dysfunction in pregnant rats fed a low protein diet and their offspring. *The Journal of physiology*, 2016. 594(5): p. 1483-1499.
- 44. Yu, H.R., et al. Resveratrol Treatment Ameliorates Leptin Resistance and Adiposity Programed by the Combined Effect of Maternal and Post-Weaning High-Fat Diet. *Molecular nutrition & food research*, 2019: p. 1801385.
- 45. Roberts, V.H., et al. Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. *The FASEB Journal*, 2014. 28(6): p. 2466-2477.
- 46. Zou, T., et al. Resveratrol supplementation of high-fat diet-fed pregnant mice promotes brown and beige adipocyte development and prevents obesity in male offspring. *The Journal of physiology*, 2017. 595(5): p. 1547-1562.
- 47. Lee, H.-Y., et al. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2006. 1761(7): p. 736-744.
- 48. Esposito, E., et al. Probiotics reduce the inflammatory response induced by a high-fat diet in the liver of young rats. *The Journal of nutrition*, 2009. 139(5): p. 905-911.
- 49. Cano, P.G., et al. *Bacteroides uniformis* CECT 7771 ameliorates metabolic and immunological dysfunction in mice with high-fat-diet induced obesity. *PloS one*, 2012. 7(7): p. e41079.
- 50. Rautava, S., et al. Microbial contact during pregnancy, intestinal colonization and human disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2012. 9(10): p. 565.

- 51. Angelakis, E., et al. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future microbiology*, 2012. 7(1): p. 91-109.
- 52. Koren, O., et al. Host remodeling of the gut microbiome and metabolic changes during pregnancy. *Cell*, 2012. 150(3): p. 470-480.
- 53. Christensen, H.R., H. Frøkiær, and J.J. Pestka. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 2002. 168(1): p. 171-178.
- 54. Jumpertz, R., et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American journal of clinical nutrition*, 2011. 94(1): p. 58-65.
- 55. Sanz, Y. and G. De Palma. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function. *International reviews of immunology*, 2009. 28(6): p. 397-413.
- 56. Brantsæter, A.L., et al. Intake of probiotic food and risk of preeclampsia in primiparous women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *American journal of epidemiology*, 2011. 174(7): p. 807-815.
- 57. Asemi, Z., et al. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: a randomized controlled trial. *European journal of clinical nutrition*, 2013. 67(1): p. 71.
- 58. Luoto, R., et al. Impact of maternal probiotic-supplemented dietary counselling on pregnancy outcome and prenatal and postnatal growth: a double-blind, placebo-controlled study. *British journal of nutrition*, 2010. 103(12): p. 1792-1799.
- 59. Donnet-Hughes, A., et al. Potential role of the intestinal microbiota of the mother in neonatal immune education. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2010. 69(3): p. 407-415.
- 60. Matsuzaki, T. and J. Chin. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunology and cell biology*, 2000. 78(1): p. 67-73.
- 61. Liu, M.-B., et al. Diverse vaginal microbiomes in reproductive-age women with vulvovaginal candidiasis. *PloS one*, 2013. 8(11): p. e79812.
- 62. Senok, A.C., et al. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis. *Cochrane database of systematic reviews*, 2009(4).
- 63. Fernandez, L., et al. Probiotics for human lactational mastitis. *Beneficial microbes*, 2014. 5(2): p. 169-183.

Estrés temprano y sus consecuencias en la vida adulta

María S. García-Gutiérrez, Francisco Navarrete, Ani Gasparyan, Amaya Austrich Olivares, Jorge Manzanares

Resumen

La exposición a eventos traumáticos durante la infancia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos psiquiátricos, principalmente trastornos de ansiedad y depresión, y problemas relacionados con el consumo de alcohol durante la adolescencia y en la edad adulta. Son pocos los estudios que se han centrado en analizar qué alteraciones neurobiológicas subyacen a esta mayor vulnerabilidad, y menos los que se han centrado en la etapa adolescente. En este sentido, los modelos animales de separación materna (SM) constituyen una valiosa herramienta para estudiar y caracterizar las consecuencias a corto y largo plazo de los eventos traumáticos tempranos, así como los mecanismos neurobiológicos implicados. En este capítulo se abordan los principales modelos animales de separación materna, detallando las alteraciones conductuales que se han descrito hasta la actualidad, de entre las que se destaca, un mayor nivel de ansiedad, desarrollo de conductas depresivas y de rasgos representativos de trastornos psicóticos junto con un deterioro cognitivo. Estas alteraciones comportamentales se asocian a cambios en dianas relacionadas con la respuesta al estrés, como el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Eje HHA), y en los procesos de neurogénesis. Asimismo, la exposición a la SM induce una mayor vulnerabilidad por el consumo y los efectos del alcohol y de la cocaína en roedores, junto con cambios en dianas relacionadas con las propiedades reforzantes de estas drogas, como el sistema opioide y dopaminérgico.

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), uno de cada cuatro adultos ha sufrido algún tipo de maltrato durante su infancia. Anualmente, se registran aproximadamente 700.000 casos de maltrato infantil, que oscila desde el abandono infantil al abuso físico, emocional y sexual. De todos los tipos de maltrato infantil, el abuso emocional es el más común, repre-

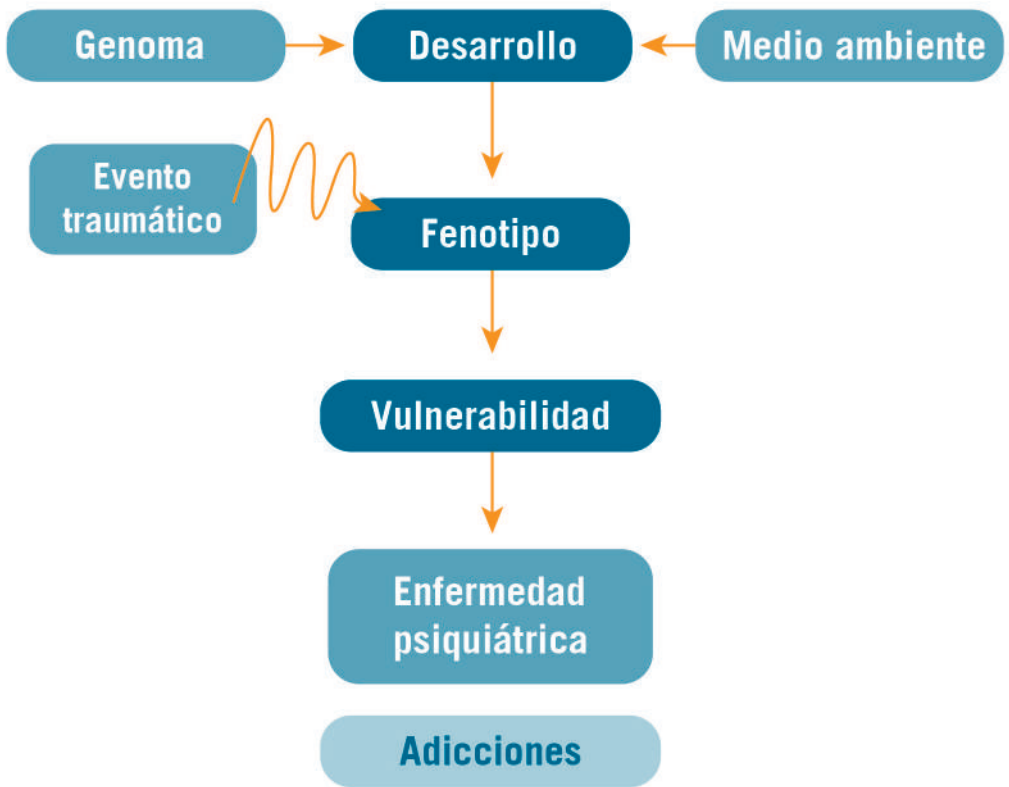
sentando el 36 % de los casos registrados en el año 2016. En el mismo año, el 26 % de los casos de maltrato descritos fue por abuso sexual, el 23 % por abuso físico y el 16 % por abandono infantil, definiéndose el abandono como el desentendimiento total del cuidado de las necesidades básicas del niño en cuanto a su higiene, alimentación, seguridad y vestimenta. El riesgo de sufrir maltrato o abuso varía dependiendo de la edad del niño, siendo mucho más frecuente

en niños menores de 1 año (24 por cada 1000 niños) que en niños de edades más avanzadas. Asimismo, determinados factores sociodemográficos, como la pobreza, la menor edad de la madre, así como la histo-

ria familiar de conducta antisocial o abuso, aumentan el riesgo de sufrir maltrato durante la infancia (1).

El maltrato infantil tiene importantes repercusiones tanto a corto como a medio y

Figura 1
Esquema descriptivo de la correlación existente entre la exposición a un evento traumático y el posterior desarrollo de una enfermedad psiquiátrica y adicciones.

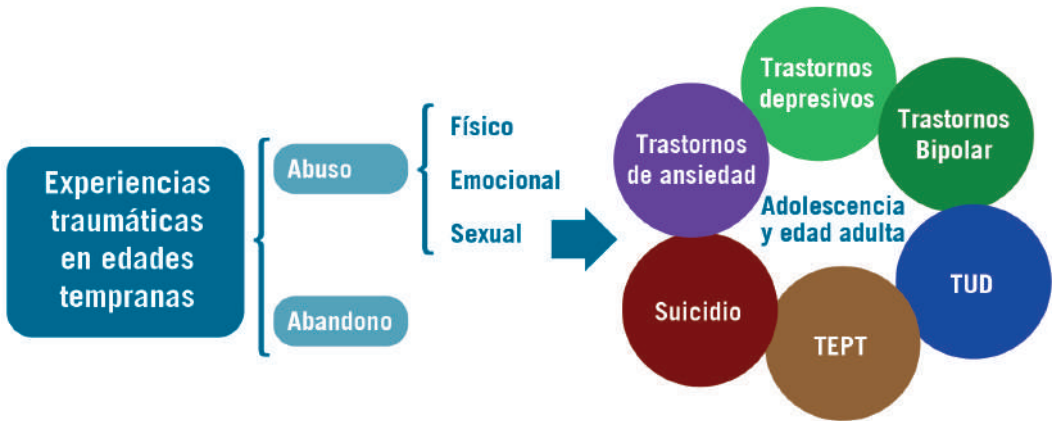


largo plazo, ya que genera una situación de inestabilidad física y emocional en el niño que altera su correcto desarrollo (Figura 1). Los niños, tras un episodio de maltrato, pueden desarrollar trastorno de déficit de atención e hiperactividad, conducta desafiante y comportamiento antisocial, además de asociarse con mayores tasas de delincuencia. Las víctimas de maltrato a edades tempranas tienen un elevado riesgo de desarrollar alguna enfermedad psiquiátrica a corto plazo siendo el trastorno depresivo mayor, los trastornos de ansiedad y el trastorno de estrés postraumático los más prevalentes. La probabilidad de padecer este tipo de trastornos se extiende también a la edad adulta, donde una historia previa de maltrato infantil aumenta el riesgo de desarrollar conduc-

ta antisocial, que se puede combinar con elevadas tasas de delincuencia, así como depresión mayor, trastornos de ansiedad y conducta suicida (Figura 2) (2).

Un metaanálisis llevado a cabo por Mandelli y colaboradores (2015) (3) señala que un elevado porcentaje de pacientes con trastorno depresivo mayor ha sufrido abuso o maltrato en su infancia, actuando dicho episodio como un factor de riesgo para el posterior desarrollo de trastornos depresivos. Los autores concluyen que el abuso emocional en edades tempranas sería uno de los principales factores implicados en el desarrollo de esta enfermedad psiquiátrica en la edad adulta. Si la prevalencia del trastorno depresivo mayor en la población general es del 7 % aproximadamente, di-

Figura 2
Esquema representativo de los principales eventos traumáticos acontecidos durante la infancia y las principales patologías psiquiátricas y adicciones observadas en la adolescencia y edad adulta.



TEPT: trastorno de estrés postraumático.
TUD: trastornos por uso de drogas.

cho porcentaje asciende a valores del 25 % cuando se evalúa en personas con historia previa de maltrato infantil.

En cuanto a la prevalencia del maltrato infantil en edades tempranas, no se han encontrado diferencias entre ambos sexos. Sin embargo, al evaluar la historia previa de maltrato en jóvenes con algún trastorno depresivo, sí se observan diferencias en cuanto al tipo de maltrato, siendo más prevalente el abandono o descuido emocional para los varones y en el caso de las mujeres el abuso emocional (4) y sexual en edades tempranas (5).

El estrés en edades tempranas causado por cualquier situación de maltrato también se ha relacionado de manera directa con el suicidio. Diversos estudios han señalado la existencia de una fuerte correlación entre distintos tipos de maltrato en edades tempranas con la conducta suicida en edad adolescente y adulta, tanto en población general como en pacientes diagnosticados con alguna enfermedad psiquiátrica. Se ha observado que el maltrato infantil aumenta el riesgo de suicidio de 2 a 5 veces, siendo el abuso sexual y el emocional las situaciones de maltrato que más predisponen a que el individuo lleve a cabo un intento de suicidio (6, 7).

De manera adicional, se ha estudiado la relación existente entre el estrés en edades tempranas producido por el maltrato infantil y el desarrollo posterior de trastornos por uso de sustancias. El maltrato en edades tempranas está estrechamente relacionado con el consumo de alcohol y otras drogas de abuso a edades tempranas, relacionándose con mayores tasas de consumo de alcohol en forma de atracón en la adolescencia, y desarrollo de dependencia en la edad adulta (2). Khosravani y colaboradores (2019) señalan que el maltrato emocional en la infan-

cia, que incluye tanto el abuso emocional como el abandono o descuido emocional, es muy prevalente en individuos consumidores de heroína en comparación con los no consumidores (8). De igual forma, el maltrato infantil actúa como un factor de riesgo para el posterior desarrollo de trastornos por uso de alcohol en la edad adulta (9).

La exposición a un factor altamente estresante, como puede ser el maltrato infantil, durante la infancia, periodo crítico para el desarrollo y maduración del cerebro, puede causar alteraciones irreversibles en distintas regiones y circuitos cerebrales, aumentando la vulnerabilidad para el desarrollo de distintas enfermedades psiquiátricas (2, 10). El principal sistema endógeno implicado en la respuesta al estrés, es el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Eje HHA), cuya activación ante un estímulo estresante desencadena la liberación de glucocorticoides que actúan en distintas regiones cerebrales, como el hipocampo, la amígdala, el cerebelo, la corteza prefrontal y el cuerpo calloso (11, 12). Mediante estudios de neuroimagen llevados a cabo en niños que han sufrido algún episodio de maltrato, se ha podido observar alteraciones estructurales en dichas regiones cerebrales, asociadas a deterioro cognitivo, déficit atencional y alteraciones en las funciones ejecutivas (13).

La amígdala desempeña un papel importante en el procesamiento de las emociones, la impulsividad y la conducta agresiva. En individuos que han sufrido episodios de maltrato en edades tempranas se ha encontrado alteraciones en el tamaño de esta estructura cerebral, relacionándose con problemas de regulación emocional y ansiedad (14). El maltrato temprano se ha relacionado con una reducción del volumen del hipocampo, asociado a su vez con déficit cognitivo (15).

Otra de las estructuras estrechamente

relacionada con el estrés es la corteza prefrontal, implicada en la toma de decisiones, planificación y razonamiento, así como en la conducta inhibitoria (16). El estrés en edades tempranas se ha asociado con alteraciones en la estructura de esta región cerebral, pudiendo contribuir al empeoramiento de las funciones cognitivas (17).

A pesar de las evidencias que ponen de manifiesto la correlación existente entre el maltrato en edades tempranas y el desarrollo de enfermedades psiquiátricas en edad adolescente y adulta, poco se conoce sobre los mecanismos neurobiológicos implicados. En este aspecto, el desarrollo de modelos animales adecuados y con elevado poder traslacional constituye una herramienta esencial para comprender las alteraciones cerebrales inducidas, tras un episodio de maltrato o abandono infantil, que a su vez puedan relacionarse con el desarrollo de alguna enfermedad psiquiátrica y/o con trastornos por uso de drogas.

Se han diseñado una serie de modelos animales basados en la exposición a diferentes estímulos estresantes durante la etapa postnatal temprana que permiten caracterizar las alteraciones cognitivas, emocionales y los mecanismos implicados. En este capítulo se detallan las principales características de estos modelos animales, y las consecuencias a corto y largo plazo que se desencadenan en la conducta (perfil cognitivo y emocional) y en algunas dianas cerebrales.

Desarrollo

Modelo animal de separación maternal

El modelo animal de separación maternal (SM) es el más empleado para comprender la influencia de factores ambientales estresantes en etapas tempranas de la vida so-

bre el estado emocional de los roedores en la etapa adulta (18). Este modelo, descrito y desarrollado por primera vez en ratas (19), y posteriormente validado en ratones, consiste en separar a las crías de roedores de sus madres en distintos puntos temporales a lo largo de su etapa postnatal, que abarca desde el nacimiento (día postnatal 0) (PND0) hasta el destete (día postnatal 21) (PND21). De esta manera, la ausencia de los cuidados de las madres en ese periodo de vida tan crucial para el correcto desarrollo de las crías intenta simular el estrés producido como consecuencia del maltrato o abandono infantil en humanos (18).

Una de las principales limitaciones de este modelo es que las madres tienden a aumentar el cuidado maternal después de las separaciones (20). Por ello, se han desarrollado diferentes estrategias para debilitar la atención maternal a través de la reducción de los recursos materiales en las jaulas, como la ausencia de aserrín y viruta, la escasez de elementos para construir el nido y/o la sustitución del suelo por una malla de alambre (21-25).

El modelo de SM puede variar en función de la cepa de roedores empleada, las condiciones de temperatura ambiental durante la separación, el periodo en el que se realiza (día postnatal) y la duración de la separación (Figura 3). Estas variaciones pueden contribuir a la inconsistencia de las alteraciones neuroendocrinas y fenotípicas observadas entre las diferentes crías de la camada. En función de estos factores, el modelo SM se clasifica en modelo de *manipulación temprana*, *separación maternal diaria*, *separación maternal repetida*, *separación maternal única*, *separación maternal de medio día (SM12)* o *separación maternal de doble golpe ("double hit")*, y *privación postnatal temprana*.

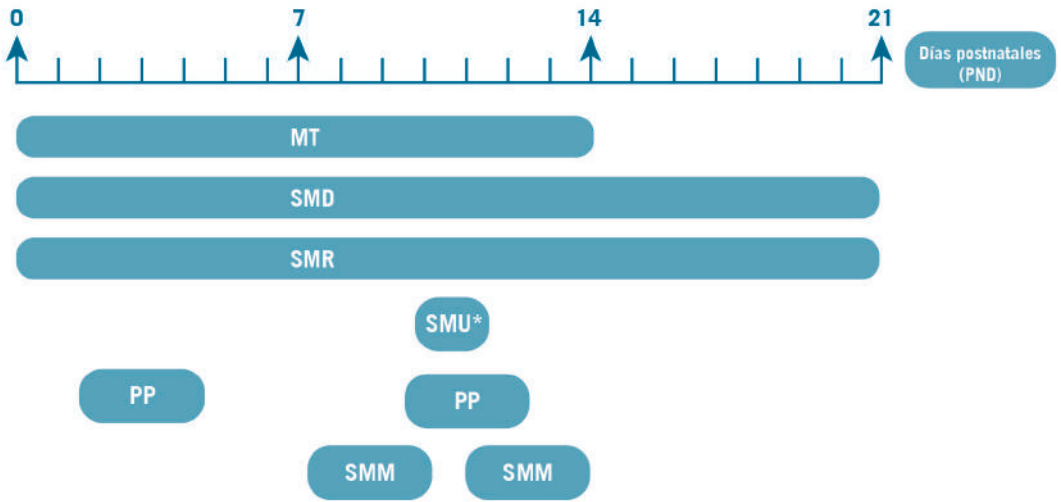
a) Modelo de SM de manipulación temprana:

La Manipulación Temprana (MT) fue desarrollada por Levine y colaboradores en 1957 (26). Consiste en separar a las crías de la madre por un tiempo no mayor a 15 minutos de manera diaria. Se ha demostrado que este procedimiento estimula el cuidado maternal hacia las crías cuando se realiza prin-

cipalmente durante las primeras 2 semanas de vida (PND0-PND14) (27). En las crías esta manipulación genera alteraciones neuroendocrinas (28) y conductas de ansiedad en la edad adulta (29).

Una de las limitaciones de este modelo reside en el grupo control. Inicialmente se comparaba con el grupo de crías no mani-

Figura 3
Cronograma comparativo de las diferentes variaciones del modelo de separación maternal.



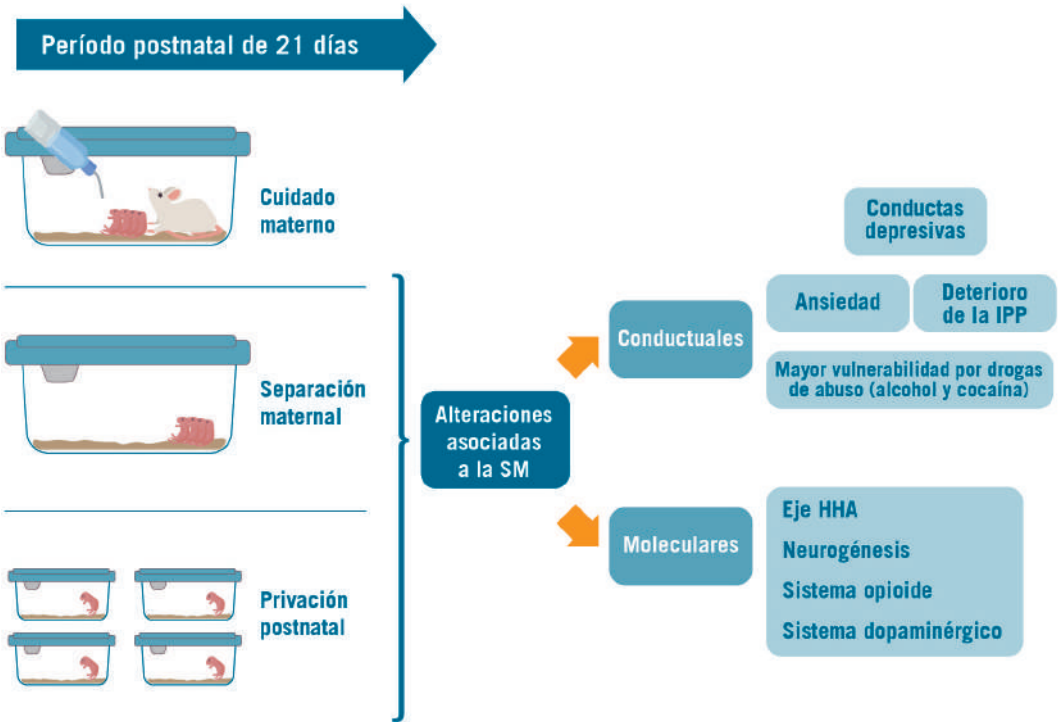
MT: manipulación temprana.
SMD: separación maternal diaria.
SMR: separación maternal repetida.
SMU: separación maternal única.
PP: privación postnatal temprana.
SMM: separación materna medio día (o sm12).

* la separación materna única puede ser elegida un día a lo largo de las 3 semanas postnatales, pero una sola vez.

puladas (NM) que no hab an sido expuestas a ninguna manipulaci n. La falta de estimulaci n externa tiene repercusiones sobre la conducta de los roedores, aumentando el grado de ansiedad ante la manipulaci n llevada a cabo con el fin de realizar las diferentes pruebas de conducta. Por ello, los

grupos MT y NM, deben compararse con las camadas expuestas a la crianza normal desarrollada en las mismas instalaciones, ya que hay que considerar las interacciones de manipulaci n con los cuidadores, permitiendo desarrollar un grupo experimental intermedio entre los MT y los NM.

Figura 4
Resumen de las principales observaciones comportamentales y neuroquímicas en ratones adolescentes y adultos inducidas por la separaci n maternal aplicada durante la etapa postnatal.



SM: separaci n maternal.
Eje HHA: ejehipot lamohip fisis-adrenal.

b) Modelo de SM diaria:

La separación maternal diaria (SMD) se basa en el concepto anterior sobre la separación de las crías de la madre diariamente, pero por un periodo de tiempo mucho más prolongado, 180 minutos, a lo largo de las 2 primeras semanas. Este modelo se ha empleado en el estudio de trastornos alimenticios (30, 31), trastornos del sueño (32), y dependencia al alcohol y la nicotina (33-35).

c) Modelo de SM repetida:

La separación maternal repetida (SMR) simula la falta de cuidado emocional y físico por parte de la madre hacia la camada. Las metodologías aplicadas son muy variables, no solo en cuanto a la duración y puntos temporales de separación (1-8 horas en las primeras 2-3 semanas postnatales) sino también en la temperatura de incubación o en retirar a la madre de la jaula en vez de a la camada.

En este modelo se han observado claras diferencias con relación a la mayor o menor vulnerabilidad en función de la cepa empleada (20). Al igual que ocurre con los paradigmas anteriores se ha demostrado que esta separación induce alteraciones en diferentes parámetros neuroendocrinos y fisiológicos, pudiendo diferenciar entre aquellas crías con mayor vulnerabilidad y aquellas con mayor resiliencia.

d) Modelo de SM única:

Este paradigma consiste en un único episodio de separación de la madre durante 24 horas. Aquí la separación, al igual que en los anteriores casos, se ha aplicado en diferentes puntos temporales del desarrollo postnatal (36). Ratones CD1 expuestos a este modelo en los días PND 9 o 12, no presentaron diferencias en las pruebas de conducta empleadas para evaluar rasgos representativos

de depresión, como la natalidad forzada (37, 38). Sin embargo, se han detectado rasgos conductuales similares a los observados en la esquizofrenia (39).

Este procedimiento de SM se ha empleado fundamentalmente para evaluar si la SM influye sobre la respuesta a situaciones estresantes en la edad adulta de los ratones. De esta forma, se puede estudiar si la SM única constituye un factor de riesgo que predispone al desarrollo de un estado depresivo o de ansiedad, cuando en la edad adulta se presentan algunos factores estresantes.

e) Modelo de separación maternal de medio día y de doble Golpe (*Double Hit*):

La separación maternal de medio día (SMM) o de 12 horas, como su nombre indica, es la separación de las crías de la madre durante un periodo de 12 h, realizándose durante dos días dentro del periodo postnatal. Para mejorar la similitud del modelo con la condición humana, se suelen añadir algunos factores estresantes durante la edad adulta, tal y como se ha indicado en la variación del modelo de SM única, como pueden ser la jaula inclinada, destellos de luz, estrés acústico, restricción de movimiento, entre otros. En base a ello, esta combinación recibe el nombre de modelo de SM de doble golpe (*double hit*) (32, 40, 41).

f) Modelo de privación postnatal temprana:

Este modelo consiste en aislar a las crías de la madre y entre ellas. El periodo de aislamiento se realiza durante un total de 24 horas en el día postnatal 9 y/o 10. Se ha observado que este tipo de privación induce alteraciones en parámetros conductuales y neurobiológicos en el roedor adulto. Existe una regulación al alza de las respuestas neuroendocrinas afectando al comportamiento emocional y cognitivo. Se han observado

cambios en la proliferación de astrocitos en las regiones del HIP, corteza prefrontal y el hipotálamo, que son particularmente vulnerables a los efectos neonatales. También se han descrito cambios en el aumento de peso corporal y alteraciones en la respuesta metabólica (42).

Efectos de la exposición a modelos animales de SM sobre el perfil cognitivo-conductual y la vulnerabilidad por el consumo de drogas

Alteraciones en la reactividad emocional

Los estudios llevados a cabo han reforzado la relación existente entre la exposición a eventos traumáticos en etapas tempranas de la vida, y el incremento de la vulnerabilidad por el desarrollo de trastornos afectivos que cursen con ansiedad y depresión en etapas posteriores. En este sentido, numerosos trabajos han demostrado que la SM en roedores aumenta los rasgos de ansiedad y depresión durante la etapa adulta, evaluados principalmente mediante los paradigmas de la caja clara-oscuro o el laberinto elevado en cruz, y la suspensión por la cola o la natación forzada, respectivamente (43-45).

En un estudio desarrollado por nuestro grupo de investigación, en el que se separaban las crías de ratonas ICR de sus madres durante un período de 12 hs. en los días PND8 y 12 se observó que los ratones expuestos a la SM presentaban un mayor grado de ansiedad, reflejada en una reducción significativa del tiempo de permanencia en el lado claro de la caja clara-oscuro, y en el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz en la etapa adolescente (46). Asimismo, los ratones del grupo SM desarrollaron mayor vulnerabilidad frente a estímulos que promueven un estado depresivo, al observarse un incremento del

tiempo de inmovilidad en el paradigma de la suspensión por la cola. Estas alteraciones comportamentales se acompañaron de alteraciones en el eje de respuesta al estrés (eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Eje HHA)), y en la expresión de factores neurotróficos implicados en procesos de neurogénesis y neuroplasticidad en el HIP (40).

Por otro lado, se han encontrado diferencias en las alteraciones de la respuesta emocional tras la exposición a la SM dependiendo del sexo (47, 48). Si bien el modelo de SM induce una reducción en el tiempo de permanencia en los brazos abiertos del laberinto elevado en cruz en ambos sexos (49, 50), el efecto es más pronunciado en los machos (51). Asimismo, en ratones C57BL/6J expuestos al procedimiento de SM en el que se separaban de su madre durante 180 min al día entre los días PND1 y 9, se observó un aumento de los rasgos de ansiedad en ratones macho (evaluados mediante el laberinto elevado en cruz y el campo abierto), mientras que no se apreciaron cambios en las hembras (47).

A pesar de las evidencias que apuntan hacia un claro efecto a largo plazo de la SM sobre la respuesta emocional, en determinados modelos no se han obtenido cambios o, incluso, se ha observado una reducción de las conductas de ansiedad o depresión de los animales del grupo SM (52). Una revisión sistemática reciente aborda precisamente esta circunstancia (53). Un ejemplo representativo sería el estudio que se realizó con diferentes cepas de ratón expuestas al modelo de SM, que consistía en separar a las crías durante 180 min al día en el período comprendido entre los días PND0 y 13 (20). Cuando se analizó la respuesta emocional mediante la evaluación de rasgos de ansiedad o depresión, no se observaron cambios significativos entre los ratones ex-

puestos a SM y los controles, independientemente del sexo o la cepa. Probablemente, estas discrepancias puedan explicarse por el distinto grado de susceptibilidad entre las diferentes cepas de ratón empleadas. Por ejemplo, se ha descrito una mayor sensibilidad para ratones de la cepa BALB/c, mientras que los ratones C57BL/6 presenta mayor resistencia. Además, son factores relevantes las diferencias en el procedimiento de SM relacionadas con el momento temporal a partir del cual se realiza la separación (día posnatal), el número de veces que las crías se separan de su madre o la duración de la separación. Esta circunstancia pone de manifiesto la necesidad de encontrar modelos de SM en ratón que de forma homogénea, reproducible y duradera produzcan alteraciones en la respuesta emocional. Este hecho resulta indispensable para mejorar el conocimiento de las bases conductuales y neurobiológicas que subyacen a la interrelación entre las experiencias traumáticas tempranas y el desarrollo de diversos trastornos neuropsiquiátricos.

Alteraciones cognitivas

La exposición a factores estresantes en etapas tempranas afecta de manera muy significativa a los procesos cognitivos. En modelos animales de SM se han descrito déficits en la memoria, el aprendizaje o la atención, que además se asocian en gran medida con las alteraciones emocionales mencionadas previamente. Entre las evidencias más relevantes se encuentran las notables alteraciones que la SM produce sobre la función hipocámpal, y, consecuentemente, sobre el deterioro de diversos tipos de memoria (54-57). Sin embargo, los estudios que se han llevado a cabo con ratones también han mostrado cierta heterogeneidad

en cuanto al tipo de memoria afectada, dependiendo nuevamente del procedimiento de SM, el sexo o la cepa empleada. En este sentido, la exposición de ratones BALB/c a un protocolo de SM produce alteraciones en la memoria de trabajo, evaluada mediante el laberinto en T (*T-maze*), y en procesos atencionales, analizados mediante una prueba de flexibilidad cognitiva (*attention-set-shifting task*), sin producir ninguna alteración en ratones C57BL/6J (58). Por lo tanto, y a la vista de este hallazgo, resulta relevante destacar el papel que desempeñan los factores genéticos en la mayor o menor vulnerabilidad por el desarrollo de alteraciones cognitivas consecuencia de la exposición a experiencias traumáticas tempranas como la SM.

Alteraciones en procesos de modulación sensitivo-motora (inhibición prepulso)

El estrés temprano aumenta la predisposición para el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia (59). Esta circunstancia se ha puesto de manifiesto en modelos animales de SM, al observar alteraciones en los procesos de modulación sensitivo-motor (inhibición prepulso (IPP)) en los ratones separados maternalmente (60). A pesar de que existen discrepancias en los resultados dependiendo del protocolo de SM empleado, son numerosos los estudios que demuestran que la SM induce una clara reducción del porcentaje de la IPP (61). En este mismo sentido, el estudio desarrollado por nuestro grupo de investigación también demuestra como la exposición a la SM (12 horas en los días PND8 y 12) induce afectaciones en la IPP, observando porcentajes inferiores en los ratones separados maternalmente en comparación con los controles durante la adolescencia (46).

Aumento de la vulnerabilidad a los efectos reforzantes y motivacionales de drogas de abuso

La exposición al procedimiento de SM en roedores aumenta de forma notable el consumo de alcohol y también de cocaína (62). Contrariamente, no hay suficiente información para establecer algún tipo de asociación con otras drogas de abuso como la nicotina, los opioides, el cannabis o la metanfetamina (34). Asimismo, resulta imprescindible comentar que existe una elevada variabilidad en cuanto al grado de vulnerabilidad por los efectos reforzantes de las drogas (principalmente alcohol) en los animales expuestos a la SM, como consecuencia de las variaciones en el procedimiento de SM, la edad en el que se evalúa el consumo o motivación por la droga, y/o la cepa o el sexo de los roedores (63).

En el caso del alcohol, durante los últimos 20 años se ha recopilado información que avala, en gran medida, el aumento de su consumo en animales que han sido expuestos a algún procedimiento de SM durante la etapa postnatal (35, 64-69). La mayoría de estos se han realizado en la edad adulta, siendo menos aquellos que han explorado las consecuencias de la SM sobre el consumo de alcohol durante la adolescencia. En este sentido, nuestro estudio será uno de los primeros en demostrar que la SM aumenta la vulnerabilidad por las acciones reforzantes y motivacionales del alcohol en el paradigma de la autoadministración oral en ratones adolescentes. En este mismo trabajo, pudimos observar que la SM aumenta, además, la vulnerabilidad a los efectos de la exposición a factores estresantes sobre el consumo de alcohol.

Las conclusiones que se deducen de estos estudios sugieren que la SM es un factor

de riesgo para el consumo problemático de alcohol tanto en la edad adulta como en la adolescencia, potenciando las consecuencias de la exposición a nuevas situaciones estresantes sobre la vulnerabilidad por el consumo de alcohol. Es interesante mencionar que estas alteraciones se asocian con cambios en la expresión génica de dianas estrechamente relacionadas con la regulación de los efectos del alcohol, como la tirosina hidroxilasa (TH) en el área tegmental ventral (VTA) y del receptor mu opioide en el núcleo accumbens (NAc) (46), como se detallará en el punto correspondiente del capítulo.

Con relación a la cocaína, y a pesar del limitado número de estudios que han evaluado las consecuencias de la SM sobre los efectos de ésta, existen datos que evidencian una mayor sensibilización motora a la cocaína en ratones separados maternalmente (70-72).

Alteraciones neuroendocrinas y en dianas relacionadas con la respuesta al estrés y adicciones

Eje hipotálamo - hipofisis - adrenal

El Eje hipotálamo - hipofisario - adrenal (HHA) es el principal sistema fisiológico de regulación y respuesta al estrés en la vida temprana y adulta. La percepción de amenazas físicas y sociales activa este eje. Los estados ansiosos surgen de la activación de la amígdala y magnifican la respuesta al estrés a través de las proyecciones neuronales al núcleo paraventricular (PVN). El HIP desempeña también un papel importante en la regulación del estrés ya que es la región cerebral en la que los glucocorticoides liberados regulan la propia activación del eje, actuando a través de los receptores de glu-

cocorticoides (GR) localizados fundamentalmente en la región del giro dentado del HIP. Los receptores de mineralocorticoides (MR) del HIP actúan en el inicio de la respuesta al estrés, mientras que los GR en el HIP están estrechamente relacionados con la retroalimentación negativa del eje, de tal manera que su activación inhibe la respuesta al estrés.

Se han descrito alteraciones en el eje HHA con conductas representativas de mayor grado de ansiedad y de depresión en roedores y con trastornos de ansiedad y depresión en humanos (73-75) (76). En el caso de la SM se han observado alteraciones en el eje HPA durante la edad adulta (77-79), presentando mayores concentraciones de cortisol, CRH y ACTH (80), principalmente en el HIP, amígdala basolateral y el núcleo paraventricular (76, 80, 81).

A pesar de que hay menos investigaciones que hayan estudiado las alteraciones que la SM induce durante la adolescencia, nuestro trabajo ha demostrado que los ratones separados maternalmente presentan un aumento significativo en la expresión génica del factor liberador de corticotropina (CRF) (133 %) en el PVN y una reducción en la expresión génica del rGC (300 %) en el HIP. Estos datos ponen de manifiesto que la exposición a factores estresantes durante la edad temprana, como la SM, induce a alteraciones en el proceso de regulación del eje (síntesis y liberación de CRF, ACTH, corticosterona y/o en la función del rCG) responsable del mantenimiento de la homeostasis del eje que se mantienen durante la adolescencia y edad adulta. Considerando la elevada sensibilidad del eje HHA a factores estresantes en etapas tempranas de vida, la exposición a un modelo animal de SM produce a una hiperreactividad del eje ante cualquier otro estímulo que se puede presentar a lo largo de la vida del roedor.

Neurogénesis

En los roedores, las interacciones entre la madre y las crías durante el periodo de hiporespuesta al estrés, que comprende desde el día PND 4 al 14, resulta crucial para asegurar unos niveles bajos y estables de corticosteroides, los cuales son fundamentales para el óptimo desarrollo neuronal como consecuencia de su influencia sobre los procesos de neurogénesis (82).

El HIP es una de las principales regiones cerebrales donde se sintetizan los factores neurotróficos a lo largo de la vida, de entre los que se destaca el factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), implicado en la regulación de la supervivencia y diferenciación neuronal (83). Por lo tanto, el HIP es una estructura plástica además de ser el principal sitio de acción de las hormonas del eje del estrés HHA a nivel central (84). Durante el periodo postnatal, el HIP experimenta una serie de cambios anatómicos siendo especialmente sensible a los cambios en los factores de crecimiento. Consecuentemente, situaciones estresantes tempranas podrán alterar la maduración correcta del HIP lo cual, a su vez, podrá aumentar la posibilidad de desarrollar alguna enfermedad neuropsiquiátrica.

En este sentido, diferentes resultados procedentes de varios estudios confirman que el estrés reduce la expresión de BDNF en el HIP (85-87). Asimismo, el estrés temprano produce una reducción del BDNF en el HIP en la adolescencia y edad adulta (88, 89). En humanos, se ha observado una reducción de la neurogénesis hipocámpal en pacientes depresivos (90). De manera complementaria, nuestro estudio demostró que la exposición al modelo de SM induce una reducción de la expresión génica y proteica del BDNF

en el HIP en ratones adolescentes (46). A pesar de que serían necesarios más estudios para determinar cuáles son los mecanismos responsables de estos cambios, se podría hipotetizar que la SM induce a alteraciones en la regulación de la expresión de BDNF. En este sentido, se ha demostrado que la activación crónica de los GR resulta en una reducción en la expresión génica y en la función del CREB, proteína que actúa como factor de transcripción encargado de regular la expresión génica del BDNF (91). Por lo tanto, la activación crónica de los GR resulta en una reducción de la expresión génica de BDNF y, consecuentemente, en una disminución en los procesos de la neurogénesis (92). Serían necesarios estudios adicionales para esclarecer la naturaleza de las alteraciones moleculares observadas en los ratones separados maternalmente.

Adicionalmente, estudios inmunohistológicos han permitido identificar alteraciones en otros marcadores de plasticidad sináptica (MAP-2, NeuN y NF200) en el HIP de ratones separados maternalmente adolescentes (46). La proteína asociada a los neurofilamentos NF200 y la proteína neuronal específica del citoesqueleto MAP2 desempeñan un papel determinante en la estabilización y maduración de conexiones preexistentes (93) y en los procesos de neurogénesis (94), respectivamente. Por lo tanto, las alteraciones en estos parámetros, junto con la reducción de NeuN, antígeno nuclear neuronal empleado como biomarcador de neuronas, refuerzan la existencia de anomalías en la reorganización dendrítica y en las conexiones sinápticas en el HIP de los ratones separados maternalmente adolescentes. Estas alteraciones morfológicas podrían resultar en modificaciones en la función sináptica que podrían contribuir a las alteraciones comportamentales observadas en los rato-

nes expuestos a la SM.

[Dianas relacionadas con la vulnerabilidad por el consumo de alcohol y otras drogas de abuso](#)

Se han identificado alteraciones en el sistema opioide y dopaminérgico implicados en la regulación de las propiedades reforzantes del alcohol y otras drogas de abuso. Ratones separados maternalmente adolescentes presentan un aumento en la expresión génica del receptor de mu opioide y de la TH en el NAc y en el VTA, regiones implicadas en los circuitos de recompensa (46). Asimismo, se han identificado alteraciones en los péptidos opioides en edad adulta sometidos a SM durante la etapa postnatal (95).

De manera complementaria, se ha identificado en las vías dopaminérgicas del estriado, una reducción de la expresión proteica del receptor dopaminérgico D_2 y del factor transcripcional Nurr1, que desempeña un papel clave en el mantenimiento del sistema dopaminérgico del cerebro (96) (72). Los ratones separados maternalmente y tratados con cocaína presentan un aumento de la liberación de dopamina y mayor expresión proteica del transportador de dopamina y del receptor dopaminérgico D_2 en el estriado, mientras que se produce una reducción de los factores de transcripción que regulan la expresión de neuronas dopaminérgicas en el cerebro medio, Nurr1 y Pitx3, comparado con los ratones separados maternalmente y tratados con salino. En su conjunto, estas alteraciones concuerdan con que la SM induce una serie de cambios en el sistema dopaminérgico, responsables al menos en parte, de la mayor sensibilización motora a la cocaína observada en los ratones separados maternalmente.

Discusión

Los estudios epidemiológicos realizados han revelado que las experiencias estresantes en la vida temprana como son la disfunción familiar, negligencia emocional y/o física, abuso físico o sexual, aumentan el riesgo de desarrollar trastornos psiquiátricos y problemas relacionados con el uso problemático de alcohol y otras drogas de abuso. Por ello, durante los últimos años han aumentado los esfuerzos para identificar qué alteraciones neurobiológicas se relacionan con esta mayor vulnerabilidad. De esta forma será posible identificar dianas como biomarcadores de prevención que puedan resultar útiles para diseñar fármacos que ayuden en el manejo clínico de estos pacientes.

Tal y como se ha señalado a lo largo de este capítulo el modelo de SM constituye una valiosa herramienta para caracterizar las consecuencias conductuales y neuroquímicas a corto, medio y largo plazo. A pesar de la heterogeneidad de los resultados, que se deben fundamentalmente a las variaciones en el protocolo de SM empleado (daño postnatal en el que se realiza, duración de la separación, número de separaciones), cepa de ratones empleados y el género de las crías, se puede concluir que la SM aumenta el desarrollo de conductas representativas

de ansiedad y depresión, desencadena alteraciones cognitivas y aumenta la vulnerabilidad a los efectos del alcohol y cocaína en roedores, tanto adolescentes como adultos. Asimismo, la exposición a factores estresantes adicionales durante la adolescencia aumenta significativamente la vulnerabilidad por el consumo de etanol inducido por la SM. Estos resultados demuestran que la exposición a eventos traumáticos en edades tempranas aumenta la vulnerabilidad por el consumo de etanol y potencia los efectos de la exposición a factores estresantes durante la adolescencia y edad adulta.

Estas alteraciones comportamentales se acompañan de cambios en dianas del eje HHA (CRF, POMC, cortisol), procesos de neurogénesis (BDNF, CREB, NeuN, MAP2, NF200) y relacionadas con la regulación de las propiedades reforzantes de las drogas (sistema opioide receptor dopaminérgico TH, D2, Nurr1 y Pitx3).

En su conjunto, estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de la infancia en el desarrollo de patologías psiquiátricas y adicciones, particularmente al alcohol. Son necesarios más estudios para profundizar en los mecanismos neurobiológicos que se asocian con esta mayor vulnerabilidad y con su implicación para el manejo terapéutico de estas enfermedades en el futuro próximo.

Referencias bibliográficas

- 1. Jaffee, S.R. Child Maltreatment and Risk for Psychopathology in Childhood and Adulthood. *Annu Rev Clin Psychol*, 2017. 13: p. 525-551.
- 2. Edalati, H. and M.D. Krank. Childhood Maltreatment and Development of Substance Use Disorders: A Review and a Model of Cognitive Pathways. *Trauma Violence Abuse*, 2016. 17(5): p. 454-467.
- 3. Mandelli, L., C. Petrelli, and A. Serretti. The role of specific early trauma in adult depression: A meta-analysis of published literature. *Childhood trauma and adult depression*. *Eur Psychiatry*, 2015. 30(6): p. 665-80.

- 4. De Bellis, M.D., et al. Depression in Maltreated Children and Adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2019. 28(3): p. 289-302.
- 5. Rapsey, C.M., K.M. Scott, and T. Patterson. Childhood sexual abuse, poly-victimization and internalizing disorders across adulthood and older age: Findings from a 25-year longitudinal study. *J Affect Disord*, 2019. 244: p. 171-179.
- 6. Goldberg, X., et al. Childhood maltreatment and risk for suicide attempts in major depression: a sex-specific approach. *Eur J Psychotraumatol*, 2019. 10(1): p. 1603557.
- 7. Angelakis, I., E.L. Gillespie, and M. Panagioti. Childhood maltreatment and adult suicidality: a comprehensive systematic review with meta-analysis. *Psychol Med*, 2019. 49(7): p. 1057-1078.
- 8. Khosravani, V., et al. Effects of childhood emotional maltreatment on depressive symptoms through emotion dysregulation in treatment-seeking patients with heroin-dependence. *J Affect Disord*, 2019. 256: p. 448-457.
- 9. Shin, S.H., et al. Relationship between Multiple Forms of Maltreatment by a Parent or Guardian and Adolescent Alcohol Use. *Am J Addict*, 2009. 18(3): p. 226-34.
- 10. Carr, C.P., et al. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis*, 2013. 201(12): p. 1007-20.
- 11. Teicher, M.H., et al. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatr Clin North Am*, 2002. 25(2): p. 397-426, vii-viii.
- 12. McCormick, C.M. and I.Z. Mathews. Adolescent development, hypothalamic-pituitary-adrenal function, and programming of adult learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010. 34(5): p. 756-65.
- 13. Hart, H. and K. Rubia. Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Front Hum Neurosci*, 2012. 6: p. 52.
- 14. Tottenham, N. and M.A. Sheridan. A review of adversity, the amygdala and the hippocampus: a consideration of developmental timing. *Front Hum Neurosci*, 2009. 3: p. 68.
- 15. Heim, C. and C.B. Nemeroff. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*, 2009. 14(1 Suppl 1): p. 13-24.
- 16. Yang, Y. and A. Raine. Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 2009. 174(2): p. 81-8.
- 17. Crews, F., J. He, and C. Hodge. Adolescent cortical development: a critical period of vulnerability for addiction. *Pharmacol Biochem Behav*, 2007. 86(2): p. 189-99.
- 18. Holmes, A., et al. Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005. 29(8): p. 1335-46.
- 19. Champagne, F.A., et al. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. *Physiol Behav*, 2003. 79(3): p. 359-71.
- 20. Millstein, R.A. and A. Holmes. Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev*, 2007. 31(1): p. 3-17.
- 21. Walker, C.D., et al. Chronic early life stress induced by limited bedding and nesting (LBN) material in rodents: critical considerations of methodology, outcomes and translational potential. *Stress*, 2017. 20(5): p. 421-448.
- 22. Brunson, K.L., et al. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. *J Neurosci*, 2005. 25(41): p. 9328-38.
- 23. Ivy, A.S., et al. Dysfunctional nurturing behavior in rat dams with limited access to nesting material: a clinically relevant model for early-life stress. *Neuroscience*, 2008. 154(3): p. 1132-42.
- 24. Rice, C.J., et al. A novel mouse model for acute and long-lasting consequences of early life stress. *Endocrinology*, 2008. 149(10): p. 4892-900.
- 25. Murthy, S. and E. Gould. Early Life Stress in Rodents: Animal Models of Illness or Resilience? *Front Behav Neurosci*, 2018. 12: p. 157.
- 26. Levine, S. Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science*, 1957. 126(3270): p. 405.
- 27. Liu, D., et al. Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 1997. 277(5332): p. 1659-62.
- 28. Meaney, M.J., et al. Postnatal handling attenuates certain neuroendocrine, anatomical, and cognitive dysfunctions associated with aging in female rats. *Neurobiol Aging*, 1991. 12(1): p. 31-8.
- 29. Pryce, C.R., et al. Comparison of the effects of early handling and early deprivation on conditioned stimulus, context, and spatial learning and memory in adult rats. *Behav Neurosci*, 2003. 117(5): p. 883-93.

- 30. Paternain, L., et al. Postnatal maternal separation modifies the response to an obesogenic diet in adulthood in rats. *Dis Model Mech*, 2012. 5(5): p. 691-7.
- 31. Maniam, J. and M.J. Morris. Long-term postpartum anxiety and depression-like behavior in mother rats subjected to maternal separation are ameliorated by palatable high fat diet. *Behav Brain Res*, 2010. 208(1): p. 72-9.
- 32. Tiba, P.A., S. Tufik, and D. Suchecki. Effects of maternal separation on baseline sleep and cold stress-induced sleep rebound in adult Wistar rats. *Sleep*, 2004. 27(6): p. 1146-53.
- 33. Delavari, F., et al. Effects of Maternal Separation on Nicotine-Induced Conditioned Place Preference and Later Spatial Learning and Memory Function in Adolescent Male Rats. *Addict Health*, 2016. 8(4): p. 261-269.
- 34. Delavari, F., et al. Maternal Separation and the Risk of Drug Abuse in Later Life. *Addict Health*, 2016. 8(2): p. 107-114.
- 35. Cruz, F.C., et al. Maternal separation stress in male mice: long-term increases in alcohol intake. *Psychopharmacology (Berl)*, 2008. 201(3): p. 459-68.
- 36. Stanton, M.E., Y.R. Gutierrez, and S. Levine. Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats. *Behav Neurosci*, 1988. 102(5): p. 692-700.
- 37. Macri, S. and G. Laviola. Single episode of maternal deprivation and adult depressive profile in mice: interaction with cannabinoid exposure during adolescence. *Behav Brain Res*, 2004. 154(1): p. 231-8.
- 38. Marco, E.M., et al. Detrimental psychophysiological effects of early maternal deprivation in adolescent and adult rodents: altered responses to cannabinoid exposure. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009. 33(4): p. 498-507.
- 39. Ellenbroek, B.A. and A.R. Cools. The long-term effects of maternal deprivation depend on the genetic background. *Neuropsychopharmacology*, 2000. 23(1): p. 99-106.
- 40. Garcia-Gutierrez, M.S., et al., Increased vulnerability to ethanol consumption in adolescent maternally separated mice. *Addict Biol*, 2016. 21(4): p. 847-58.
- 41. Cotella, E.M., P.E. Durando, and M.M. Suarez. A double-hit model of stress dysregulation in rats: implications for limbic corticosteroid receptors and anxious behavior under amitriptyline treatment. *Stress*, 2014. 17(3): p. 235-46.
- 42. Marco, E.M., et al. The maternal deprivation animal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015. 51: p. 151-63.
- 43. Lee, J.H., et al. Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neurosci Res*, 2007. 58(1): p. 32-9.
- 44. Daniels, W.M., et al. Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor. *Metab Brain Dis*, 2004. 19(1-2): p. 3-14.
- 45. Vetulani, J. Early maternal separation: a rodent model of depression and a prevailing human condition. *Pharmacol Rep*, 2013. 65(6): p. 1451-61.
- 46. Garcia-Gutierrez, M.S., et al. Increased vulnerability to ethanol consumption in adolescent maternally separated mice. *Addict Biol*, 2015.
- 47. Romeo, R.D., et al. Anxiety and fear behaviors in adult male and female C57BL/6 mice are modulated by maternal separation. *Horm Behav*, 2003. 43(5): p. 561-7.
- 48. Kundakovic, M., et al. Sex-specific and strain-dependent effects of early life adversity on behavioral and epigenetic outcomes. *Front Psychiatry*, 2013. 4: p. 78.
- 49. Lee, H.J., et al. Fluoxetine enhances cell proliferation and prevents apoptosis in dentate gyrus of maternally separated rats. *Mol Psychiatry*, 2001. 6(6): p. 610, 725-8.
- 50. Kikusui, T. and Y. Mori. Behavioural and neurochemical consequences of early weaning in rodents. *J Neuroendocrinol*, 2009. 21(4): p. 427-31.
- 51. Wigger, A. and I.D. Neumann. Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiol Behav*, 1999. 66(2): p. 293-302.
- 52. Parfitt, D.B., et al. Differential early rearing environments can accentuate or attenuate the responses to stress in male C57BL/6 mice. *Brain Res*, 2004. 1016(1): p. 111-8.
- 53. Tractenberg, S.G., et al. An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice: Evidence from a four-stage methodological systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016. 68: p. 489-503.
- 54. Fabricius, K., G. Wortwein, and B. Pakkenberg. The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. *Brain Struct Funct*, 2008. 212(5): p. 403-16.

- 55. Wang, L., J. Jiao, and S.C. Dulawa. Infant maternal separation impairs adult cognitive performance in BALB/cJ mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2011. 216(2): p. 207-18.
- 56. de Azeredo, L.A., et al. Maternal separation induces hippocampal changes in cadherin-1 (CDH-1) mRNA and recognition memory impairment in adolescent mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2017. 141: p. 157-167.
- 57. Reshetnikov, V.V., et al. Stress early in life leads to cognitive impairments, reduced numbers of CA3 neurons and altered maternal behavior in adult female mice. *Genes Brain Behav*, 2018: p. e12541.
- 58. Mehta, M. and C. Schmauss. Strain-specific cognitive deficits in adult mice exposed to early life stress. *Behav Neurosci*, 2011. 125(1): p. 29-36.
- 59. Janetsian-Fritz, S.S., et al. Maternal deprivation induces alterations in cognitive and cortical function in adulthood. *Transl Psychiatry*, 2018. 8(1): p. 71.
- 60. Ellenbroek, B.A., P.T. van den Kroonenberg, and A.R. Cools. The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res*, 1998. 30(3): p. 251-60.
- 61. Millstein, R.A., et al. Effects of repeated maternal separation on prepulse inhibition of startle across inbred mouse strains. *Genes Brain Behav*, 2006. 5(4): p. 346-54.
- 62. Moffett, M.C., et al. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol*, 2007. 73(3): p. 321-30.
- 63. Nylander, I. and E. Roman. Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology (Berl)*, 2013. 229(4): p. 555-69.
- 64. Roman, E. and I. Nylander. The impact of emotional stress early in life on adult voluntary ethanol intake-results of maternal separation in rats. *Stress*, 2005. 8(3): p. 157-74.
- 65. Gustafsson, L. and I. Nylander. Time-dependent alterations in ethanol intake in male wistar rats exposed to short and prolonged daily maternal separation in a 4-bottle free-choice paradigm. *Alcohol Clin Exp Res*, 2006. 30(12): p. 2008-16.
- 66. Romano-Lopez, A., et al. Maternal separation and proclivity for ethanol intake: a potential role of the endocannabinoid system in rats. *Neuroscience*, 2012. 223: p. 296-304.
- 67. Odeon, M.M., et al. Long-term effects of repeated maternal separation and ethanol intake on HPA axis responsiveness in adult rats. *Brain Res*, 2017. 1657: p. 193-201.
- 68. Portero-Tresserra, M., et al. Maternal separation increases alcohol-drinking behaviour and reduces endocannabinoid levels in the mouse striatum and prefrontal cortex. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018. 28(4): p. 499-512.
- 69. de Almeida Magalhaes, T., et al. Maternal separation affects expression of stress response genes and increases vulnerability to ethanol consumption. *Brain Behav*, 2018. 8(1): p. e00841.
- 70. Li, Y., T.E. Robinson, and S. Bhatnagar. Effects of maternal separation on behavioural sensitization produced by repeated cocaine administration in adulthood. *Brain Res*, 2003. 960(1-2): p. 42-7.
- 71. Kikusui, T., S. Faccidomo, and K.A. Miczek. Repeated maternal separation: differences in cocaine-induced behavioral sensitization in adult male and female mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2005. 178(2-3): p. 202-10.
- 72. Gracia-Rubio, I., et al. Maternal Separation Impairs Cocaine-Induced Behavioural Sensitization in Adolescent Mice. *PLoS One*, 2016. 11(12): p. e0167483.
- 73. Heim, C., et al. The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder. Focus on corticotropin-releasing factor. *Ann N Y Acad Sci*, 1997. 821: p. 194-207.
- 74. Smith, G.W., et al. Corticotropin releasing factor receptor 1-deficient mice display decreased anxiety, impaired stress response, and aberrant neuroendocrine development. *Neuron*, 1998. 20(6): p. 1093-102.
- 75. Arborelius, L., et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol*, 1999. 160(1): p. 1-12.
- 76. Raabe, F.J. and D. Spengler. Epigenetic Risk Factors in PTSD and Depression. *Front Psychiatry*, 2013. 4: p. 80.
- 77. Sutanto, W., et al. Long-term effects of neonatal maternal deprivation and ACTH on hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Brain Res Dev Brain Res*, 1996. 92(2): p. 156-63.
- 78. Ladd, C.O., et al. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res*, 2000. 122: p. 81-103.
- 79. Ladd, C.O., et al. Long-term adaptations in glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor mRNA

and negative feedback on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis following neonatal maternal separation. *Biol Psychiatry*, 2004. 55(4): p. 367-75.

- 80. Miragaia, A.S., et al. Maternal Deprivation Increases Anxiety- and Depressive-Like Behaviors in an Age-Dependent Fashion and Reduces Neuropeptide Y Expression in the Amygdala and Hippocampus of Male and Female Young Adult Rats. *Front Behav Neurosci*, 2018. 12: p. 159.
- 81. Weidner, M.T., et al. Identification of Cholecystokinin by Genome-Wide Profiling as Potential Mediator of Serotonin-Dependent Behavioral Effects of Maternal Separation in the Amygdala. *Front Neurosci*, 2019. 13: p. 460.
- 82. Sapolsky, R.M. and M.J. Meaney. Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hypo-responsive period. *Brain Res*, 1986. 396(1): p. 64-76.
- 83. Huang, E.J. and L.F. Reichardt. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*, 2001. 24: p. 677-736.
- 84. Gould, E., C.S. Woolley, and B.S. McEwen. The hippocampal formation: morphological changes induced by thyroid, gonadal and adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 1991. 16(1-3): p. 67-84.
- 85. Li, S., et al. Antidepressant like effects of piperine in chronic mild stress treated mice and its possible mechanisms. *Life Sci*, 2007. 80(15): p. 1373-81.
- 86. Li, S., et al. Chronic mild stress impairs cognition in mice: from brain homeostasis to behavior. *Life Sci*, 2008. 82(17-18): p. 934-42.
- 87. Toth, E., et al. Age-dependent effects of chronic stress on brain plasticity and depressive behavior. *J Neurochem*, 2008. 107(2): p. 522-32.
- 88. Aisa, B., et al. Effects of neonatal stress on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: implications for spatial memory. *Hippocampus*, 2009. 19(12): p. 1222-31.
- 89. Martini, M. and O. Valverde. A single episode of maternal deprivation impairs the motivation for cocaine in adolescent mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012. 219(1): p. 149-58.
- 90. Sheline, Y.I. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry*, 2000. 48(8): p. 791-800.
- 91. Smith, M.A., et al. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci*, 1995. 15(3 Pt 1): p. 1768-77.
- 92. Cazakoff, B.N. and J.G. Howland. Acute stress disrupts paired pulse facilitation and long-term potentiation in rat dorsal hippocampus through activation of glucocorticoid receptors. *Hippocampus*, 2010. 20(12): p. 1327-31.
- 93. Penzes, P., D.P. Srivastava, and K.M. Woolfrey. Not just actin? A role for dynamic microtubules in dendritic spines. *Neuron*, 2009. 61(1): p. 3-5.
- 94. Dehmelt, L. and S. Halpain. The MAP2/Tau family of microtubule-associated proteins. *Genome Biol*, 2005. 6(1): p. 204.
- 95. Gustafsson, L., et al. The impact of postnatal environment on opioid peptides in young and adult male Wistar rats. *Neuropeptides*, 2008. 42(2): p. 177-91.
- 96. Sacchetti, P., et al. Multiple signaling pathways regulate the transcriptional activity of the orphan nuclear receptor NURR1. *Nucleic Acids Res*, 2006. 34(19): p. 5515-27.

Consecuencias a largo plazo de la exposición al estrés en la vida temprana: mecanismos endocrinos, neuroquímicos y epigenéticos

Gabriela Beatriz Acosta

Resumen

Actualmente existen abundantes estudios que manifiestan que el estrés en etapas tempranas del desarrollo puede causar alteraciones que resultan en disfunciones y/o vulnerabilidad a enfermedades psiquiátricas en la adultez.

El estrés es una respuesta adaptativa a las demandas del medio ambiente y, por lo tanto, es esencial para la supervivencia. Se ha demostrado que la exposición al estrés durante los primeros años de vida tiene profundos efectos sobre el crecimiento y el desarrollo de un individuo adulto. Datos bibliográficos demuestran que las experiencias estresantes durante la gestación o en la vida temprana pueden conducir a una mayor susceptibilidad a los trastornos mentales. El estrés en la vida temprana desencadena la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA) y las reacciones neuroquímicas asociadas después de la liberación de glucocorticoides se acompañan de una respuesta fisiológica rápida. Una respuesta excesiva puede afectar el desarrollo del cerebro y provocar cambios neuroconductuales y neuroquímicos más adelante en la vida adulta. Este capítulo revisa los datos de estudios experimentales destinados a investigar los mecanismos hormonales, funcionales, moleculares y epigenéticos involucrados en la respuesta al estrés durante la programación de la vida temprana. Creemos que estos estudios podrán resultar útiles para la identificación de nuevos objetivos farmacológicos para tratamientos más efectivos de los trastornos mentales.

Introducción

Hace muchos años atrás, se creía falsamente que el cerebro y el cuerpo estaban formados por experiencias solo cuando el niño era capaz de responder racionalmente al entorno social sin tener en cuenta los eventos de la vida temprana. Sin embargo, ahora se sabe que tanto el embrión como el feto son altamente sensibles al ambiente

gestacional y, de hecho, varios estudios en animales han descrito que la exposición pre y postnatal a eventos adversos como el estrés puede influir en el desarrollo neurológico de la descendencia. Además, también se ha demostrado que el sistema neuroendocrino y el sistema inmunitario están alterados por los cambios de comportamiento que inducen el estrés y, por lo tanto, afectan la neuroplasticidad (1, 2, 3, 4, 5). Asimismo,

varios estudios indican que el estrés presenta una función fundamental en la etiología y la evolución de muchas enfermedades, incluidos los trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, el autismo y el trastorno bipolar (6, 7).

La interpretación de estudios retrospectivos de la década de 1960 sugiere que la exposición al estrés prolongado durante el embarazo causa trastornos en el desarrollo y en el comportamiento de la descendencia. El cerebro es particularmente susceptible a la programación temprana de la vida mediante la desregulación del eje HPA y esto puede manifestarse como hiperactividad al estrés y una mayor susceptibilidad a trastornos afectivos como ansiedad, depresión y esquizofrenia en la infancia o en la edad adulta (8, 9, 10, 11, 12). La alteración del ritmo circadiano, el desequilibrio de los neurotransmisores en el cerebro y la deteriorada función inmunitaria ha sido definida como consecuencias de la exposición al estrés perinatal (13, 14, 10).

El término neuroplasticidad se refiere a la función potencial del cerebro para reorganizarse formando nuevas vías neuronales para adaptarse, según sea necesario. Este fenómeno requiere la modulación estable de la expresión génica, que está mediada, al menos en parte, por procesos epigenéticos como la metilación del ADN y las modificaciones de histonas. La sensibilidad del fenotipo maduro a los factores ambientales y el riesgo posterior de enfermedad, están determinados por la influencia interactiva tanto del genoma como del epigenoma (15). Sin embargo, la relación entre la exposición prenatal al estrés y el comportamiento del estrés postnatal no se conoce completamente. Investigaciones recientes indican que la regulación epigenética antes del nacimiento puede ejercer profundos efectos sobre el de-

sarrollo, el funcionamiento del cerebro y sobre los muchos síndromes neurológicos que se ocasionan en el desarrollo (16).

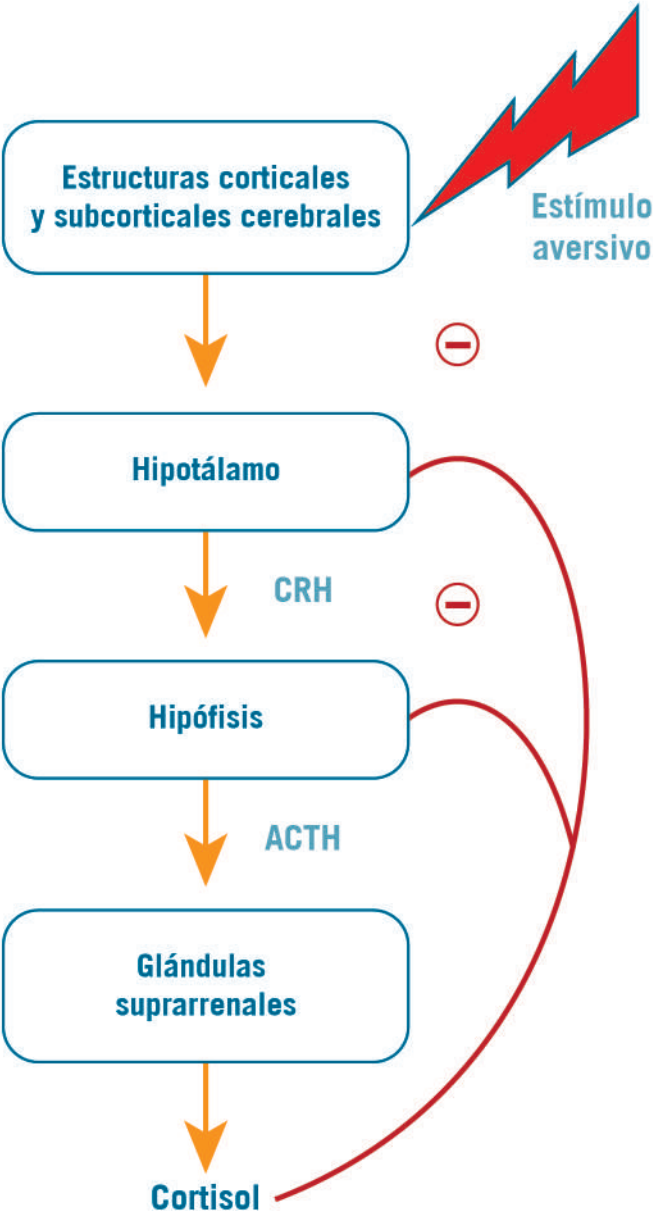
El objetivo de este capítulo es tener una visión general del estado actual del conocimiento en este tema, describiendo diferentes modelos animales de estrés pre y postnatal y discutiendo los mecanismos endocrinos, neuroquímicos y epigenéticos involucrados en la modulación de la respuesta fisiológica.

Respuesta del eje HPA al estrés

La respuesta fisiológica a un evento estresante implica la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA), el sistema nervioso autónomo y el sistema inmune cuyos mediadores fisiológicos son glucocorticoides (GC), catecolaminas y citocinas respectivamente (17). La respuesta al estrés neuroendocrino presenta un papel clave en la adaptación al medio ambiente, sin embargo, la exposición excesiva o crónica al estrés, puede conducir a una mala adaptación persistente de los circuitos neuronales, pudiendo promover el desarrollo de patologías psiquiátricas, como trastornos del estado de ánimo o ansiedad (15) que a menudo surgen en la adolescencia (18, 20).

El eje HPA es un sistema adaptable y plástico y se caracteriza por una variabilidad inter e intraindividual. Una experiencia estresante desencadena la activación del núcleo paraventricular (PVN) del hipotálamo, libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la arginina vasopresina (AVP). Estas hormonas se unen a sus receptores específicos (CRHR1 y V1b) en la hipófisis anterior estimulando la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH). La ACTH estimula la síntesis de glucocorticoides (cortisol en humanos, corticosterona en

Figura 1



roedores), que regulan diferentes procesos (21, 22). Los efectos biológicos de los GC suelen ser adaptativos; sin embargo, la activación inadecuada o excesiva del eje HPA puede contribuir al desarrollo de diversas patologías (23, 24).

Los glucocorticoides se unen a dos tipos de receptores: los mineralocorticoides (MR) y los glucocorticoides (GR). Al unirse a los GR, estos modulan la transcripción de los componentes del eje HPA formando un circuito regulador de retroalimentación negativa (25, 26, 27). Dada la farmacología distintiva de los GR y MR, se ha sugerido que mientras los MR regulan el tono basal del eje HPA, los GR median la retroalimentación negativa de los glucocorticoides después del estrés (28).

Curiosamente, los efectos de los cambios a largo plazo en la función del eje HPA observados como consecuencia de las adversidades del desarrollo (por ejemplo, exposición al estrés pre o postnatal), exhiben similitudes con trastornos psiquiátricos caracterizados por anomalías en la función del eje HPA y en la respuesta al estrés (29) (Figura 1).

Estrés temprano en la vida

Los periodos pre y postnatal son críticos para el desarrollo del sistema nervioso. La exposición a eventos desfavorables en etapas tempranas de la vida puede afectar profundamente el desarrollo del cerebro y provocar efectos duraderos en la estructura y el comportamiento neuronal desempeñando una función clave en la etiología de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad (30). Las interacciones entre el genoma y el medio ambiente durante el intervalo perinatal generan ventanas de vulnerabilidad en las cuales la interferencia de un estresor po-

dr a traer aparejado anomalías al nacer (por ejemplo, bajo peso), retraso del crecimiento o cambios estructurales y funcionales que permanecen en la edad adulta (31).

Los modelos animales son herramientas tiles que nos ayudan a comprender cómo los factores de vulnerabilidad genética pueden modular las respuestas a las primeras experiencias ambientales. Al controlar la exposición ambiental a diferentes factores estresantes y seguir a los animales prospectivamente desde o antes del nacimiento, estos modelos proporcionan información sobre los mecanismos conductuales y fisiológicos involucrados en las vías a través de las cuales el estrés temprano puede producir efectos a largo plazo. En este capítulo nos centraremos en modelos de estrés pre y postnatal.

Estrés prenatal (EP)

Durante el periodo de gestación, los animales son susceptibles a factores que pueden interrumpir la homeostasis y, por lo tanto, el normal desarrollo se encuentra afectado. En los humanos, el estrés laboral psicosocial durante el embarazo se ha relacionado con consecuencias posnatales, como la reducción del peso al nacer y el tiempo de gestación (32, 183). Numerosos modelos animales de estrés prenatal (EP) están concebidos para imitar entornos del tero subóptimos. Se han utilizado diferentes paradigmas para estudiar los efectos de la exposición al estrés sobre el desarrollo y la predisposición a problemas de salud de por vida, incluida la inmovilización (33), la exposición al ruido, la privación del sueño, la restricción de nutrientes, la sobrealimentación durante el embarazo y los glucocorticoides administrados de manera exógena (11).

Diversos estudios preliminares en anima-

les y en humanos han relacionado la exposición al EP con la deficiencia en el desarrollo y los trastornos del comportamiento, lo que sugiere que los efectos del EP pueden tener efectos duraderos en el sistema inmunitario de la descendencia y en las funciones neurocognitivas (34, 35, 36). Estos estudios sugieren que el EP podría predisponer a los roedores a anomalías de comportamiento tales como mayor ansiedad, mayor tendencia a la adicción a las drogas y comportamiento depresivo (11, 13, 37, 32). Además, las investigaciones sobre el comportamiento han demostrado que la descendencia de los animales de EP presenta un mayor comportamiento exploratorio con una mayor actividad locomotora (31, 36), así como un deterioro en el aprendizaje y en el rendimiento de la memoria (39, 40). Estos hallazgos están de acuerdo con los déficits en el comportamiento social que se hallan en varios trastornos neuropsiquiátricos con un supuesto origen en el desarrollo (40). Del mismo modo, Zorrilla Zubilete y colaboradores (2012) demostraron que las crías de ratas Wistar sometidas a un protocolo de estrés de inmovilización diaria durante el embarazo manifestaron un deterioro en la memoria espacial y la discriminación territorial (40).

Se han descrito diferentes efectos de la exposición al estrés prenatal para hombres y mujeres (41, 42). Esta variación de género puede tener una base fisiológica que probablemente se determina a lo largo del desarrollo intrauterino. Durante este periodo, la determinación de las hormonas sexuales juega una función importante en las diferentes regiones del cerebro, lo que explica la diferenciación neuronal característica de cada sexo. Dado que los glucocorticoides ejercen un efecto regulador sobre las gónadas, es probable que la respuesta al estrés intraute-

rino está involucrada en este proceso.

La estimulación ambiental es crítica para la formación y el funcionamiento del circuito neural. Se conoce que las condiciones favorables, como la exposición al enriquecimiento ambiental (AE), aumentan la plasticidad cerebral y representan una ventaja significativa para la respuesta psicológica y conductual (43, 44). Varios estudios en animales han demostrado que la vivienda con AE pre o postnatal mejora el rendimiento conductual, lo que sugiere que la exposición a un AE contrarresta a los déficits cognitivos inducidos por las experiencias adversas de la vida temprana (45, 182). Al mismo tiempo, la reversión de comportamientos anormales como la reactividad emocional, las habilidades motoras y el aprendizaje espacial inducido por el estrés prenatal fueron observados tras la exposición a un AE (46). Además, se demostró que el tratamiento prenatal temprano con un AE neutraliza los déficits prenatales inducidos por el estrés en la neurogénesis del hipocampo (47).

Algunos estudios sugieren que la resistencia a la exposición al estrés durante el desarrollo puede estar mediada, al menos en parte, a través del eje hipotálamo-hipofisario y las neurotrofinas, entre otras cascadas de señalización intracelular (48). Como se mencionó, el estrés prenatal se asocia con efectos conductuales en la descendencia. Por estas razones, se necesitan más estudios para comprender las vías involucradas en estos procesos a fin de proporcionar estudios prospectivos para nuevos tratamientos antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo, incluidos los moduladores epigenéticos.

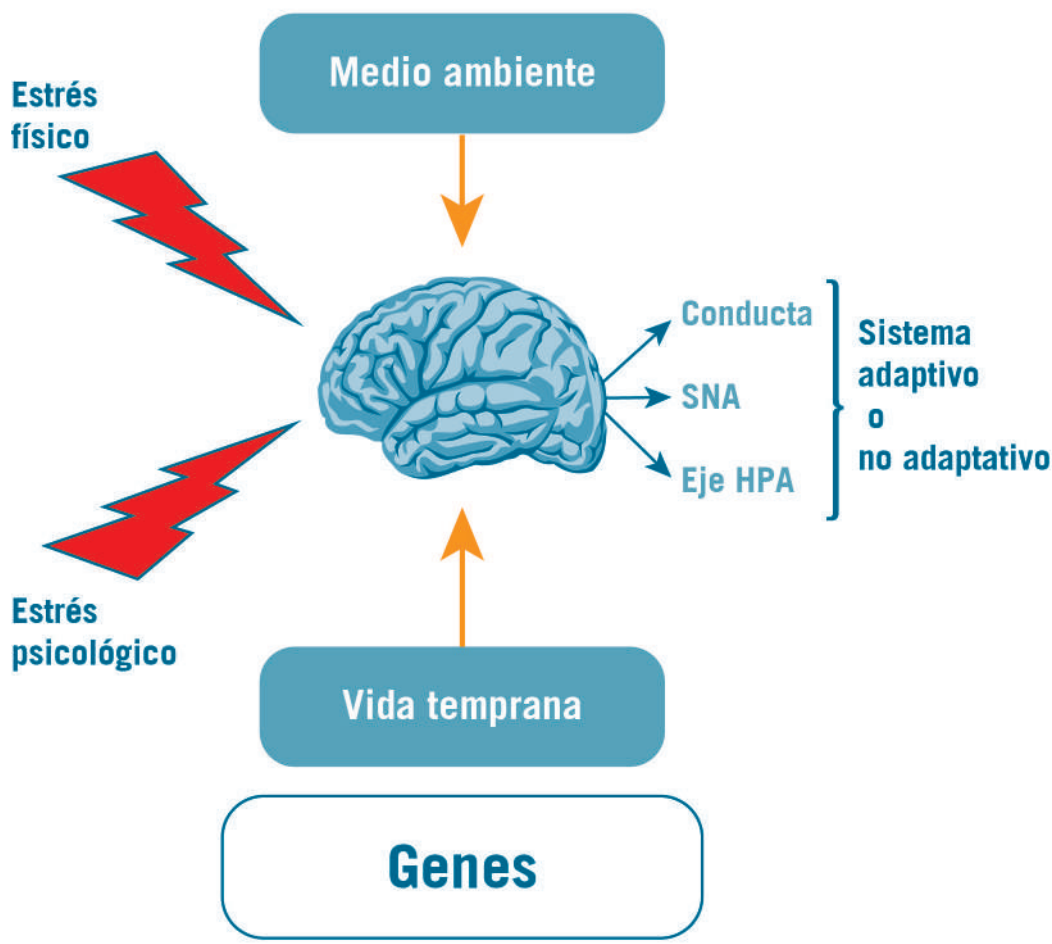
Estrés postnatal

Los efectos de las adversidades postna-

tales tempranas en la edad adulta se han explorado a través de una variedad de modelos animales experimentales. Se utilizan diferentes tipos de alteraciones en la atención materna como modelos para asemejar la adversidad infantil en humanos. La más

comúnmente utilizada es la llamada Separación Materna (SM), que consiste en separar o aislar temporalmente las camadas o las crías individuales de la madre diariamente durante la vida postnatal temprana (49). Este procedimiento se realiza entre el naci-

Figura 2



miento y el destete, durante diferentes periodos de tiempo y permite la realización de un conjunto de diseños experimentales, que difieren en la frecuencia, duración y edad a la que se produce la separación materna.

Algunos modelos consisten en una breve SM (generalmente 15 minutos) de las crías para reproducir una ausencia maternal fisiológica. Levine y colaboradores (50) desarrollaron este procedimiento denominado “manejo temprano” y descubrieron que las consecuencias a largo plazo de este procedimiento tienen un impacto positivo para hacer frente al estrés más adelante en la vida (51).

Diferentes protocolos de SM en roedores han demostrado alteraciones en el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC) comprobadas en los problemas de aprendizaje, en el aumento del abuso de drogas por autoadministración y cambios de comportamiento, lo que demuestra la importancia del cuidado materno temprano y el impacto a largo plazo en muchos procesos biológicos y conductuales (52, 53).

Los eventos de estrés en la vida temprana en humanos, como el abuso físico, sexual y emocional, están asociados con un mayor riesgo de psicopatología en la infancia y en la edad adulta, así como problemas sociales y de salud (54, 55, 56). Los desastres naturales, las guerras y los sucesos relacionados con el terrorismo también deben considerarse como experiencias adversas que se correlacionan con el desarrollo de los trastornos del estado de ánimo y de la ansiedad en la edad adulta (56). También, el abuso en la infancia se ha descrito como un factor de riesgo para la depresión, el estrés postraumático, los trastornos de dolor crónico idiopático, el abuso de sustancias, el comportamiento antisocial, así como la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares, en parte debido a una sen-

sibilización neurobiológica y a los sistemas involucrados en la respuesta al estrés (57, 58, 59, 60) (Figura 2).

Respuestas neurobiológicas al estrés temprano en la vida

Respuesta de glucocorticoides y oxitocina

Los estudios epidemiológicos, clínicos y experimentales han demostrado que la exposición al estrés durante los primeros periodos de la vida, junto con factores genéticos predisponentes, puede ejercer un impacto prolongado en la función del eje HPA y en las respuestas neuroquímicas y conductuales posteriores en la edad adulta.

Muchos estudios han demostrado el impacto de la exposición al estrés durante el desarrollo en la actividad del eje HPA y en los trastornos psicoemocionales durante la edad adulta (61, 62). En la rata, el eje HPA completa su desarrollo entre los días postnatales (DP) 5-7, por lo que, este periodo se vuelve altamente vulnerable a la acción de algún tipo de acción estresante (63). De hecho, una de las explicaciones propuestas de cómo el estrés materno afecta al feto en desarrollo implica el aumento de los niveles de glucocorticoides que pueden pasar a través de la placenta (13). Sin embargo, el papel de los GC maternos en la transmisión de los efectos del estrés materno al feto no está claro. El primer control fisiológico lo ejerce la placenta que expresa la 11-b-hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (11-b-HSD2). Esta enzima metaboliza la corticosterona en 11-deshidro-corticosterona inactiva que sirve para limitar la exposición fetal a los GC maternos (64). Sin embargo, la exposición repetida al estrés durante el embarazo reduce significativamente la actividad y la expresión génica placentaria de 11-b-HSD2 (65,

66), lo que podría ampliar la exposición del feto a los glucocorticoides maternos. Otra línea de control involucra el eje materno de HPA que reduce drásticamente su respuesta al estrés durante el final del embarazo, minimizando así la exposición fetal a los GC maternos (67). En realidad, se demostró que los efectos a largo plazo del estrés prenatal como resultado de la exposición excesiva del feto a la corticosterona materna, se evitaban en los roedores mediante la extirpación quirúrgica de las glándulas suprarrenales de la madre (68, 13). Además, se sabe que la inhibición de 11 β -HSD2 produce alteraciones permanentes del eje HPA y un comportamiento similar a la ansiedad en la descendencia, lo que sugiere que la sobreexposición fetal a GC endógenos, puede representar un vínculo común entre el entorno prenatal y los trastornos relacionados con la disfunción del eje HPA en adultos (69, 70). Además, se observó que los glucocorticoides maternos elevados estimulan la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) placentaria, que afecta al eje HPA del feto (71, 72) y se encontró un protocolo de estrés de restricción de 30 minutos, aplicado a la madre durante el día gestacional 15-17 para aumentar la expresión de ARNm de CRH en el núcleo paraventricular (PVN) fetal (73).

La exposición a altos niveles de glucocorticoides, tanto en el entorno prenatal como en el posnatal, se ha relacionado con el desarrollo de patologías en adultos, como enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, depresión y trastornos de ansiedad (69, 70). En este contexto, muchos estudios indican que la SM puede alterar permanentemente la capacidad de los GRs del hipocampo para regular negativamente el eje HPA (74, 75, 76, 77) y que las crías expuestas a una breve separación de la madre tienden a ser

menos sensibles (más resistente) en términos de actividad del eje HPA que los compañeros control de la camada como adultos (78). Además, se vio que la disminución de la expresión de los receptores MR / GR en el Hic y el consiguiente aumento de los glucocorticoides en plasma y también, se ha documentado en animales con EP (79, 80).

Otra hormona que es un potente modulador de la actividad del eje HPA tanto en animales como en humanos es la oxitocina neuropéptica (OXT). La OXT se ha descrito como un regulador importante de la respuesta al estrés y se cree que atenúa la respuesta del eje HPA. En consecuencia, el aumento de los niveles de OXT, tanto en el sistema nervioso central como en el periférico, se han asociado con eventos estresantes (81, 82, 83). Además, evidencias en los modelos de roedores sugieren que la administración aguda y crónica de OXT reduce la respuesta al estrés fisiológico y conductual (84, 85, 86, 87). Conjuntamente, los estudios en humanos revelaron que la administración intranasal de OXT atenúa el cortisol y las respuestas conductuales al estrés psicosocial (88, 89, 90, 91). Asimismo, se ha demostrado que la expresión del receptor OXT en Hic está modulada por el estrés y los GC (92). En última instancia, las alteraciones del sistema OXT como consecuencia de experiencias tempranas pueden contribuir a la vulnerabilidad individual relacionada con los efectos patológicos del estrés en los humanos.

Respuesta del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

Los factores neurotróficos son péptidos que promueven el desarrollo y la diferenciación neuronal, y se expresan en una región particular durante un período de tiempo de-

finido (83). Están involucrados en procesos de remodelación, adaptación y plasticidad neuronal actuando de manera autocrina o paracrina (93). Las neurotrofinas son la familia mejor caracterizada de factores neurotróficos y comprenden el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), las neurotrofinas 3 y 4 (NT3, NT4) entre otros.

La desregulación de las neurotrofinas se asocia con diversas patologías del sistema nervioso y se ha sugerido que, durante la gestación, estos factores pueden desempeñar numerosas funciones en la angiogénesis, la homeostasis energética, la regulación de los factores de crecimiento, en el desarrollo y la maduración de la unidad fetal-placentaria (94). Se demostró que el BDNF, la neurotrofina más abundante y ampliamente expresada en el cerebro, potencia el desarrollo placentario que desempeña una acción principal en la diferenciación, proliferación y supervivencia de citotrofoblasto (95, 96). Otros estudios informaron que el BDNF materno podría eludir la barrera placentaria que influye en el cerebro fetal y contribuye a su desarrollo (97). El BDNF, al unirse a su receptor TrkB (tirosina quinasa), ejerce su función biológica iniciando muchas cascadas de señalización que han sido involucradas en los trastornos neurológicos como la esquizofrenia (98, 99).

Numerosas perturbaciones neuropsiquiátricas, que incluyen depresión, autismo, trastorno bipolar y esquizofrenia, se asociaron con el gen neurotrofina BDNF (100, 101, 102). Se ha demostrado que el BDNF induce la supervivencia (103), el desarrollo y la función de poblaciones neuronales (104) seleccionadas de los sistemas nervioso periférico y central, y participa en la modulación del crecimiento y la morfología dendrítica (105, 106). En las etapas

posteriores del desarrollo del SNC y en el cerebro adulto, BDNF regula la transmisión sináptica, actúa como un modulador central del dolor (107) y modula la plasticidad de las redes neuronales involucradas en comportamientos depresivos (108, 109). La regulación del BDNF puede revertir déficits inducidos por el estrés en el cerebro adulto, lo que resulta en una flexibilidad cognitiva y, posteriormente, en una mayor capacidad para hacer frente a los desafíos ambientales que pueden precipitar o exacerbar los episodios depresivos (110). En particular, en humanos, se indicaron niveles reducidos de BDNF asociados a un deterioro significativo de la memoria en mujeres adultas con antecedentes de abuso sexual infantil y trastorno de estrés postraumático (111, 112).

Se describió un patrón de expresión diferencial de BDNF en el hipocampo en un modelo separación maternal en roedores. Si bien se encontraron mayores niveles de BDNF en el CA1 y el giro dentado (GD) de ratas adolescentes, mientras que, en el GD de ratas adultas jóvenes, la expresión disminuyó en la corteza prefrontal medial (mPFC) (113). La descendencia de las madres, mostraron una alta frecuencia de lamidas/acicalamientos y los niveles de lactancia revelaron una expresión aumentada del ARNm de BDNF y de la subunidad del receptor glutamatergico N-metil-D-aspartato (NMDA), además de una mayor innervación colinérgica del hipocampo acompañado de un mejor aprendizaje y memoria espacial (114).

Los estudios genéticos demostraron que los ratones transgénicos que portaban el polimorfismo Val66Met en el gen BDNF exhibieron comportamientos relacionados con la ansiedad bajo condiciones de estrés (115), así como niveles disminuidos de BDNF en el hipocampo (116). Curiosamente, en humanos el alelo met se relaciona con una me-

moria episódica más pobre y una activación típica del hipocampo (117).

Dado que BDNF es un importante mediador intracelular que puede ejercer efectos neurotróficos y/o neuroprotectores en diferentes procesos inducidos por el estrés pre y postnatal, sería de suma importancia caracterizar completamente su papel en estos procesos para el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos.

Respuesta neuroquímica

Diferentes neurotransmisores como noradrenalina (NA), serotonina (5-HT), glutamato, ácido gamma-aminobutírico (GABA), dopamina (DA) y neuromoduladores como una molécula gaseosa, óxido nítrico (NO), han sido implicados en la patología de los trastornos dependientes del estrés en las primeras etapas de la vida (118, 119, 120, 121).

Se ha descrito que varias alteraciones del hipocampo son inducidas por EP, incluida la disminución de la neurogénesis (122), la reducción de la potenciación a largo plazo (LTP) acompañada por una disminución de las subunidades NR1 y NR2B del receptor de glutamato de tipo NMDA en la postsinapsis (123), una disminución en el número de receptores de GABA y 5-HT_{1A} (124, 125), una disminución de la expresión de PKC β 1 (126), un aumento en el recambio de NA (127) y niveles alterados de metabolitos de DA y 5-HT (128).

La expresión alterada del receptor de glutamato (GluR) involucrado en la patología de los trastornos inducidos por el estrés. Wang y col. (129) han demostrado que la exposición prenatal al estrés leve crónico (PCMS) indujo una respuesta de dimorfismo conductual asociada con un cambio regional en la expresión de GluR, concluyendo

que el PCMS aumentó la vulnerabilidad a los trastornos depresivos en los hombres. Además, Adrover et al. (130) indicaron que la neurotransmisión de glutamato podría verse afectada en el cerebro de ratas en el estrés prenatal. Observaron una mayor capacidad de absorción de glutamato en la PFC en los machos con EP, mientras que no se vieron dichas modificaciones en el Hic. Estos resultados llevaron a la conclusión de que el EP produjo cambios a largo plazo en el sistema glutamatergico modulando la expresión de los transportadores de glutamato y alterando la transmisión sinéptica en el cerebro adulto. Asimismo, Acosta y sus colaboradores (2015) estudiaron los efectos del estrés posnatal crónico (EPC) en la ingesta de alcohol y encontraron un aumento en el consumo voluntario, acompañado de una mayor captación de glutamato en Hic y una disminución de los niveles de proteína del transportador glial de glutamato-1 (GLT-1), el transportador de aspartato / glutamato (GLAST) y el transportador de aminoácidos excitador-3 (EAAT-3) en Hic y CF. Plantean que las disminuciones inducidas por EPC en GLT-1 y EAAT-3 pueden ser mecanismos compensatorios para prevenir la excitotoxicidad producida por el glutamato (131).

Curiosamente, se ha demostrado que el estrés prenatal produce una reducción en la densidad de las interneuronas GABAérgicas positivas parvalbúmina en la corteza prefrontal media y en el hipocampo (132, 133) y se encontró que el número de receptores GABA_A se redujo significativamente en el hipocampo y la amígdala central de ratas (124). Del mismo modo, el grupo dirigido por Acosta ha demostrado que tanto la EPC como la separación materna aguda (SMA) afectan la expresión del transportador GABA: GAT1 (134).

El óxido nítrico es un modulador endógeno

no de la función neuronal que actúa como un importante mensajero cerebral liberado tras la estimulación del receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) y la consiguiente activación dependiente de Ca^{2+} de la NO sintasa neuronal (nNOS) (135-136). Se ha demostrado que el NO presenta una función significativa en la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo (137) y en la depresión a largo plazo (LTD) en el cerebelo (138) y participa en múltiples interacciones entre los sistemas neuroendocrino y neuroinmune, tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. En el SNC, la nNOS neuronal, la enzima responsable de catalizar la formación de NO modula los procesos de aprendizaje y memoria y participa en el desarrollo de enfermedades neuropsiquiátricas, incluida la depresión. Maur y colaboradores (2012) mostraron un aumento en la actividad NOS dependiente de calcio en animales estresados prenatalmente, sugiriendo que un incremento en la NO podrá conducir a mecanismos neurotóxicos en el cerebelo, induciendo alteraciones a largo plazo en los circuitos involucrados en los procesos de memoria (40).

La composición de la dieta durante el embarazo también es un factor influyente en el sistema del eido ntrico. En consecuencia, estudios recientes mostraron que la insuficiencia de zinc durante la vida fetal y la lactancia indujo una disminución en la actividad renal de eido ntrico y un aumento en el estrés oxidativo que contribuyó a aumentar la presión arterial y la disfunción renal en la edad adulta (139). Además, la alimentación materna de eido docosahexaenoico (DHA), que se conoce como una función crítica en el desarrollo cerebral postnatal, previno significativamente el deterioro prenatal del aprendizaje y la memoria inducido por el estrés y mejoró la expresión del eido

ntrico sintasa (140). Igualmente, hallazgos recientes de estudios en humanos revelaron que los niveles de biodisponibilidad global de arginina, es un marcador de capacidad sintética de NO in vivo, disminuyeron en los veteranos con estrés postraumático (141).

Mecanismos epigenéticos

El control de la expresión génica en mamíferos, además de ser modulado por la iniciación transcripcional y traduccional, también puede controlarse epigenéticamente. La epigenética se refiere a los mecanismos en los que el entorno interactúa con el genotipo para producir una variedad de fenotipos mediante la modificación de la estructura de la cromatina o el control de la traducción del ARNm sin afectar la composición de nucleótidos del genoma (142). Estas modificaciones epigenéticas son estables, pero reversibles. La metilación del ADN, las modificaciones de histonas postraduccionales (metilación, fosforilación, acetilación) y la actividad de ARN no codificante, se encuentran entre los mecanismos epigenéticos más estudiados que regulan la expresión génica.

Las evidencias emergentes indican que la regulación epigenética antes del nacimiento puede ejercer una profunda influencia en el desarrollo y funcionamiento del cerebro y en muchos síndromes del desarrollo neurológico. Sin embargo, el vínculo entre la exposición perinatal al estrés y el comportamiento postnatal alterado está lejos de ser completamente comprendido. La información epigenética se puede transmitir a las generaciones posteriores a través de la programación fetal, la intervención conductual o la transmisión de la línea germinal (143), y el estrés puede influir en cada uno de estos tipos de herencia. Comprender los mecanismos epigenéticos involucrados en la

regulación de la respuesta al estrés podrá ayudar a explicar la programación del desarrollo transgeneracional del eje HPA.

Se han descrito mecanismos epigenéticos para regular la plasticidad sináptica en el hipocampo mediante la modulación de factores neurotróficos (144, 145). La metilación del exón IV se postuló como un posible mecanismo en la mediación de la expresión del gen *bdnf* durante el desarrollo y, en consecuencia, está predispuesta a las agresiones ambientales (146). Además, se demostró que las primeras experiencias de maltrato causaron un aumento de la metilación del ADN *BDNF* en los exones IV y IX dentro de la CPF de la descendencia expuesta a una madre abusiva estresada (147). Por el contrario, se encontró una disminución de la metilación del ADN en *BDNF* exón IV en el hipocampo de las crías hembras adultas de madres expuestas a olores de depredadores (148). Un artículo de van der Doelen (2015) informa que el estrés en la vida temprana afecta la metilación del ADN del promotor del gen *CrF* que se correlaciona con los niveles de ARNm de *CRF* en la amígdala central en un paradigma de indefensión aprendida (149).

Varios estudios han demostrado que la exposición a ambientes adversos durante el embarazo induce la metilación diferencial de genes que codifican moléculas de adhesión y receptores de neurotransmisores, y niveles disminuidos de expresión de receptores glutamatérgicos (*PGluR1*) y de los transportadores de glutamato (*EAAT2* glial y *EAAT3* neuronal) en Hic, CF y cuerpo estriado (150, 151). Además, se han descrito cambios en el estado de metilación del gen de la glucoproteína de la membrana neuronal (*gpm6a*) y una neurogénesis hipocámpal alterada en ratas sometidas a estrés prenatal (152, 153). Además, McGowan y sus colaboradores han mostrado que las variaciones

en el cuidado materno (lamer y aseo) en la rata producen una metilación diferencial del promotor *NR3C1* del receptor de glucocorticoides específico de la neurona, que regula la expresión del receptor de glucocorticoides del hipocampo y las respuestas del eje HPA al estrés (154). De manera similar, se describió que el estrés en la vida temprana en ratones causaba una hipometilación sostenida del ADN de una importante región reguladora del gen de la arginina vasopresina (155, 156). Otros estudios en humanos adultos observaron hipermetilación del promotor de *GR* en individuos que habían experimentado traumas infantiles (153). Sin embargo, esta marca epigenética no se encontró en individuos con depresión sin antecedentes de abuso infantil (157, 158).

Epigenética: su farmacología

El hecho de que los estados epigenéticos puedan ser reversibles incluso en el cerebro adulto tiene implicaciones extremadamente importantes sobre el potencial uso de la intervención farmacológica. Las desacetilasas de histonas (*HDAC*), al eliminar los grupos acetilo de las histonas, pueden regular la expresión génica, al hacer que la cromatina sea menos accesible a los factores de transcripción (159). La acción opuesta, la ejercen las histonas acetiltransferasas (*HAT*). La modulación génica o farmacológica de *HDAC* o *HAT* podrán explicar la regulación de la expresión génica. Dado que la acetilación de histonas está asociada con la transcripción activa de genes, la inhibición de *HDAC* está relacionada con la regulación positiva de genes. En este contexto, la farmacología epigenética ha generado interés en el desarrollo de moduladores de *HDAC* (160).

Según la estructura, los inhibidores de

HDAC (HDACi) se pueden clasificar en diferentes grupos, incluidos los ácidos grasos de cadena corta, los ácidos hidroximicos, las epoxiketonas y las benzamidas (161). Mientras que los inhibidores del ácido hidroximico como el vorinostat o ácido suberilohidroximico (SAHA), que se dirigen a los HDAC de Clase I y II, han surgido como tratamientos prometedores y potentes para el cáncer, otros inhibidores de HDAC han mostrado un gran potencial para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Se ha demostrado que varios medicamentos, incluido el ácido valproico (VPA), Vorinostat, MS-275, butirato de sodio y butirato de fenilo atraviesan la barrera hematoencefálica haciendo que estos compuestos sean candidatos adecuados para ser probados en el tratamiento de trastornos cerebrales (160). Las evidencias clínicas mostraron que el VPA puede reducir la inflamación cerebral al inducir la apoptosis de la microglía (162, 163, 164) y promover la producción de neurotrofina por los astrocitos (165, 166), lo que sugiere una posible relevancia terapéutica de los inhibidores de HDAC en las patologías del SNC (160). En consecuencia, en un modelo de ratón de la enfermedad de Alzheimer (EA), las inyecciones de los inhibidores de valproato de sodio, butirato de sodio o vorinostat restauraron completamente la memoria contextual, lo que indica que la inhibición dirigida de las isoformas HDAC de clase I serían prometedoras para tratar los déficits cognitivos asociados con la etapa temprana EA (167). De manera similar, en la enfermedad de Huntington, un trastorno neurodegenerativo progresivo de inicio tardío se ha demostrado que la proteína huntingtina mutante ingresa al núcleo donde se une e inhibe las HAT, lo que conduce a una disminución de la acetilación de histonas H3 y H4 y provoca un

silenciamiento global de las neuronas genes (168, 169). Por lo tanto, las drogas competentes en la corrección de los desequilibrios epigenéticos en estos trastornos representan posibles tratamientos auspiciosos para tales enfermedades en el futuro.

Se ha demostrado que el ácido valproico (AV) inhibidor de HDAC comúnmente utilizado, generalmente conocido por su función como un fármaco anticonvulsivo, estabilizador del estado de ánimo, tiene una función en la regulación positiva y negativa de los genes (170, 171). Curiosamente, un número creciente de mujeres en edad reproductiva están tomando AV para el tratamiento del trastorno bipolar (172), sin embargo, se debe tener precaución cuando se prescribe, ya que los niños expuestos al AV en el útero exhiben un mayor riesgo de espina bífida congénita y trastornos del desarrollo neurológico (173, 174), incluyendo una función cognitiva reducida, trastorno por déficit de atención, dificultades de aprendizaje y trastorno del espectro autista (175). Se demostró que otro HDACi, el butirato de sodio, cuando se administra por vía intraperitoneal, solo o en combinación con fluoxetina, tiene efectos similares a los antidepresivos (176, 177, 178) y, en dosis altas, parece actuar como un estresante farmacológico que aumenta los niveles periféricos de las hormonas del eje HPA (179). Del mismo modo, se ha demostrado que la L-acetil carnitina (LAC), otro potente inhibidor de HDAC, ejerce un rápido efecto antidepresivo a través de la modulación epigenética del receptor metabotrópico de glutamato tipo 2 (mGlu2) (180).

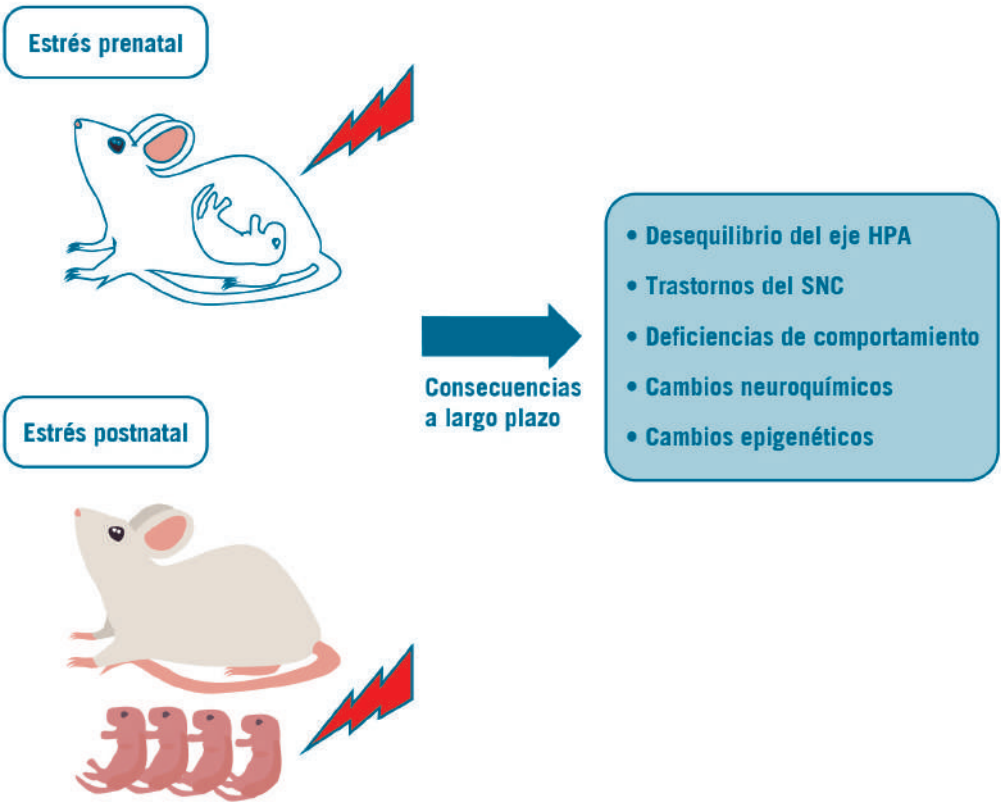
Dado que los inhibidores de HDAC tienen acciones pleiotrópicas en diferentes tipos de células, se deben tener en cuenta muchos aspectos al considerar un enfoque farmacológico con estas moléculas. El tratamiento crónico versus el tratamiento agudo, el co-

nocimiento de la distribución regional del cerebro de las enzimas HDAC individuales, el suministro sistémico o específico representan algunos de ellos. Además, dado que los HDAC también desacetilan otras proteínas que no son histonas, el HDACi puede influir en diferentes procesos, que incluyen la detención del ciclo celular, la angiogénesis, la modulación inmune y la apoptosis (181), lo que interrumpe numerosas vías y agrega

una complicación adicional al diseño racional de medicamentos.

La identificación de las vías de señalización que influyen en la programación fetal es clave para aprovechar el potencial de regulación de los mecanismos epigenéticos para modular la respuesta al estrés y se vuelve esencial para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas más eficientes.

Figura 3



Discusi3n

Un creciente cuerpo de evidencias apunta que existe una estrecha relaci3n entre la exposici3n al estr3s pre y postnatal y el desarrollo de trastornos de salud a corto y largo plazo. Los eventos estresantes que ocurren durante el periodo perinatal pueden tener un impacto en varios aspectos de la programaci3n neuroendocrina, modificando posteriormente el crecimiento de la descendencia, el metabolismo, la maduraci3n sexual, las respuestas al estr3s y el sistema inmunitario, lo que finalmente resulta en el desarrollo de enfermedades a largo plazo, como el metabolismo, s3ndromes y trastornos psiqui3tricos. Interpretar el v3nculo entre los eventos adversos de la vida temprana (exposici3n al estr3s en el útero, separaci3n materna, maltrato) y la reactividad conductual, cognitiva, emocional y fisiol3gica de la progenie ha despertado mucho inter3s en la l3tima d3cada. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a estos procesos a3n no est3n dilucidados completamente.

La variabilidad en la respuesta al estr3s depende de los antecedentes gen3ticos y epigen3ticos. Los mecanismos epigen3ticos (metilaci3n del ADN, modificaci3n de histonas y microARN) desempe3an un papel clave en muchos de los procesos del sistema nervioso, como el desarrollo neurol3gico y la funci3n neuronal, la neuroplasticidad y la formaci3n de la memoria. Todos estos

mecanismos est3n afectados por el estr3s. La funci3n epigen3tica para guiar los mecanismos por los cuales el cerebro se adapta al estr3s es un campo de creciente inter3s. La participaci3n de procesos epigen3ticos que modulan la aparici3n de trastornos psiqui3tricos y neurol3gicos que se manifiestan m3s adelante en la vida, pero que en parte potencian la intervenci3n farmacol3gica para revertir los efectos de la adversidad en la vida temprana. Sin embargo, la falta de especificidad de los tratamientos farmacol3gicos actuales que no pueden dirigirse a sitios gen3ticos espec3ficos hace que no se sepa si la manipulaci3n de los componentes individuales del epigenoma proporcionar3n resultados terap3uticos exitosos. Son necesarios m3s estudios que utilicen inhibidores de HDAC espec3ficos de clase y subtipo, as3 como moduladores de metilaci3n y fosforilaci3n, solos y combinados para proporcionar una mayor especificidad de acci3n y producir mejores opciones terap3uticas con efectos secundarios reducidos.

Una mejor comprensi3n de los mecanismos subyacentes a la respuesta al estr3s y las ventanas de oportunidades durante el desarrollo temprano permitir3a dise3ar nuevos medicamentos y tratamientos que modular3n los procesos epigen3ticos mejorando o revertiendo los d3ficits en la salud de los adultos, generando as3 nuevas estrategias terap3uticas.

Referencias bibliográficas

- 1. E. Llorente, M.L. Brito, P. Machado, M.C. González. Effect of prenatal stress on the hormonal response to acute and chronic stress and on immune parameters in the offspring, *J Physiol Biochem* 58 (2002)143-149.
- 2. C.C. Vanbesien-Mailliot, I. Wolowczuk, J. Mairesse, O. Viltart, M. Delacre, J. Khalife, M.C. Chartier-Harlin, S. Maccari S. Prenatal stress has pro-inflammatory consequences on the immune system in adult rats. *Psychoneuroendocrinology*32 (2007) 114–124.
- 3. S. Maccari, S. Morley-Fletcher. Effects of prenatal restraint stress on the hypothalamus-pituitary-adrenal axis and related behavioural and neurobiological alterations, *Psychoneuroendocrinology* 32 (2007) Suppl 1: S10-15.
- 4. Y. Diz-Chaves, M. Astiz, M.J. Bellini, L.M. García-Segura. Prenatal stress increases the expression of proinflammatory cytokines and exacerbates the inflammatory response to LPS in the hippocampal formation of adult male mice, *Brain Behav Immun.* 28 (2013) 196-206.
- 5. B.S. McEwen, P.J. Gianaros. Stress- and allostasis-induced brain plasticity, *Annu Rev Med.* 62 (2011) 431-445.
- 6. J.E. Grant, N. Fineberg, M. van Ameringen, D. Cath, H. Visser, L. Carmi, S. Pallanti, E. Hollander, A.J. van Balkom. New treatment models for compulsive disorders, *Eur Neuropsychopharmacol.* 26(5) (2016): 877-884.
- 8. J.I. Koenig, B. Kirkpatrick, P. Lee. Glucocorticoid hormones and early brain development in schizophrenia, *Neuropsychopharmacology* 27(2002)309-318.
- 9. O. Kofman. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders, *Neurosci Biobehav Rev* 26 (2002) 457–470.
- 10. M. Weinstock. Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci Biobehav Rev.* 21 (1997) 1-10.
- 11. M. Weinstock. Alterations induced by gestational stress in brain morphology and behaviour of the offspring, *Prog Neurobiol.* 65 (2001) 427-451.
- 12. M. Weinstock. The long-term behavioural consequences of prenatal stress, *Neurosci Biobehav Rev.* 32 (2008) 1073-1086.
- 13. S. Maccari, M. Darnaudery, S. Morley-Fletcher, A.R. Zuena, C. Cinque, O. Van Reeth. Prenatal stress and long term consequences: implications of glucocorticoid hormones, *Neurosci Biobehav Rev* 27(2003) 119-127.
- 14. M. Darnaudery, S. Maccari. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress, *Brain Res Rev.* 2 (2008) 571-585.
- 15. P.D. Gluckman, M.A. Hanson, C. Cooper K.L. Thornburg. Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease, *N Engl J Med* 3 (2008) 61-73.
- 16. T.Y. Zhang, M.J. Meaney. Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function, *Annu Rev Psychol.* 61 (2010) 439-466.
- 17. T. Frodl, V. O'Keane. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans. *Neurobiology of Diseases*, 52 (2013) 24–37
- 18. S.J. Lupien, B.S. McEwen, M.R. Gunnar, C. Heim C. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition, *Nat. Rev. Neurosci.* 10 (2009) 434-445
- 19. R.C. Kessler, S. Avenevoli, K. Ries Merikangas. Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective, *Biol. Psychiatry* 49 (2001) 1002-1014.
- 20. M. King, P. Bearman. Diagnostic change and the increased prevalence of autism, *International Journal of Epidemiology*, 38 (2009) 1224–1234.
- 21. R.M. Sapolsky, L.M. Romero, A.U. Munck. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions, *Endocr Rev.* 21 (2000) 55-89.
- 22. E. Charmandari, C. Tsigos, G. Chrousos. Endocrinology of the stress response, *Annu Rev Physiol.* 67 (2005) 259-284.
- 23. C.M. Bamberger, H.M. Schulte, G.P. Chrousos. Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids, *Endocr Rev.* 17 (1996) 245-261.
- 24. S.M. Smith, W.W. Vale. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress, *Dialogues Clin Neurosci.* 8 (2006) 383-395.
- 25. P.E. Sawchenko. Evidence for a local site of action for glucocorticoids in inhibiting CRF and vasopressin expression in the paraventricular nucleus, *Brain Res.* 437(1987) 253-263.

- 26. L. Jacobson, R. Sapolsky. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis, *Endocr Rev.* 12 (1991) 118-134.
- 27. S. Deppermann, H. Storchak, A. J. Fallgatter, A.-C. Ehlis. Stress-induced neuroplasticity: (mal)adaptation to adverse life events in patients with PTSD – a critical overview, *Neuroscience* 283 (2014) 166–177.
- 28. A. Ratka, W. Sutar, M. Bloemers, E.R. de Kloet. On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation, *Neuroendocrinology* 50 (1989) 117-23.
- 29. L. Arborelius, M.J. Owens, P.M. Plotsky, C.B. Nemeroff. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 160 (1999) 1–12.
- 30. M.N. de Lima, J. Presti-Torres, G. Vedana, L.A. Alcalde, L. Stertz, G.R. Fries, R. Roesler, M. L. Andersen, J. Quevedo, F. Kapczinski, N. Schröder. Early life stress decreases hippocampal BDNF content and exacerbates recognition memory deficits induced by repeated D-amphetamine exposure, *Behav Brain Res* 224 (2011)100–106.
- 31. P. Smiraki, M.A Magiakou. Pregnancy- maternal and perinatal stress- effects off. (2007) *Encyclopedia of Stress*, George Fink, 2da ed., vol. 3: 165-73.
- 32. B.E. Lee, M. Ha, H. Park, Y.C. Hong, Y. Kim, Y.J. Kim, E.H. Ha. Psychosocial work stress during pregnancy and birth weight, *Paediatr Perinat Epidemiol* 25 (2011) 246–254.
- 33. S. Maccari, M. Vallée, V. Mayo, M. Le Moal. Prenatal stress during pregnancy and metabolic consequences in adult rats, *Arch Pediatr.* 4 (1997) (2 Suppl 2)138s-140s.
- 34. M. Vallée, W. Mayo, F. Dellu, M. Le Moal, H.Simon, S. Maccari. Prenatal stress induces high anxiety and postnatal handling induces low anxiety in adult offspring: correlation with stress-induced corticosterone secretion, *J Neurosci.* 17(1997)2626-2636.
- 35. A.R. Zúñiga, J. Mairesse, P. Casolini, C. Cinque, G.S. Alem, S. Morley-Fletcher, V. Chiodi, L.G. Spagnoli, R. Gradini, A. Catalani, F. Nicoletti, S. Maccari. Prenatal restraint stress generates two distinct behavioral and neurochemical profiles in male and female rats, *PLoS One* 3(2008):e2170.
- 36. R. Ruiz, C. Avant. Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes, *ANS Adv Nurs Sci* 28(2005)345–355.
- 37. B.R. Mueller, T.L. Bale. Impact of prenatal stress on long term body weight is dependent on timing and maternal sensitivity, *Physiol Behav* 88 (2006) 605–614.
- 38. D. L. Van den Hove, H. Steinbusch, A. Scheepens, B.W. Vande, L. Kooiman, B. Boosten, J. Prickaerts, C. Blanco. Prenatal stress and neonatal rat brain development, *Dev Neurosci* 27 (2005) 313–320.
- 39. J. Wu, T.B. Song, Y.J. Li, H.S. He, L. Ge, L.R. Wang. Prenatal restraint stress impairs learning and memory and hippocampal PKC β 1 expression and translocation in offspring rats, *Brain Res* 13(2007)205–213.
- 40. D.G. Maur, C.B. Romero, B. Burdet, M.L. Palumbo, M.A. Zorrilla-Zubilete. Prenatal stress induces alterations in cerebellar nitric oxide that are correlated with deficits in spatial memory in rat's offspring, *Neurochem Int.* 61(2012) 1294-1301.
- 41. V. Patin, B. Lordi, A. Vincent, J. Caston. Effects of prenatal stress on anxiety and social inter-actions in adult rats, *Brain Res Dev Brain Res* 160 (2005) 265–274.
- 42. S. Maccari, H. J. Krugers, S. Morley-Fletcher, M. Szyf, P. J. Brunton. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J Neuroendocrinol* 26 (2014) 707-723.
- 43. M. Solinas, N. Thiriet, R. El Rawas, V. Lardeux, M. Jaber. Environmental enrichment during early stages of life reduces the behavioral, neurochemical, and molecular effects of cocaine, *Neuropsychopharmacology*, 34 (2009) 1102-1111.
- 44. M.J. Eckert, W.C. Abraham. Effects of environmental enrichment exposure on synaptic transmission and plasticity in the hippocampus, *Curr Top Behav Neurosci.* 15 (2013) 165-187.
- 45. T.R. Guilarte, C.D. Toscano, J.L. McEllohan, S.A. Weaver. Environmental enrichment reverses cognitive and molecular deficits induced by developmental lead exposure, *Annals of neurology* 53(2003) 50–56.
- 46. P. Chapillon, V. Patin, V. Roy, A. Vincent, J. Caston. Effects of pre- and postnatal stimulation on developmental, emotional, and cognitive aspects in rodents: a review, *Developmental psychobiology* 41(2002) 373–387.
- 47. V. Lemaire, S. Lamarque, M. Le Moal, P.V. Piazza, D.N. Arous. Postnatal stimulation of the pups counteracts prenatal stress-induced deficits in hippocampal neurogenesis, *Biological Psychiatry* 59(2006) 786–792.
- 48. K. J. O'Donnell, V. Glover, J. D. Holbrook, T.G. O'Connor. Maternal prenatal anxiety and child brain-derived neurotrophic factor (BDNF) genotype: effects on internalizing symptoms from 4 to 15 years of age, *Dev Psychopa-*

thol. 26(2014)1255-1266.

- 49. J. Lehmann, C. R. Pryce, A.L. Jongen-Relo, T. Stohr, H.H. Pothuizen, J.Feldon. Comparison of maternal separation and early handling in terms of their neurobehavioral effects in aged rats. *Neurobiol. Aging* 23 (2002) 457–466.
- 50. S. Levine, J.A. Chevalier, S.J.Korshin. The effects of early shock and handling on later avoidance learning, *J. Pers.* 24 (1956) 475–493.
- 51. F.S. Hall. Social deprivation of neonatal, adolescent, and adult rats has distinct neurochemical and behavioral consequences, *Crit. Rev. Neurobiol.* 12 (1998) 129–162.
- 52. E. Roman, L. Gustafsson, M. Berg, I. Nylander. Behavioral profiles and stress-induced corticosteroid secretion in male Wistar rats subjected to short and prolonged periods of maternal separation, *Horm Behav.* 50 (2006) 736–747.
- 53. A. Anisman, K. Matheson. Stress, depression, and anhedonia: caveats concerning animal models, *Neurosci Biobehav Rev.* 29(2005)525–546.
- 54. C. Heim, G. Meinlschmidt, C.B. Nemeroff. Neurobiology of early-life stress, *Psych Ann.* 33 (2003) 1–10.
- 55. R. Gilbert, A. Kemp, J. Thoburn, P. Sidebotham, L. Radford, D. Glaser, H.L Macmillan. Recognising and responding to child maltreatment, *Lancet* 373 (2009) 167–180.
- 56. E McCrory, SA. De Brito, E Viding. The impact of childhood maltreatment: a review of neurobiological and genetic factors, *Front. Psychiatry.* 2 (2011) 48.
- 57. R.F. Anda, V.J. Felitti, J.D. Bremner, J.D. Walker, C. Whitfield, B.D. Perry, S.R. Dube, W.H. Giles. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood, *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 256 (2006) 174–186.
- 58. V. J. Felitti, R.F. Anda, D. Nordenberg, D.F. Williamson, A.M. Spitz, V. Edwards, M. P. Koss, J.S. Marks. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The adverse childhood experiences (ACE) study, *Am J Prev Med.* 14(1998)245–258.
- 59. C. Heim, C.B. Nemeroff. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies, *Biol Psychiatry* 49 (2001) 1023–1039.
- 60. C. Heim, T. Mletzko, D. Purcell, D.L., Musselman, C.B. Nemeroff. The dexamethasone/corticotropin releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma, *Biol. Psychiatry* 63 (2008), 398–405.
- 61. C. Heim, P.M. Plotsky, C.B. Nemeroff. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. 29 (2004) 641–648.
- 62. J.W. Jahng. An animal model of eating disorders associated with stressful experience in early life, *Horm Behav.* 59(2011)213–220.
- 63. D.A. Gutman, C.B. Nemeroff. Neurobiology of early life stress: rodent studies, *Semin Clin Neuropsychiatry* 7 (2002) 89–95.
- 64. R. Benediktsson, A.A. Calder, C.R. Edwards, J.R. Seckl. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure, *Clin Endocrinol (Oxf)* 46 (1997) 161–166.
- 65. L.A. Welberg, L.V. Thirvikraman, P.M. Plotsky. Chronic maternal stress inhibits the capacity to up-regulate placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity, *J Endocrinol* 186 (2005) R7–R12.
- 66. J. Mairesse, J. Lesage, C. Breton, B. Breant, T. Hahn, M. Darnaudery, S.L. Dickson, J. Seckl, B. Blondeau, D. Vieau, S. Maccari, O. Viltart. Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 292 (2007) E1526–E1533.
- 67. P.J. Brunton, J.A. Russell, A.J. Douglas. Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. *J Neuroendocrinol* 20 (2008) 764–776.
- 68. A. Barbazanges, P.V. Piazza, M. Le Moal, S. Maccari. Maternal glucocorticoid secretion mediates long-term effects of prenatal stress, *J Neurosci* 16(1996)3943–3949.
- 69. L.A. Welberg, J.R. Seckl, M.C. Holmes. Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase, the foeto-placental barrier to maternal glucocorticoids, permanently programs amygdala GR mRNA expression and anxiety-like behaviour in the offspring, *Eur J Neurosci.* 12 (2000) 1047–1054.
- 70. F. Fumagalli, R. Molteni, G. Racagni, M.A. Riva. Stress during development: impact on neuroplasticity and relevance to psychopathology, *Prog Neurobiol* 81(2007) 197–217.
- 71. C.A. Sandman, P.D. Wadhwa, A. Chicz-Demet, C. Dunkel-Schetter, M. Porto. Maternal stress, HPA activity,

and fetal/infant outcome, *Annals of the New York Academy of Sciences* 814(1997) 266–275.

- 72. B.G. Robinson, R.L. Emanuel, D.M. Frim, J.A. Majzoub. Glucocorticoid stimulates expression of corticotropin-releasing hormone gene in human placenta, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85(1988) 5244–5248.
- 73. T. Fujioka, Y. Sakata, K. Yamaguchi, T. Shibasaki, H. Kato, S. Nakamura. The effects of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats, *Neuroscience* 92(1999) 1079–1088.
- 74. R.L. Huot, M.E. Gonzalez, C.O. Ladd, K.V. Thiruvikraman, P.M. Plotsky. Foster litters prevent hypothalamic–pituitary–adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation, *Psychoneuroendocrinology* 29 (2004) 279–289.
- 75. E. Kitraki, O. Kremmyda, D. Youlatos, M.N. Alexis, C. Kittas. Gender-dependent alterations in corticosteroid receptor status and spatial performance following 21 days of restraint stress, *Neuroscience* 125 (2004) 47–55.
- 76. W. Sutanto, P. Rosenfeld, E.R. de Kloet, S. Levine. Long term effects of neonatal maternal deprivation and ACTH on hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors, *Brain Res. Dev. Brain Res.* 92 (1996) 156–163.
- 77. R.M. V zquez, H. Van Oers, S. Levine, H. Akil. Regulation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNAs in the hippocampus of the maternally deprived infant rat. *Brain Res.* 731 (1996) 79–90.
- 78. M.J. Meaney, S. Bhatnagar, J. Diorio, S. Larocque, D. Francis, D. O'Donnell, N. Shanks, S. Sharma, J. Smythe, V. Viau. Molecular basis for the development of individual differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal stress response, *Cell Mol Neurobiol.* 13,1993, 321–347.
- 79. A. Kapoor, S.G. Matthews. Prenatal stress modifies behavior and hypothalamic–pituitary–adrenal function in female guinea pig offspring: effects of timing of prenatal stress and stage of reproductive cycle, *Endocrinology* 149 (2008) 6406–6415.
- 80. S. Maccari, P.V. Piazza, M. Kabbaj, A. Barbazanges, H. Simon, M. Le Moal. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress, *J Neurosci.* 15(1995)110–116.
- 81. A.J. Grippo, T.G. Beltz, R.M. Weiss, A.K. Johnson. The effects of chronic fluoxetine treatment on chronic mild stress induced cardiovascular changes and anhedonia, *Biol. Psychiatry* 59 (2006) 309–316.
- 82. T. Nishioka, J.A., Anselmo-Franci, P. Li, M.F. Callahan, M. Morris. Stress increases oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus, *Brain Res.* 781 (1998) 56–60.
- 83. S.E. Taylor, G.C. Gonzaga, L.C. Klein, P. Hu, G.A. Greendale, T.E. Seeman. Relation of oxytocin to psychological stress responses and hypothalamic–pituitary–adrenocortical axis activity in older women, *Psychosom. Med.* 68 (2006) 238–245.
- 84. R. J. Windle, Y.M. Kershaw, N. Shanks, S.A. Wood, S.L. Lightman, C.D. Ingram. Oxytocin attenuates stress-induced c-fos mRNA expression in specific forebrain regions associated with modulation of hypothalamo–pituitary–adrenal activity, *J. of Neuroscience* 24 (2004) 2974–2982.
- 85. R.J. Windle, L.E. Gamble, Y.M. Kershaw, S.A. Wood, S.L. Lightman, C.D. Ingram. Gonadal steroid modulation of stress-induced hypothalamo–pituitary–adrenal activity and anxiety behavior: role of central oxytocin, *Endocrinology* 147 (2006) 2423–2431.
- 86. D.A. Slattery, I.D. Neumann. Chronic icv oxytocin attenuates the pathological high anxiety state of selectively bred Wistar rats, *Neuropharmacology* 58(2010)56–61.
- 87. M. Lukas, I. Toth, S.O. Reber, D.A. Slattery, A.H. Veenema, I.D. Neumann. The neuropeptide oxytocin facilitates prosocial behavior and prevents social avoidance in rats and mice, *Neuropsychopharmacology* 36 (2011) 2159–2168.
- 88. M. Heinrichs, T. Baumgartner, C. Kirschbaum, U. Ehlert. Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress, *Biological Psychiatry* 54(2003) 1389–1398.
- 89. B. Ditzen, M. Schaer, B. Gabriel, G. Bodenmann, U. Ehlert, M. Heinrichs. Intranasal oxytocin increases positive communication and reduces cortisol levels during couple conflict, *Biol Psychiatry* 65(2009)728–731.
- 90. M. Quirin, J. Kuhl, R. Dusing. Oxytocin buffers cortisol responses to stress in individuals with impaired emotion regulation abilities. *Psychoneuroendocrinology* 36 (2011) 898–904.
- 91. A.M. Linnen, M.A. Ellenbogen, C. Cardoso, R. Joobor, R. Intranasal oxytocin and salivary cortisol concentrations during social rejection in university students, *Stress* 15 (2012) 393–402.
- 92. I. Liberzon, E.A. Young. Effects of stress and glucocorticoids on CNS oxytocin receptor binding, *Psychoneu-*

endocrinology 22 (1997) 411–22.

- 93. S. Korsching. The neurotrophic factor concept: a reexamination, *J Neurosci.* 13(1993)2739-2748.
- 94. S. Mayeur, M.A. Lukaszewski, C. Breton, L. Storme, C. Junien, D. Vieau, J. Lesage. BDNF in feto-placental development, *Med Sci (Paris)* 27 (2011) 251–252.
- 95. K. Kawamura, N. Kawamura, W. Sato, J. Fukuda, J. Kumagai, T. Tanaka. Brain-derived neurotrophic factor promotes implantation and subsequent placental development by stimulating trophoblast cell growth and survival, *Endocrinology* 150 (2009) 3774–3782.
- 96. K. Kawamura, N. Kawamura, Y. Kumazawa, J. Kumagai, T. Fujimoto, T. Tanaka. Brain-derived neurotrophic factor/tyrosine kinase B signaling regulates human trophoblast growth in vivo animal model of ectopic pregnancy, *Endocrinology* 152 (2011) 1090–1100.
- 97. I. Kodomari, E. Wada, S. Nakamura, K. Wada K. Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta, *Neurochem Int* 54 (2009) 95–98.
- 98. K. Hashimoto, H. Koizumi, M. Nakazato, E. Shimizu, M. Iyo. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 29(2005)499-504.
- 99. T. Numakawa, E. Kumamaru, N. Adachi, Y. Yagasaki, A. Izumi, H. Kunugi H. Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter, *Proc Natl Acad Sci U S A* 106 (2010) 647–652.
- 100. C.T. Correia, A.M. Coutinho, A.F. Sequeira, I.G. Sousa, L.L.O. Venda, J.P. Almeida, R.L. Abreu, C. Lobo, T.S. Miguel, J. Conroy, L. Cochrane, L. Gallagher, M. Gill, S. Ennis, G.G. Oliveira, A.M. Vicente. Increased BDNF levels and NTRK2 gene association suggest a disruption of BDNF/TrkB signaling in autism, *Genes Brain Behav.* 9 (2010) 841–848.
- 101. P.F. Buckley, S. Mahadik, A. Pillai, A. JrTerry. Neurotrophins and schizophrenia, *Schizophr Res.* 94 (2007)1-11.
- 102. F. Angelucci, S. Brene, A.A. Mathe. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models, *Mol Psychiatry* 10 (2005) 345–352.
- 103. B.L. Hempstead. Dissecting the diverse actions of pro- and mature neurotrophins, *Curr Alzheimer Res.* 3(2006)19-24.
- 104. L.F. Reichardt. Neurotrophin-regulated signalling pathways, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361(2006):1545-1546.
- 105. D.K. Binder, H.E. Scharfman. Brain-derived neurotrophic factor, *Growth Factors* 22(2004)123-31.
- 106. M. Bibel, Y.A. Barde. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system, *Genes Dev.* 14(2000)2919-2937.
- 107. S. Pezet, S.B. McMahon. Neurotrophins: mediators and modulators of pain, *Annu Rev Neurosci.* 29 (2006) 507-538.
- 108. C. Pittenger, R.S. Duman. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms, *Neuropsychopharmacology* 33(2008)88-109.
- 109. A.F. Schinder, M. Poo. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity, *Trends Neurosci.* 23(2000) 639-645.
- 110. H.D. Schmidt, R. C. Shelton, R.S. Duman. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology, *Neuropsychopharmacology* 36 (2011) 2375-2394.
- 111. J.D. Bremner, M. Vythilingam, E. Vermetten, S.M. Southwick, T. McGlashan, A. Nazeer, S. Khan, L.V. Vaccarino, R. Soufer, P.K. Garg, C.K. Ng, L.H. Staib, J.S. Duncan, D.S. Charney. MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 160(2003)924-32.
- 112. R. Grassi-Oliveira, L.M. Stein, R.P. Lopes, A.L. Teixeira, M.E. Bauer. Low plasma brain-derived neurotrophic factor and childhood physical neglect are associated with verbal memory impairment in major depression--a preliminary report, *Biol Psychiatry*. 64(2008)281-285.
- 113. Q. Wang, F. Shao, W. Wang. Maternal separation produces alterations of forebrain brain-derived neurotrophic factor expression in differently aged rats, *Front Mol Neurosci.* 8 (2015) 49.
- 114. D. Liu, J. Diorio, J.C. Day, D.D. Francis, M.J. Meaney. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and

cognitive development in rats, *Nat Neurosci.* 3(2000)799-806.

(115) Z.Y. Chen, D. Jing, K.G. Bath, A. Ieraci, T. Khan, C.J. Siao, D.G. Herrera, M. Toth, C. Yang, B.S. McEwen, B.L. Hempstead, F.S. Lee. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior, *Science* 314 (2006)140–143.

- 116. S. Murakami, H. Imbe, Y. Morikawa, C. Kubo, E. Senba. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly, *Neurosci Res* 53 (2005)129–139.

- 117. M.F. Egan, M. Kojima, J.H. Callicott, T.E. Goldberg, B.S. Kolachana, A. Bertolino, E. Zaitsev, B. Gold, D. Goldman, M. Dean, B. Lu, D.R. Weinberger. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function, *Cell*112(2003)257-269.

- 118. V.G. Barros, M.A. Berger, I.D. Martijena, M.I. Sarchi, A.A. Perez, V. A. Molina, F.I. Tarazi, M.C. Antonelli. Early adoption modifies the effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain, *J Neurosci Res* 76 (2004) 488–496.

- 119. C.H. Vinkers, R.S. Oosting, M.J. van Bogaert, B. Olivier, L. Groenink. Early-life blockade of 5-HT(1A) receptors alters adult anxiety behavior and benzodiazepine sensitivity, *Biol Psychiatry.* 67(2010) 309-316.

- 120. M. Popoli, Z. Yan, B.S. McEwen, G. Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission, *Nat Rev Neurosci* 13 (2013) 22–37.

- 121. C.J. Huppert-Kessler, J. Poeschl, R. Hertel, K. Unsicker, J. Schenkel. Effects of a new postnatal stress model on monoaminergic neurotransmitters in rat brains, *Brain Dev.* 34 (2012) 274-279.

- 122. V. Lemaire, M. Koehl, M. Le Moal, D.N. Abrous. Prenatal stress produces learning deficits associated with an inhibition of neurogenesis in the hippocampus, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97(2000)11032-11037.

- 123. G.H. Son, D. Geum, S. Chung, E.J. Kim, J.H. Jo, C.M. Kim, K. H. Lee, H. Kim, S. Choi, H.T. Kim, C.J. Lee, K. Kim. Maternal stress produces learning deficits associated with impairment of NMDA receptor-mediated synaptic plasticity, *J Neurosci.* 26(2006)3309-3318.

- 124. E. Fride, Y. Dan, M. Gavish, M. Weinstock. Prenatal stress impairs maternal behavior in a conflict situation and reduces hippocampal benzodiazepine receptors, *Life Sci.* 36(1985)2103-2109.

- 125. D.L. Van den Hove, H.W. Steinbusch, A. Scheepens, W.D. Van de Berg, L.A. Kooiman, B.J. Boosten, J. Prickaerts, C.E. Blanco. Prenatal stress and neonatal rat brain development. *Neuroscience* 137(2006)145-155.

- 126. J. Wu, T.B. Song, Y.J. Li, K.S. He, L. Ge, L. R. Wang. Prenatal restraint stress impairs learning and memory and hippocampal PKC β 1 expression and translocation in offspring rats. *Brain Res* 1141 (2007) 205–213.

- 127. P. Huttunen. Microdialysis of extracellular noradrenaline in the hippocampus of the rat after long-term alcohol intake, *Brain Res.* 560 (1991) 225-228.

- 128. R.E. Bowman, N.J. MacLusky, Y. Sarmiento, M. Frankfurt, M. Gordon, V.N. Luine. Sexually dimorphic effects of prenatal stress on cognition, hormonal responses, and central neurotransmitters, *Endocrinology* 145 (2004) 3778-3787.

- 129. Y. Wang, Y. Ma, J. Hu, W. Cheng, H. Jiang, X. Zhang, M. Li, J. Ren, X. Li. Prenatal chronic mild stress induces depression-like behavior and sex-specific changes in regional glutamate receptor expression patterns in adult rats, *Neuroscience* 301 (2015) 363-374.

- 130. E. Adrover, M.E. Pallar s, C.J. Baier, M.C. Monteleone, F. A. Giuliani, H.S. Waagepetersen, M.A. Brocco, R. Cabrera, U. Sonnewald, A. Schousboe, M.C. Antonelli. Glutamate neurotransmission is affected in prenatally stressed offspring. *Neurochem Int.* 88 (2015) 73-87.

- 131. M.M. Odeon, M. Andreu, L. Yamauchi, M. Grosman, G.B. Acosta. Chronic postnatal stress induces voluntary alcohol intake and modifies glutamate transporters in adolescent rats, *Stress* 18(2015):427-34.

- 132. T. Uchida, T. Furukawa, S. Iwata, Y. Yanagawa, A. Fukuda. Selective loss of parvalbumin-positive GABAergic interneurons in the cerebral cortex of maternally stressed Gad1-heterozygous mouse offspring, *Transl Psychiatry* 4 (2014) e371.

- 133. S. Giovanoli, L. Weber, U. Meyer. Single and combined effects of prenatal immune activation and periparturient stress on parvalbumin and reelin expression in the hippocampal formation, *Brain Behav. Immun* 40 (2014) 48-54.

- 134. M.M. Odeon, A.E. Salatino, G.B. Acosta. Consequences of early adverse life events on GABAergic neurons produce long term changes in brain function, *Trends in Comparative Biochemistry & Physiology* 15 (2011) 67-72.

- 136. J.P. Kiss, E.S. Vizi. Nitric oxide: a novel link between synaptic and nonsynaptic transmission. *Trends Neu-*

ros. 24 (2001) 211-215.

- 137. R.D. Hawkins, H. Son, O. Arancio. Nitric oxide as a retrograde messenger during long-term potentiation in hippocampus, *Prog Brain Res.* 118 (1998) 155-172.
- 138. V. Lev-Ram, T. Jiang, J. Wood, D.S. Lawrence, R.Y. Tsien. Synergies and coincidence requirements between NO, cGMP, and Ca²⁺ in the induction of cerebellar long-term depression, *Neuron* 18 (1997) 1025-1038.
- 139. A.L. Tomat, L.C. Veiras, S. Aguirre, H. Fasoli, R. Elesgaray, C. Caniffi, MA Costa, C.T. Arranz. Mild zinc deficiency in male and female rats: early postnatal alterations in renal nitric oxide system and morphology. *Nutrition.* 29(2013)568-573.
- 140. Z. Feng, X. Zou, H. Jia, X. Li, Z. Zhu, X. Liu, P. Bucheli, O. Ballevre, Y. Hou, W. Zhang, J. Wang, Y. Chen, J. Liu. Maternal docosahexaenoic acid feeding protects against impairment of learning and memory and oxidative stress in prenatally stressed rats: possible role of neuronal mitochondria metabolism, *Antioxid Redox Signal.* 16(2012)275-289.
- 141. F.S. Bersani, O.M. Wolkowitz, D. Lindqvist, R. Yehuda, J. Flory, L.M. Bierer, I. Makotina, D. Abu-Amara, M. Coy, V.I. Reus, E.S. Epel, C. Marmar, S.H. Mellon. Global arginine bioavailability, a marker of nitric oxide synthetic capacity, is decreased in PTSD and correlated with symptom severity and markers of inflammation, *Brain Behav Immun.* 1591(2015)30041-30046.
- 142. A. Bird. Perceptions of epigenetics, *Nature* 447(2007) 396-398.
- 143. J. Bohacek, I.M. Mansuy. Epigenetic inheritance of disease and disease risk. *Neuropsychopharmacology* 38 (2013) 220-236.
- 144. J.M. Levenson, K.J. O'Riordan, K.D. Brown, M.A. Trinh, D.L. Molfese, J.D. Sweatt. Regulation of histone acetylation during memory formation in the hippocampus, *J Biol. Chem.* 279 (2004) 40545– 40559.
- 145. I. Branchi, N. Francia, E. Alleva E. Epigenetic control of neurobehavioural plasticity: the role of neurotrophins, *Behav Pharmacol* 15 (2004) 353-362.
- 146. K.E. Dennis, P. Levitt. Regional expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) is correlated with dynamic patterns of promoter methylation in the developing mouse forebrain, *Brain Res Mol Brain Res.* 140(2005) 1-9.
- 147. T.L. Roth, F.D. Lubin, A.J. Funk, J.D. Sweatt. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene, *Biol Psychiatry* 65 (2009) 760-769.
- 148. S. St Cyr, P.O. MacGowan. Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. *Front Behav Neurosci.* 9 (2015)145.
- 149. R.H. van der Doelen, I.A. Arnoldussen, H. Ghareh, L. van Och, J.R. Homberg, T. Kozicz. Early life adversity and serotonin transporter gene variation interact to affect DNA methylation of the corticotropin-releasing factor gene promoter region in the adult rat brain, *Dev Psychopathol.* 27(2015)123-135.
- 150. J.E. Oh, N. Chambwe, S. Klein, J. Gal, S. Andrews, G. Gleason, R. Shakhovich A. Melnick, F. Campagne, M. Toth. Differential gene body methylation and reduced expression of cell adhesion and neurotransmitter receptor genes in adverse maternal environment, *Transl Psychiatry* 3 (2013).
- 151. X.H. Zhang, N. Jia, X.Y. Zhao, G.K. Tang, L.X. Guan, D. Wang, H.L. Sun, H. Li, Z.L. Zhu. Involvement of pGluR1, EAAT2 and EAAT3 in offspring depression induced by prenatal stress, *Neuroscience* 250 (2013) 333-341.
- 152. M.C. Monteleone, E. Adrover, M.E. Pallarés, M.C. Antonelli, A.C. Frasch, M.A. Brocco. Prenatal stress changes the glycoprotein GPM6A gene expression and induces epigenetic changes in rat offspring brain, *Epigenetics* 19 (2013)152-160.
- 153. L. Belnoue, N. Grosjean, E., Ladevèze, D.N. Abrous, M. Koehl. Prenatal stress inhibits hippocampal neurogenesis but spares olfactory bulb neurogenesis, *PLoS One* 8(2013)e72972.
- 154. P.O. McGowan, A. Sasaki, A.C. D'Alessio, S. Dymov, B. Labonté, M. Szyf, G. Turecki, M.J. Meaney. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse, *Nat Neurosci.* 12 (2009) 342-348.
- 155. C. Murgatroyd, A.V. Patchev, Y. Wu, V. Micale, Y. Bockmuhl, D. Fischer, F. Holsboer, C.T. Wotjak, O.F. Almeida, D. Spengler. Dynamic DNA methylation programs persistent adverse effects of early-life stress. *Nat Neurosci* 12 (2009) 1559–1566.
- 156. A. R. Tyrka, J.K. Lee, J.A. Graber, A.M. Clement, M.M. Kelly, L. DeRose, M. P. Warren, J. Brooks-Gunn. Neuroendocrine predictors of emotional and behavioral adjustment in boys: longitudinal follow-up of a community sample, *Psychoneuroendocrinology* 37(2012) 2042-2046.

- 157. S.R. Alt, J.D. Turner, M.D. Klok, O.C. Meijer, E.A. Lakke, R.H. Derijk, C.P. Muller. Differential expression of glucocorticoid receptor transcripts in major depressive disorder is not epigenetically programmed, *Psychoneuroendocrinology* 35 (2010) 544–556.
- 158. B. Labonte, M. Suderman, G. Maussion, L. Navaro, V. Yerko, I. Mahar, A. Bureau, N. Mechawar, M. Szyf, M.J. Meaney, G.Turecki. Genome-wide epigenetic regulation by early-life trauma, *ArchGen Psychiatry* 69 (2012a)722–731.
- 159. W. S. Xu, R. B. Parmigiani, P.A. Marks, Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action, *Oncogene* 26 (2007) 5541–5552.
- 160. A.G. Kazantsev, L.M. Thompson LM. Therapeutic application of histone deacetylase inhibitors for central nervous system disorders, *Nat Rev Drug Discov.* 7(2008) 854–868.
- 161. M. Dokmanovic, C. Clarke, P.A. Marks. Histone deacetylase inhibitors: overview and perspectives. *Mol Cancer Res.* 5 (2007) 981–989.
- 162. M. Dragunow, J.M. Greenwood, R.E. Cameron, P.J. Narayan, S.J. O'Carroll, A.G. Pearson, H.M. Gibbons. Valproic acid induces caspase 3-mediated apoptosis in microglial cells, *Neuroscience* 140 (2006) 1149–1156.
- 163. P.S. Chen, C.C. Wang, C.D. Bortner, G.S. Peng, X. Wu, H. Pang, R.B. Lu, P.W. Gean, D.M. Chuang, J.S. Hong. Valproic acid and other histone deacetylase inhibitors induce microglial apoptosis and attenuate lipopolysaccharide-induced dopaminergic neurotoxicity, *Neuroscience.* 149(2007)203–212.
- 164. H. J. Kim, M. Rowe, M. Ren, J.S. Hong, P.S. Chen, D.M. Chuang. Histone deacetylase inhibitors exhibit anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat permanent ischemic model of stroke: multiple mechanisms of action, *J Pharmacol Exp Ther.* 321(2007) 892–901.
- 165. P.S. Chen, G.S. Peng, G. Li, S. Yang, X. Wu, C.C. Wang, B. Wilson, R.B. Lu, P.W. Gean, D.M. Chuang, J.S. Hong. Valproate protects dopaminergic neurons in midbrain neuron/glia cultures by stimulating the release of neurotrophic factors from astrocytes, *Mol Psychiatry* 11(2006) 1116–11125.
- 166. X. Wu, P.S. Chen, S. Dallas, B. Wilson, M.L. Block, C.C. Wang, H. Kinyamu, N. Lu, X. Gao, Y. Leng, D.M. Chuang, W. Zhang, R.B. Lu, J.S. Hong. Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons, *Int J Neuropsychopharmacol.* 11(2008)1123–1134.
- 167. M. Kilgore, C.A. Miller, D.M. Fass, K. M. Hennig, S.J. Haggarty, J.D. Sweatt, G. Rumbaugh. Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease, *Neuropsychopharmacology*, 35(2010)870–80.
- 168. S.Y. Cong, B.A. Peppers, B.O. Evert, D.C. Rubinsztein, R.A. Roos, G.J. van Ommen, J.C. Dorsman, Mutant huntingtin represses CBP, but not p300, by binding and protein degradation, *Mol Cell Neurosci.*30 (2005) 12–23.
- 169. R.N. Saha, K. Pahan. HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted acetylation homeostasis, *Cell Death Differ.* 13 (2005) 539–550.
- 170. D. C. Lagace, M.W. Nachtigal. Inhibition of histone deacetylase activity by valproic acid blocks adipogenesis, *J Biol Chem.* 279(2004) 18851–18860.
- 171. R.A. Blaheta, M. Michaelis, P.H. Driever, J, Jr. Cinatl. Evolving anticancer drug valproic acid: insights into the mechanism and clinical studies, *Med Res Rev.* 25 (2005) 383–397.
- 172. G. Koren, A. A. Nava-Ocampo, M.E. Moretti, R. Sussman, I. Nulman. Major malformations with valproic acid, *Can Fam Physician*, 52 (2006) 444–447.
- 173. J. Koch, S. G rtner, C.M. Li, L.E. Quintern, K. Bernardo, O. Levran, D. Schnabel, R.J. Desnick, E.H. Schuchman, K. Sandhoff. Molecular cloning and characterization of a full-length complementary DNA encoding human acid ceramidase. Identification of the first molecular lesion causing Farber disease, *J Biol Chem.* 271(1996) 33110–33115.
- 174. P.G. Williams, J.H. Hersh. A male with fetal valproate syndrome and autism, *Dev Med Child Neurol.* 39(1997) 632–634.
- 175. A.D. Rasalam, H. Hailey, J.H. Williams, S.J. Moore, P.D. Turnpenny, D.J. Lloyd, J.C. Dean. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder, *Dev Med Child Neurol.*47(2005)551–555.
- 176. N. Carey, N.B. La Thangue. Histone deacetylase inhibitors: gathering pace, *Curr. Op in Pharmacol* 6 (2006)369–375.
- 177. M. Minamiyama, M. Katsuno, H. Adachi, M. Waza, C. Sang, Y. Kobayashi, F. Tanaka, M. Doyu, A. Inukai,

G. Sobue. Sodium butyrate ameliorates phenotypic expression in a transgenic mouse model of spinal and bulbar muscular atrophy, *Hum Mol Genet.* 13 (2004) 1183-1192.

- 178. F.A. Schroeder, C.L. Lin, W.E. Crusio, S. Akbarian. Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse, *Biol Psychiatry.* 62 (2007) 55-64.
- 179. H. Gagliano, R. Delgado-Morales, A. Sanz-Garcia, A. Armario. High doses of the histone deacetylase inhibitor sodium butyrate trigger a stress-like response, *Neuropharmacology* 79 (2014) 75-82.
- 180. C. Nasca, D. Xenos, Y. Barone, A. Caruso, S. Scaccianoce, F. Matrisciano, G. Battaglia, A.A. Math, A. Pittaluga, L. Lionetto, M. Simmaco, F. Nicoletti. L-acetylcarnitine causes rapid antidepressant effects through the epigenetic induction of mGlu2 receptors, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110, 2013, 4804-4809.
- 181. J.E. Bolden, M.J. Peart, R.W. Johnstone. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 5(2006) 769–784.
- 182. M.M. Odeon, G.B. Acosta. Repeated maternal separation: Alcohol consumption, anxious behavior and corticosterone were reversed by a non-pharmacological treatment *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 95 (2019) 109726.
- 183. M.E. Ramborger, M.M. Zorrilla Zubilete, G.B. Acosta. Prenatal stress and its effects of human cognition, behavior and psychopathology: a review of the literature. *Pediatric Dimention* 3(2018): 1-6.

Consumo materno de una dieta alta en calorías y su implicación en el metabolismo hepático de la descendencia

Adriana Souza Torsoni, Lais Angélica Simino

Resumen

La relación entre los cambios metabólicos maternos y las consecuencias sobre el metabolismo energético de la descendencia, esta condición es conocida como programación metabólica, que está muy bien descrita en la literatura y se relaciona con la autoperpetuación de la obesidad. Los hijos de madres obesas desarrollan mayor peso corporal, adiposidad, glucemia en ayunas, dislipidemia, resistencia a la insulina, estrés del retículo endoplasmático, disfunción de la autofagia celular, deterioro de la vía antiinflamatoria colinérgica, entre otros trastornos. El hígado, órgano multifuncional capaz de regular varios procesos biológicos, es uno de los tejidos más descritos por verse afectado por la programación metabólica desencadenada por la obesidad materna. La obesidad inducida por el consumo de una dieta alta en calorías conduce a un aumento de la síntesis y una disminución de la oxidación de los lípidos en el hígado de la descendencia, culminando en una acumulación ectópica de triacilglicerol (TAG). El metabolismo de los glúcidos también parece estar alterado en el hígado de la descendencia de madres obesas y varios estudios han demostrado que estas pérdidas están en consonancia con la paradoja de la resistencia selectiva a la insulina. En condiciones normales, la insulina suprime la lipólisis en el tejido adiposo, la gluconeogénesis y la secreción de TAG hepático, mientras que induce la síntesis de TAG hepático. En condiciones como la diabetes y en el contexto del dato encontrado en la descendencia de madres obesas, se observa un fallo en la supresión de la lipólisis y gluconeogénesis mediada por insulina hepática, mientras aumentan los niveles de ácidos grasos libres circulantes y los mecanismos de síntesis de los TAG permanecen activos. Aunque aún no se han dilucidado los mecanismos implicados en el desarrollo de la resistencia selectiva a la insulina, se sugiere que puede existir una estrecha relación entre este fenómeno y la alteración de los mecanismos epigenéticos concernientes con la programación metabólica fetal. La epigenética es un término que se utiliza para referirse a una variedad de procesos reguladores que impactan la expresión génica y el fenotipo en respuesta a estímulos ambientales, sin cambios en la secuencia de ADN. Entre ellos se destacan la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y la modulación en la expresión de microARN, y aunque no están del todo esclarecidos los factores por los que los mecanismos epigenéticos pueden ser programados por el ambiente intrauterino y/o postnatal temprano, la evidencia muestra que

la dieta y el fenotipo materno actúan como un factor de riesgo importante. Además, la literatura muestra que la obesidad y la esteatosis hepática, condición que lleva del 20 al 30 % de los afectados a algún procedimiento de resección hepática, pueden ser factores nocivos para los procesos de reparación celular, lo que podría conducir a un importante deterioro en el proceso de regeneración de tejidos en la descendencia de madres obesas. Este capítulo tiene como objetivo explorar las implicaciones del consumo materno de una dieta alta en calorías durante períodos críticos del desarrollo, como el embarazo y la lactancia, y algunos de los mecanismos involucrados en el resultado del fenotipo de la descendencia.

Introducción

Varias investigaciones observacionales y experimentales, tanto en humanos como en modelos animales, han tratado de encontrar relaciones entre la nutrición materna y el impacto en el desarrollo y metabolismo de los niños (1-4). Sus resultados están en consonancia con el creciente aumento en el número de personas obesas en etapas cada vez más tempranas, como reflejo de la autoperpetuación de la obesidad. Los estudios epidemiológicos muestran que las mujeres forman parte de un grupo más vulnerable. En 2016, más del 39 % de las mujeres mayores de 18 años tenían sobrepeso, y la prevalencia de obesidad en mujeres alcanzaba el 15 %, frente al 11 % en los hombres (5). Existe una mayor preocupación en relación con la obesidad en el sexo femenino ya que, además de estar más afectado por la obesidad, el sobrepeso durante el embarazo se asocia a un aumento de los riesgos obstétricos, entre ellos diabetes gestacional, hipertensión, preeclampsia y mortalidad neonatal (6, 7). En 1976, Ravelli y colaboradores demostraron la relación entre la privación de nutrientes durante el embarazo con un aumento en la incidencia de obesidad y enfermedades cardiovasculares en niños que ya son adultos (8). De forma pionera, Barker y colaboradores (9, 10) establecieron el vínculo entre el bajo peso al nacer y el riesgo

de desarrollar diabetes tipo 2 y enfermedades cardiovasculares en la edad adulta. Asimismo, estudios posteriores con modelos humanos y animales han demostrado que no solo la privación de nutrientes, sino también la obesidad y el aporte excesivo de nutrientes durante el embarazo, se asociaron con un mayor riesgo de sobrepeso y obesidad en la descendencia (11, 12). Fue a partir de los hallazgos de Barker que un gran número de estudios en animales y humanos dejaron en claro los principios de la programación fetal y la importancia del ambiente intrauterino materno y postnatal inmediato como determinantes de la salud a largo plazo (13, 14). Tanto el desequilibrio en la ingesta de nutrientes como la composición corporal materna pueden conducir a un fenómeno conocido como impronta o programación metabólica, un proceso en el cual condiciones adversas en un período crítico de desarrollo resultan en cambios permanentes en la estructura, fisiología y metabolismo de la progenie (15 –17).

La obesidad materna está relacionada con un aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias y acumulación de macrófagos, cambios que se extienden a la placenta. La placenta actúa como mediadora y reguladora del metabolismo tanto de la madre como del feto, siendo considerada un tejido vital durante el período gestacional. El embarazo,

por sí solo, también caracteriza un entorno de inflamación sistémica de bajo grado y, en presencia de obesidad materna durante este periodo, los niveles de citocinas proinflamatorias se exacerban y el feto se expone a un entorno inflamatorio, que ha sido identificado como el posible mecanismo clave para la manifestación de “fenotipos programados” (18, 19).

Estudios recientes han demostrado, en un modelo experimental de roedores, que la descendencia de madres que recibieron una dieta alta en grasas (DH) durante el embarazo y la lactancia mostraron diferentes cambios metabólicos, como aumento de peso corporal, adiposidad, glucosa en ayunas y triglicéridos séricos, en comparación con descendencia de madres que recibieron una dieta control (20-22). También se ha observado el desarrollo de esteatosis hepática (21), resistencia a la insulina (23), estrés del retículo endoplasmático (22), trastornos del mecanismo de autofagia celular (24), deterioro de la vía antiinflamatoria colinérgica (25) y trastornos cognitivos (26, 27) inmediatamente después del destete o en la edad adulta. El consumo materno de DH durante el embarazo también se ha asociado con cambios moleculares en el hipotálamo de fetos y adultos. El hipotálamo de los fetos de rata mostró niveles elevados de ARNm de proopiomelanocortina, receptor de melanocortina-4, neuropéptido y polipéptido de Agouti (28). Se ha demostrado que la regulación positiva del sistema orexigénico conduce a un aumento de la ingesta de alimentos y del peso corporal posnatal. Así, el aumento en la expresión de neuropéptidos orexigénicos, puede inducir una ingesta elevada de leche durante la lactancia, contribuyendo al aumento de la ganancia de peso. Curiosamente, la exposición perinatal a la DH programa una respuesta más da-

a la reexposición a la DH en la edad adulta, incluso después de un periodo de exposición a la dieta de control en ratones (23, 29), lo que sugiere cambios moleculares permanentes. La modificación epigenética en el ADN puede ser responsable de cambios permanentes en el perfil de expresión de genes relacionados con el metabolismo y la homeostasis energética.

Se ha descrito una modificación epigenética en genes asociados con la recompensa que pueden afectar la preferencia por alimentos sabrosos (30). La expresión del receptor μ -opioide y preproencefalina se incrementa en el núcleo accumbens, la corteza prefrontal y el hipotálamo de la descendencia de ratones cuyas madres consumieron una DH (30). Además, la descendencia de madres alimentadas con DH durante el embarazo y la lactancia mostró hipometilación de la región promotora del transportador de recaptación de dopamina, receptor μ -opioide y preproencefalina. La reducción de la metilación de islas CpG en la región promotora permite la unión del factor de transcripción al ADN y el aumento de la expresión génica.

La obesidad materna y el alto consumo de una dieta grasa durante el embarazo/lactancia también alteran el nivel plasmático de hormonas (leptina e insulina), nutrientes (ácidos grasos y glucosa) y citocinas inflamatorias (31, 32). Esta condición bioquímica diferenciada puede afectar el entorno de la descendencia en desarrollo. Algunos autores han mostrado componentes proinflamatorios en la placenta de humanos (33), ratas (34) y ovejas (35), en respuesta al consumo de DH materna y la obesidad. De hecho, parece que los cambios en la inflamación uterina y embrionaria preceden a

la formación de placenta.

La expresión génica en el blastocisto el día 4,5 después del coito estuvo claramente influenciada por la obesidad materna en ratas. En el mismo estudio, hubo un aumento de la inflamación en el feto asociado con la acumulación de lípidos ectópicos y la expresión de genes metabólicos de lípidos (34). Por otro lado, Ingvorsen y colaboradores demostraron que las madres obesas tienen infiltración de macrófagos en el tejido adiposo y el hígado, pero la inflamación inducida por la obesidad se revierte durante el embarazo (36).

Inicialmente, estos hallazgos pueden parecer contradictorios. Sin embargo, el embarazo induce cambios metabólicos maternos para asegurar los nutrientes para el feto. El embarazo asociado al consumo de DH aumenta el transporte placentario de aminoácidos, glucosa y ácidos grasos (37), contribuyendo al ambiente proinflamatorio y la acumulación de lípidos ectópicos. Los ácidos grasos saturados pueden activar receptores en la familia Toll, como TLR4 y estimular la expresión de citocinas. La expresión de TLR4 y los marcadores de macrófagos (CD11b, CD14 y CD68) aumentan en el tejido de cotiledones obtenido de mujeres embarazadas obesas (35). En las células trofoblásticas humanas primarias, los niveles altos de IL-6 estimulan la acumulación de ácidos grasos, lo que podría contribuir a una transferencia excesiva de nutrientes en condiciones asociadas con un aumento de IL-6 materna, como la obesidad y la diabetes gestacional (38). Además, la producción de IL-6, TNF α e IL-8 en la línea celular de coriocarcinoma de placenta humana, en respuesta al ácido palmítico (PA) y TNF α , requiere la señalización de JNK y el reclutamiento de la proteína 1 de respuesta al crecimiento (EGR-1) en promotores de citocinas (39).

Aunque todavía es controvertido, los lípidos circulantes parecen mediar en la programación fetal (40-42). El consumo de una dieta alta en grasas por parte de la madre durante el embarazo se ha asociado con cambios epigenéticos (acetilación y metilación de histonas) y cambios en la expresión de genes que codifican enzimas que regulan la metilación de histonas y ADN en la placenta (41, 43). La atención al perfil lipídico de la sangre materna durante el embarazo parece ser importante para evitar cambios permanentes durante el desarrollo fetal asociados con la inflamación placentaria. Además, la composición de la leche materna en madres obesas (o madres alimentadas con DH) puede influir en el desarrollo de la progenie.

En resumen, monitorear la nutrición y el aumento de peso durante el embarazo es una acción profiláctica importante para prevenir trastornos metabólicos en la vida adulta de la descendencia.

Cambios en el metabolismo hepático en la descendencia de madres obesas

La obesidad materna es capaz de provocar alteraciones en el metabolismo de la descendencia en su conjunto, desde el nacimiento hasta la edad adulta. El hígado, un órgano multifuncional capaz de regular varios procesos biológicos, es uno de los tejidos más descritos por verse afectado por la programación metabólica desencadenada por la obesidad materna, y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos y glucidos hepáticos pueden estar directamente relacionadas con trastornos metabólicos sistémicos (44, 45).

Metabolismo lipídico

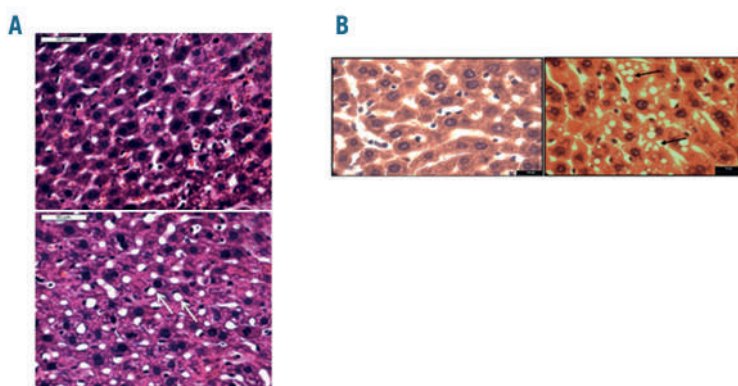
El contenido de grasa en el hígado en condiciones normales no supera el 5 % de su peso total, pero la obesidad y el consumo de dietas altas en calorías o altas en grasas (DH) puede favorecer la acumulación ectópica de grasa hepática, lo que conduce al desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA). Esto, a su vez, puede progresar a formas más graves de la enfermedad, como esteatohepatitis, fibrosis y hepatocarcinoma, pero aún no se conocen bien los mecanismos implicados en el desarrollo y progresión de la EHGNA. Algunos autores sugieren la teoría del “primer golpe”, en la que se necesita a más de una única afección dañina para el hígado, como

el consumo directo de DH, para promover la progresión de la EHGNA a las formas más agresivas de la enfermedad (46–48). En este sentido, la exposición a condiciones desfavorables en el ambiente intrauterino y en la vida posnatal temprana parece ser un factor determinante, considerado como el “primer golpe” y el consumo materno de DH durante los periodos de gestación y lactancia conduce al desarrollo de la descendencia, similar a la de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA) (49).

En ratones con exposición a obesidad materna inducida por DH, tanto la progenie recién destetada como la descendencia adulta presentan acumulación de grasa en el hígado (Figura 1) y activación

Figura 1

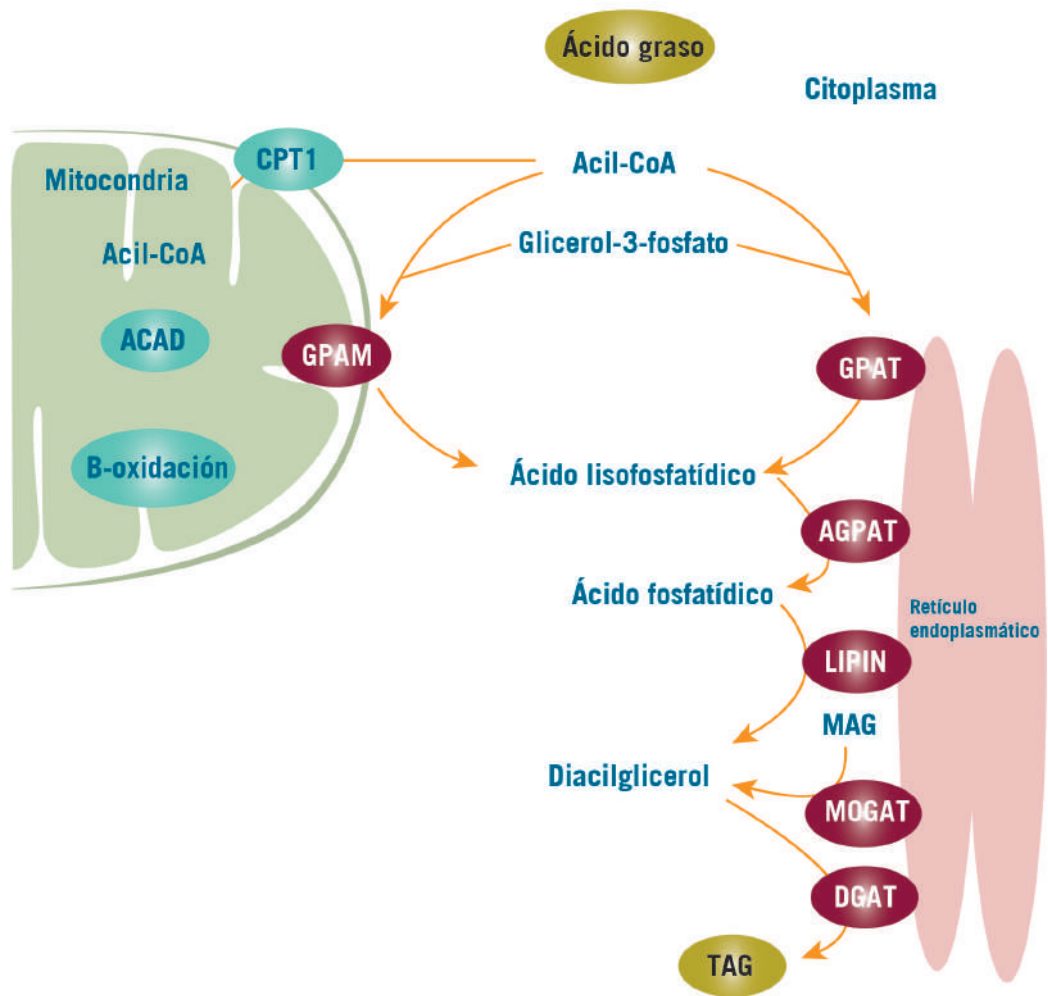
Acumulación de grasa en el hígado de hijos de madres con obesidad inducida por la DH.



Secciones histológicas del tejido hepático de la descendencia de control (arriba) y la descendencia de madres con obesidad inducida por la DH (abajo) después del destete (A) y la descendencia de control (a la izquierda) y la descendencia de madres con obesidad inducida por la DH (a la derecha) en vida adulta (B), teñido con hematoxilina y eosina (HE) (21, 50).

Figura 2

Vías de síntesis de TAG y oxidación de ácidos grasos.



La oxidación de los ácidos grasos comienza después de la liberación de Acil-CoA en el citoplasma que, a través de la acción de CPT1, se dirige hacia las mitocondrias para iniciar la β-oxidación, que tiene su primer paso catalizado por ACAD. La síntesis de TAG, a su vez, comienza con la unión de una Acil-CoA, procedente del citoplasma, con una molécula de glicerol-3-fosfato que, tras la acción de GPAM (mitocondrial) o GPAT (en el retículo endoplasmático), da lugar a lisofosfatidato. En el retículo endoplasmático, tras la acción de las enzimas AGPAT, LIPIN, MOGAT y DGAT, se origina la molécula TAG.

de proteínas implicadas en el proceso inflamatorio, además de resistencia a la acción de insulina (20, 21, 23, 50).

La acumulación de grasa en el hígado es causada principalmente por dos factores:

1 - Aumento en el suministro de triacilglicerol (TAG), a través de la síntesis de lípidos, el consumo excesivo de lípidos en la dieta y/o lipólisis del tejido adiposo.

2 - Disminución del aclaramiento hepático de TAG, al disminuir el proceso de β -oxidación mitocondrial y/o al disminuir la exportación vía VLDL (49) (Figura 2). Benatti et al. (2014) demostraron, en ratones, que la descendencia de madres obesas recién destetadas presentaban un aumento en la expresión hepática de AGPAT(1-acilglicerol-3-fosfato-O-aciltransferasa) y SCD1 (estearoil-CoA desaturasa-1), además de una disminución en VLCADD (Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga) y CPT1A (carnitina palmitoiltransferasa 1A) (21).

AGPAT y SCD1 son enzimas cuya expresión suele verse alterada en enfermedades como la EHNA, ya que actúan en la formación de sustratos para TAG: AGPAT mediante la conversión de lisofosfatidato a fosfatidato y SCD1 por ser una desaturasa que cataliza la formación de ácidos grasos monoinsaturados (51, 52). CPT1A y ACADVL son enzimas que juegan un papel clave en la oxidación de ácidos grasos. La mayoría de los ácidos grasos no son capaces de atravesar la membrana mitocondrial para ser enviados al ciclo de Lynen (β -oxidación) y, por lo tanto, CPT1A actúa en la translocación de estos ácidos grasos a la mitocondria. ACADVL, a su vez, es la enzima responsable de catalizar la primera reacción de β -oxidación

mitocondrial (49). Además de estar alteradas en la descendencia recién destetada de madres obesas que consumieron DH durante el embarazo y la lactancia, estas enzimas clave involucradas en el metabolismo de los lípidos hepáticos también fueron moduladas por la gestación o la lactancia de forma independiente en ratones. ACADVL y CPT1A tuvieron su expresión disminuida en el hígado de los hijos recién nacidos de madres obesas y también en los hijos que fueron gestados por madres eutróficas y con una dieta estándar, pero amamantados por madres obesas y con consumo de DH. Asimismo, se encontró que AGPAT estaba aumentado en estos dos modelos, así como GPAM (glicerol-3-fosfato aciltransferasa mitocondrial), la isoforma mitocondrial de la enzima GPAT (glicerol-3-fosfato aciltransferasa), responsable de convertir la glicerol-3-fosfato en lisofosfatidato en la síntesis de TAG. Adicionalmente, el modelo de acogida cruzada empleado en este estudio demostró que, además de los cambios enzimáticos, la obesidad materna / DH durante períodos aislados de embarazo o lactancia lleva a las crías jóvenes a un aumento de peso corporal y adiposidad, una mayor ingesta calórica y niveles más altos de TAG. El aumento en el contenido de lípidos hepáticos, sin embargo, solo se observó en las crías embarazadas y amamantadas por madres obesas y en el consumo de DH (20).

La obesidad y el consumo materno de DH durante el embarazo y la lactancia imponen una pérdida aún mayor cuando la descendencia se expone directamente a la DH en la edad adulta. Se observa en ratones que la descendencia de madres obesas, al ser desafiadas con sobrecarga lipídica en la edad adulta, presenta no solo mayor ganancia de peso, acumulación de tejido adiposo y niveles más altos de TAG y colesterol más rico, como mayor contenido de lípidos hepáticos,

menor expresión de CPT1A y mayor expresión de Agpat4 en el hígado (20). Li y colaboradores demostraron que la reexposición a la DH en la vida posnatal conduce a puntuaciones más altas de esteatosis, además de una mayor expresión de FASN (*Fatty acid synthase*), una enzima responsable de la síntesis de ácidos grasos y SREBP (53). Curiosamente, los autores demostraron que el dano es aún mayor en la segunda generación (F2) de madres obesas que, cuando se someten directamente a DH, tienen niveles aumentados de FASN, SCD1 en el hígado y puntuaciones más altas de esteatosis e inflamación.

Los cambios en el metabolismo de los lípidos hepáticos provocados por la obesidad materna parecen tener algunas características dimórficas. Lomas-Soria y colaboradores demostraron recientemente que la obesidad materna en ratas, a pesar de producir algunos cambios distintos en la descendencia de machos y hembras, culmina en un fenotipo muy similar, lo que lleva a niveles elevados de TAG en suero e hígado, además de mayor limitación hepática de grasa y colágeno y modulación de enzimas relacionadas con el metabolismo de lípidos, en ambos sexos (54). Wankhade y colaboradores (2018), a su vez, encontraron cambios mucho más pronunciados en la descendencia masculina en ratones sometidos a programación por DH materna. En este estudio, los machos fueron mucho más sensibles al aumento de peso posnatal, además de mostrar mayores cambios en las enzimas relacionadas con el metabolismo de los lípidos hepáticos (55). Algunos estudios han buscado dilucidar cuál de los factores sería más determinante para la alteración del metabolismo hepático de la descendencia: el consumo de DH, por sí solo, o los trastornos metabólicos derivados de la obesidad inducida por DH.

McCurdy y colaboradores (2009) demostraron, en su elegante trabajo con primates no humanos, que las hembras que consumían DH, no mostraban aumento de peso y niveles elevados de insulina y leptina en suero, lo que llevan a un resultado metabólico menos desfavorable para su descendencia, en relación con la descendencia de hembras que desarrollaron un fenotipo obeso y un aumento de estas hormonas tras el consumo de DH previo al embarazo. Los fetos de ambos grupos de madres que consumieron DH, independientemente del desarrollo de obesidad, tenían menor peso corporal, mayor contenido de TAG circulante y glicerol y mayor deposición de grasa hepática en el tercer trimestre del embarazo, pero los niveles séricos de TAG y glicerol se exacerbaban aún más en los fetos de madres sensibles al desarrollo de la obesidad y este grupo también mostró un aumento en el contenido de p-JNK hepático (56).

Posteriormente, el mismo grupo demostró que solo los descendientes de madres resistentes a la insulina (y con aumento de peso corporal, citocinas proinflamatorias y TAG sérico), incluso sin presentar acumulación de peso o resistencia a la insulina, cuando eran jóvenes, tenían niveles elevados de TAG hepático y marcadores de síntesis lipídica e inflamación hepática, además de una mayor activación de los macrófagos hepáticos, lo que sugiere que la obesidad materna, cuando se acompaña de resistencia a la insulina, puede ser considerada un factor determinante para el desarrollo y progreso de EHGA (57).

Así, la literatura ha demostrado que el consumo de DH por parte de la madre durante períodos críticos de desarrollo, como el embarazo y/o la lactancia, especialmente cuando se asocia con el desarrollo de obesidad y resistencia a la insulina, conduce a una mayor síntesis y una disminución de la

oxidación de grasa en el hígado de la descendencia, que culmina en una acumulación ectópica de grasa hepática y daño metabólico (Figura 3).

Metabolismo glucídico

Además de su importancia para el metabolismo de los lípidos, el hígado también

juega un papel esencial en el metabolismo de la glucosa. La secreción de la insulina hepática (Figura 4) cesa la producción de glucosa, a través de la gluconeogénesis, y aumenta su uso, además de ser responsable de la activación de las vías de síntesis de ácidos grasos, proteínas y glucógeno (58).

Los defectos en la vía de secreción de

Figura 3
Efectos del consumo de DH durante la gestación y la lactancia sobre el metabolismo lipídico hepático de la descendencia.

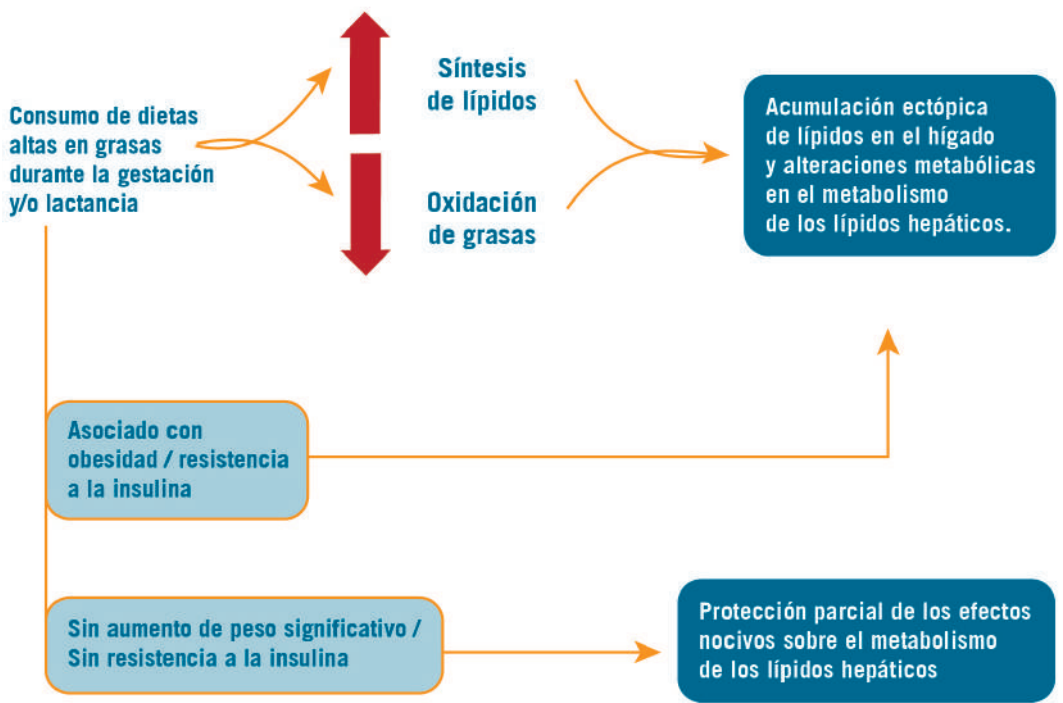
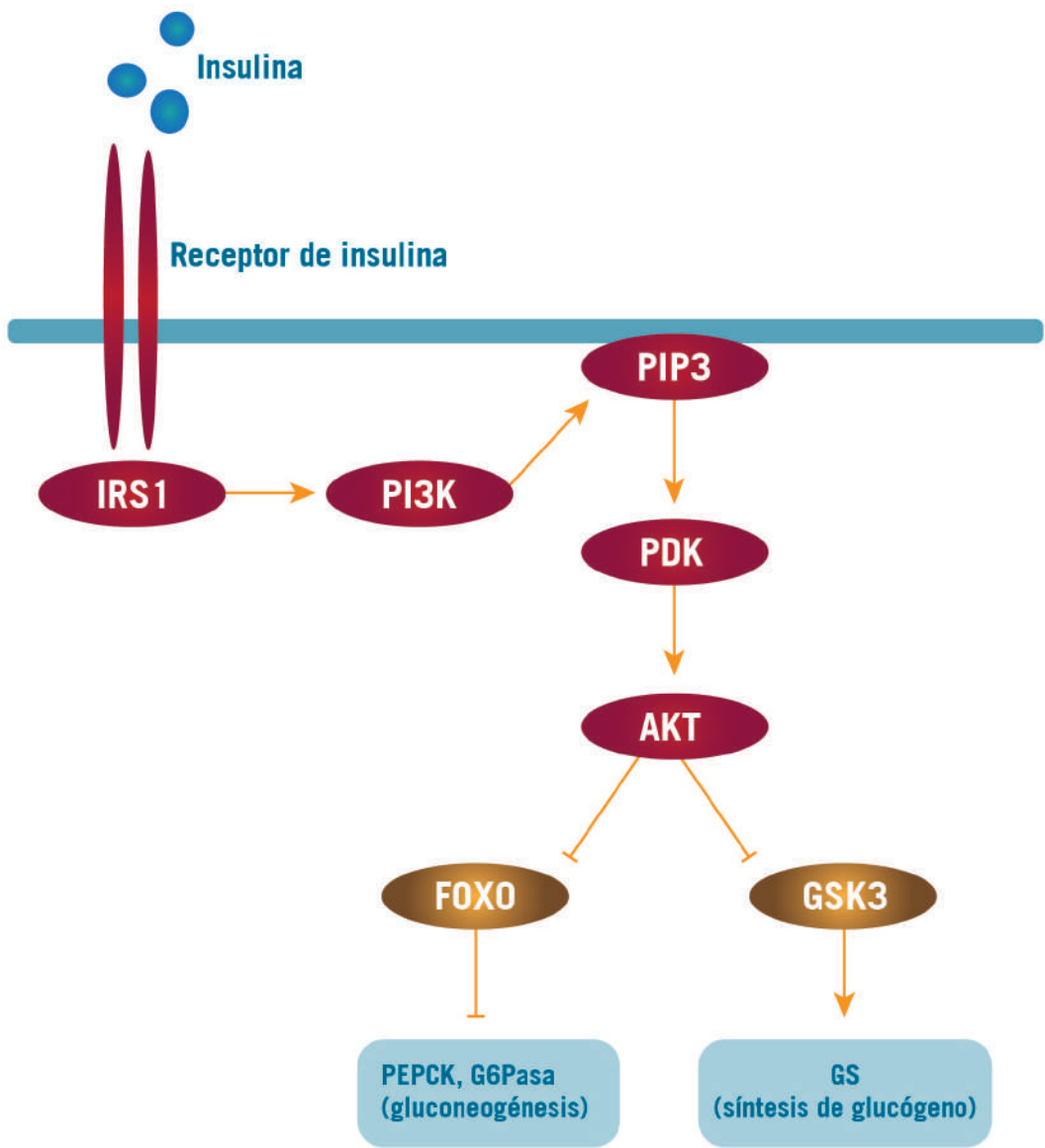


Figura 4
Regulación de la gluconeogénesis y la síntesis de glucógeno por vía de señalización de la insulina hepática.



Regulación de la síntesis de gluconeogénesis y glucógeno por vía de señalización de la insulina hepática. La insulina se une a su receptor (IR), activando su fosforilación en tirosina, así como su sustrato (IRS). IRS, activa la proteína PI3K que, a su vez, convierte PIP2 en PIP3, responsable de reclutar PDK, una quinasa que fosforila y activa AKT. Entre otras funciones, AKT inhibe FOXO y GSK3 β , culminando, respectivamente, en la inhibición de la gluconeogénesis (al evitar la transcripción de las proteínas PEPCK y G6Pasa) y en la activación de la síntesis de glucógeno (a través de su acción sobre la proteína GS).

la insulina y los consiguientes fallos en la interrupción de la producción de glucosa hepática y/o la disminución de la captación y el uso de glucosa pueden provocar intolerancia a la glucosa y trastornos metabólicos sistémicos (59). En este sentido, algunos estudios han demostrado que la obesidad materna puede ser un factor que predisponga a la descendencia a estos fallos que llevan a la resistencia a la acción de la insulina.

Varios estudios ya han demostrado que la obesidad inducida por la dieta durante los periodos de gestación y lactancia conduce a la descendencia de ratones a cambios glucémicos, como aumento de glucosa e insulinemia en ayunas, intolerancia a la glucosa y disminución de la sensibilidad a la insulina (21, 23, 31, 60, 61). Estos cambios se pueden observar en etapas tempranas y durar hasta la edad adulta. Aunque no hay diferencias en la insulinemia el día del nacimiento, Simino y colaboradores (2017) demostraron un aumento en la glucemia en ayunas de la descendencia de madres con obesidad inducida por DH (61). Inmediatamente después del destete, los animales aún mostraron un aumento en la glucosa sérica, además de mostrar un área más grande bajo la curva en la prueba de tolerancia a la glucosa (GTT) y menos sensibilidad a la insulina (kITT) (21).

En la edad adulta, aunque no existen diferencias entre la descendencia de madres obesas y el control en las pruebas GTT y kITT, los animales con 82 días de vida, sometidos a sobrenutrición materna, aún presentan mayor glucemia en ayunas y también, cambios en las proteínas importante para la señalización de la insulina en el hígado (23, 50, 61). Ashino y colaboradores demostraron que la fosforilación y la consiguiente activación de las proteínas IR (receptor de

insulina), IRS1 y 2 (sustrato de receptor de insulina 1 y 2) y AKT (proteína quinasa B) está disminuida en el hígado de la descendencia de madres obesas al recibir estimulación con insulina (50). En presencia de insulina, en condiciones fisiológicas normales, el IR se autofosforila y activa el IRS que, a su vez, desencadena la señal de activación a través de PI3K-AKT, responsable de gran parte de las acciones metabólicas de esta hormona. Entre estas acciones se encuentran la inhibición de FOXO (proteína *forkhead box*) y GSK3 β (glucógeno sintetasa quinasa-3 beta), que conducen, respectivamente, a la inhibición de la gluconeogénesis (al evitar la transcripción de las proteínas PEPCK y G6Pasa) y la activación de la síntesis de glucógeno (a través de su acción sobre la proteína GS) (59). Como consecuencia de la menor activación de las proteínas IR, IRS y AKT en la descendencia de madres obesas, existe un menor contenido de glucógeno hepático y un mayor contenido de la proteína PEPCK (23, 50), que caracteriza el fenotipo de resistencia a la insulina.

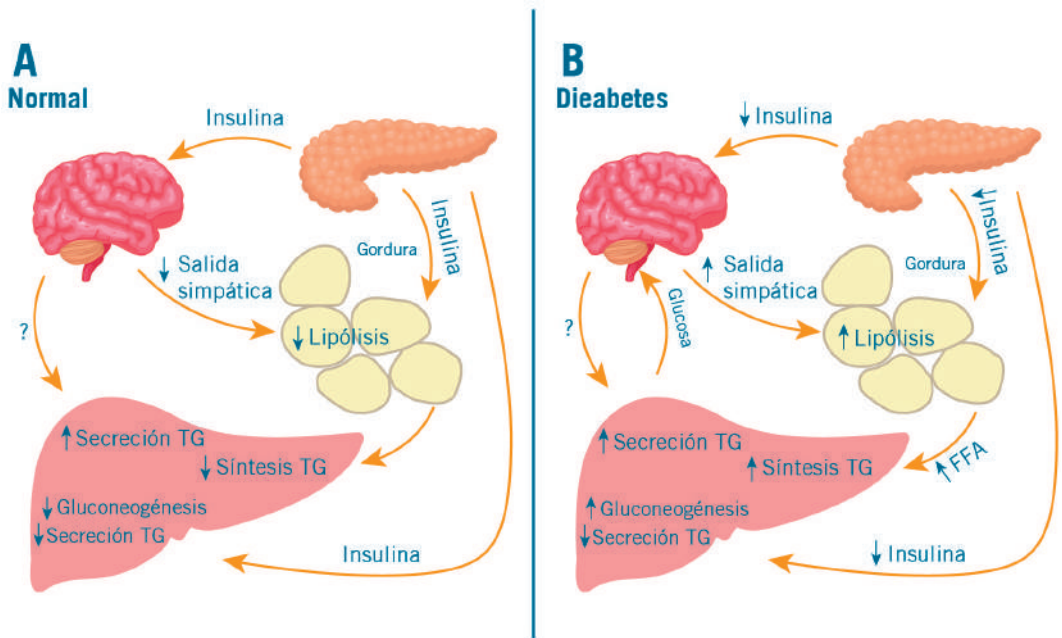
Curiosamente, este fenotipo se agrava cuando la descendencia se somete a una sobrecarga nutricional en la edad adulta. Se sabe que el consumo de DH está directamente relacionado con trastornos metabólicos sistémicos y complicaciones hepáticas, lo que lleva a la acumulación de grasa ectópica en el hígado, resistencia a la insulina y cambios funcionales, sin embargo, en ratones programados por obesidad materna inducida por DH en el ambiente intrauterino, estos cambios se acentúan. En estudios recientes de nuestro grupo, sometimos a DH a los hijos de madres control y a los hijos de madres obesas durante 6 semanas, de 42 a 82 días de vida, y observamos que los hijos de madres obesas tienen un mayor aporte calórico,

llevarlos con niveles de adiposidad un 35 % más altos y alteración del metabolismo de la glucosa, como aumento de la glucosa en sangre en ayunas, mayor reabsorción de la curva en las pruebas de tolerancia a la glucosa y piruvato y menor sensibilidad a la insulina (23, 61).

El impacto de la obesidad materna en el metabolismo hepático de la descendencia se encuentra con la paradoja de la resistencia selectiva a la insulina, que también implica cambios en el sistema nervioso cen-

tral (SNC) y otros tejidos periféricos (Figura 5). La insulina secretada por el páncreas conduce a la supresión de la lipólisis en el tejido adiposo, la gluconeogénesis y la secreción de TAG hepática con el estado de ayuno. Concomitantemente, la lipólisis y la secreción hepática de TAG se suprimen respectivamente, por la disminución de la actividad simpática y por mecanismos aún no aclarados, mediados por el SNC. En condiciones como la diabetes y en el contexto del daño encontrado en la descendencia de

Figura 5
La paradoja de la resistencia selectiva a la insulina en el hígado.



madres obesas, no se logra suprimir la lipólisis y la gluconeogénesis mediadas por insulina, mientras que los niveles de ácidos grasos libres circulantes y los mecanismos de síntesis de los TAG permanecen activos (62, 63).

Aunque aún no se han aclarado los mecanismos para la instalación de la resistencia selectiva a la insulina, estudios recientes sugieren que puede existir una estrecha relación entre este fenómeno y la alteración de los mecanismos epigenéticos relacionados con la programación metabólica fetal.

Cambios en los mecanismos epigenéticos hepáticos en la descendencia de madres obesas

Aunque la relación de causa y efecto entre las condiciones metabólicas de la madre y las consecuencias sobre el metabolismo energético de la descendencia ya está bien aceptada, el origen molecular de estos cambios aún no se comprende por completo, pero se cree que los mecanismos epigenéticos están directamente involucrados. La epigenética es un término que se utiliza para referirse a una variedad de procesos reguladores que impactan la expresión génica y el fenotipo en respuesta a estímulos ambientales sin cambios en la secuencia de ADN. Entre estos mecanismos destacan las modificaciones de histonas, la metilación del ADN y la modulación en la expresión de ARN no codificantes, como los microARN (miRs) (64-66).

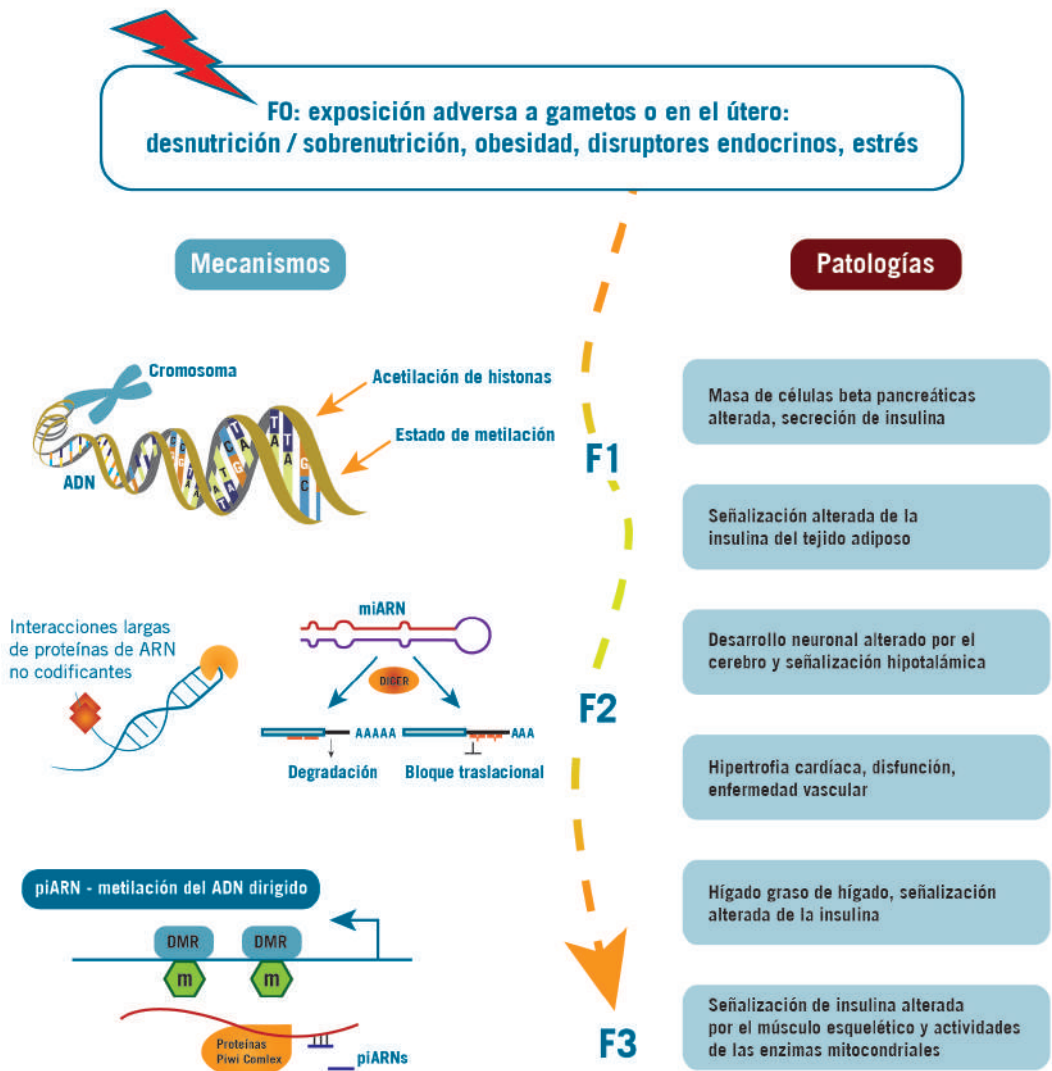
Las histonas tienen un gran número de sitios que están sujetos a modificaciones postraduccionales, como la acetilación y la fosforilación, y que tienen un gran potencial para influir en los mecanismos de cromatina electrostática. La metilación del ADN, a

su vez, se establece durante la embriogénesis y este patrón de metilación se mantiene cuando las células se replican, asegurando que se conserven en toda la secuencia del ADN. En este sentido, algunos estudios han demostrado que el fenotipo materno durante los períodos de gestación y lactancia puede provocar cambios en la expresión de genes en la maquinaria epigenética de sus descendientes (Figura 6).

Li y colaboradores (2013) y Keleher y colaboradores (2018) demostraron que el consumo materno de DH en ratones conduce a varios cambios en la expresión génica del hígado acompañados de cambios en metilinasas (68, 69). Recientemente, un estudio en el que se realizaron análisis de microarrays y metilación del ADN en el hígado de la descendencia expuesta a la DH en el útero reveló que más de 3000 loci están metilados de manera diferente en este modelo y la mayoría (76 %) están hipermetilados. Curiosamente, algunos genes implicados en la génesis de enfermedades metabólicas mostraron un estado de metilación diferente y permanecieron hasta la vida adulta de los animales (70).

Panchenko y colaboradores, en su estudio publicado en 2016, demostraron que la obesidad materna culminaba con la modulación de varios genes implicados en la acetilación de histonas en el hígado de los fetos en el día 18,5 del período embrionario. Entre los genes modulados, se demostró un aumento en la expresión de lisinas acetiltransferasas KAT2A, Kat3A, KAT6B, KAT13D, mientras que las histonas desacetilasas HDAC6 y HDAC2 mostraron modulación positiva y negativa, respectivamente (71). Curiosamente, los cambios hepáticos en el hígado de los fetos cuyas madres fueron sometidas

Figura 6
Mecanismos epigenéticos implicados en la programación transgeneracional de enfermedades metabólicas y cardiovasculares.



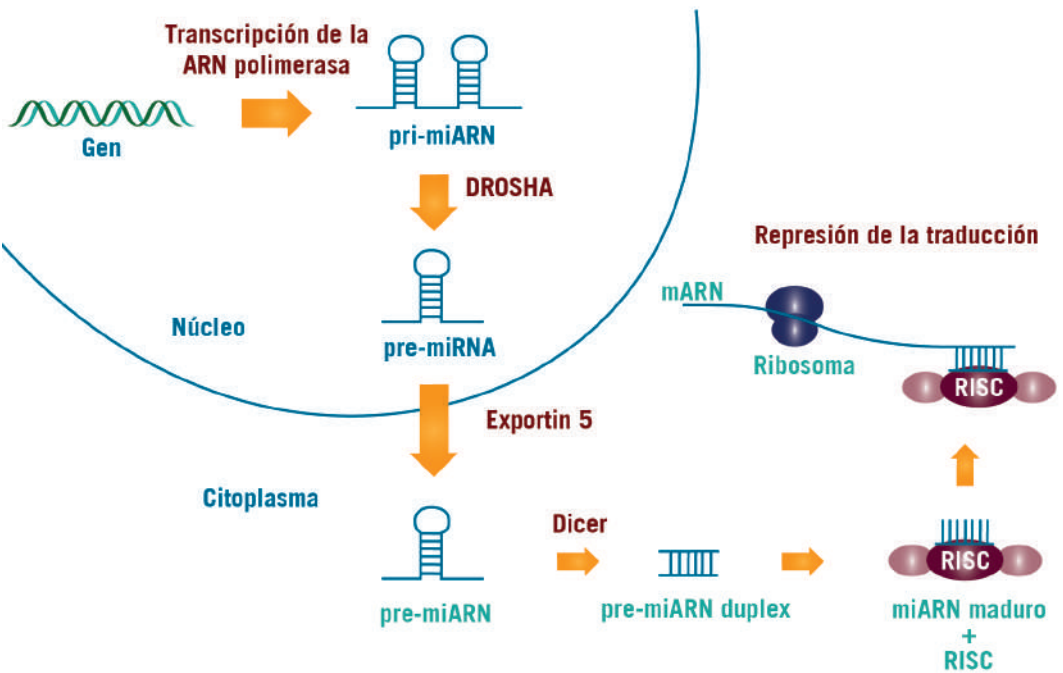
a pérdida de peso antes de la concepción fueron más discretos, lo que demuestra que la obesidad materna en el período gestacional impacta directamente en el epigenoma del niño.

En un modelo de obesidad materna en primates no humanos, el consumo materno de DH resultó en un aumento en la acumulación de TAG hepático, acompañado de hiperacetilación de H3K14, además de una

reducción en la histona desacetilasa HDAC1 en el hígado de los fetos (72).

Estos cambios en los mecanismos epigenéticos pueden persistir durante más de una generación, como demuestra un estudio en el que el consumo de DH y la obesidad materna llevaron a la segunda generación (F2) de ratones a presentar esteatosis hepática acompañada de modulación en genes implicados con lipogénesis, probablemente impulsada por una reducción en las meti-

Figura 7
Biogénesis y mecanismo de acción de microRNAs.



Modificado de Simino, Torsoni e Torsoni, 2017 (49).

lasas Me-K y H3K9Me2 y en la metilación de la región promotora de los genes LXR α y ERO1- α , involucrados en la síntesis de lípidos y en la lucha contra especies reactivas de oxígeno, respectivamente (53).

Los MiR, a su vez, son pequeñas moléculas que forman parte de los ncRNA (non-coding RNAs) con capacidad reguladora de la expresión génica, que juegan un papel importante en la homeostasis y el desarrollo de enfermedades en todos los tejidos (73). La biogénesis de los miRs comienza en el núcleo celular con la transcripción del gen por la RNA polimerasa II en una estructura primaria (pri-miARN) conocida como “horquilla”. Secuencialmente, esta estructura es escindida por la enzima DROSHA, dando lugar a los miR precursores, o pre-miRNA, que luego son exportados al citoplasma por la enzima EXPORTIN 5. En el citoplasma, el pre-miRNA, anteriormente de unos 70 nucleótidos de longitud, es escindido por la enzima DICER dando una doble hebra de miRNA. Una de estas cadenas generalmente se degrada, mientras que la otra, la cadena miR funcional, se incorpora al complejo RISC, que interactúa con el mRNA diana y conduce a la represión de la síntesis de proteínas (Figura 7).

Algunos estudios han demostrado que los factores dietéticos pueden modular la expresión de los miRs (73), pero hasta ahora se han realizado pocos estudios en un intento por dilucidar la modulación de los miRs en la descendencia relacionada con la dieta o el fenotipo materno. La Tabla 1 resume los estudios encontrados que relacionan la obesidad o el consumo de DH materna con cambios en los miRNAs hepáticos en la descendencia.

Zhang y sus colaboradores fueron los primeros en demostrar, en 2009, la modulación de los miRNAs hepáticos en la descendencia de madres que consumieron DH. En su modelo, las hembras C57BL / 6J consumieron DH durante el embarazo y la lactancia y, después del nacimiento, la descendencia consumió solo una dieta estándar hasta la edad adulta (15 semanas de edad), cuando se realizó una micromatriz de hígado para investigar transcripciones expresadas diferencialmente entre la descendencia de madres de control y la descendencia de madres obesas. Aproximadamente el 6 % de los miRs totales analizados se expresaron diferencialmente y, después de validar los datos mediante qPCR, se encontró que 13 miRs estaban reducidos y sobreexpresados en el hígado de la descendencia programada por DH materna. Además, este grupo mostró cambios en la expresión de genes relacionados con el metabolismo de los lípidos, como CPT1A y PPAR- α (receptor α activado por proliferador de peroxisoma) (74).

Curiosamente, el cambio en el metabolismo de los lípidos hepáticos, en este estudio, fue concomitante con la modulación negativa del miR más abundante y estudiado en el hígado, el miR-122. Este miR representa aproximadamente el 70 % del total de miR del hígado y juega un papel importante en varios procesos hepáticos, incluido el control de la inflamación, la supresión de tumores y el metabolismo energético. En cuanto al control del metabolismo de los lípidos, se ha demostrado que los ratones que no expresan miR-122 en el hígado tienen niveles elevados de diversas enzimas implicadas en la síntesis de TAG y la inflamación, además de desarrollar hepatoesteatosis, hepatitis y carcinoma hepatocelular (77, 78).

Tabla 1

Obesidad y/o sobrenutrici3n materna y modulaci3n de miRNAs hep3ticos en la descendencia.

Art3culo	Modelo	Dieta y/o fenotipo materno	miARNs hep3ticos	Fenotipo de la descendencia
Zhang et al., 2009 (74)	Ratones C57BL / 6J, descendencia adult (15 semanas).	Dieta hiperlip3dica.	↓ miR-30c ↓ miR-29a ↓ Let-7c ↓ miR-483 ↓ miR-709 ↓ miR-122 ↓ miR-192 ↓ miR-194 ↓ miR-26a ↓ Let-7a ↓ Let-7b ↓ Let-7d ↓ miR-494 ↑ miR-22	Alteraci3n en la expresi3n de genes relacionados con el metabolismo lip3dico hep3tico.
Nicholas et al., 2013 (59)	Oveja Merina de Australia Meridional, cr3a de 4 meses.	Obesidad / Sobre- nutrici3n.	↑ miR-29b ↑ miR-103 ↑ miR-107	Sin cambios en el peso corporal / adiposidad y par3metros bioqu3micos s3ricos; Cambios en la expresi3n gen3tica y el contenido de prote3nas de las enzimas relacionadas con la se3nalizaci3n de la insulina hep3tica.
Benatti et al., 2014 (21)	Ratones suizos, cr3as reci3n destetadas (28 d3as).	Obesidade / Dieta hiperlip3dica.	↓ miR-122 ↓ miR-370	Aumento de peso corporal, adiposidad, consumo de alimentos y cambio en los par3metros bioqu3micos en suero; Aumento de marcadores inflamatorios hep3ticos; Alteraci3n en la expresi3n hep3tica de genes relacionados con el metabolismo lip3dico.
Zheng et al., 2016 (75)	Ratones C57BL / 6J, descendencia reci3n destetada (3 semanas).	Dieta hipercal3rica.	↓ miR-615-5p ↓ miR-3079-5p ↓ miR-124 ↓ miR-101b ↑ miR-143	Aumento del peso corporal, desequilibrio en la homeostasis gluc3mica y aumento de los marcadores inflamatorios hep3ticos.

Artículo	Modelo	Dieta y/o fenotipo materno	miARNs hepáticos	Fenotipo de la descendencia
Simino et al., 2017 (20)	Ratones Swiss, crías recién nacidas (1 día).	Obesidad / Dieta hiperlipídica.	↓ miR-122 ↑ miR-370	Peso corporal disminuido; Aumento de la glucosa en sangre; Alteración en la expresión hepática de genes relacionados con el metabolismo lipídico.
	Ratones Swiss, crías de crianza cruzada, recién destetadas (28 días).	Obesidad / Dieta hiperlipídica.	↓ miR-122 ↑ miR-370	Aumento del peso corporal / adiposidad e ingesta de alimentos; Acumulación de grasa en el hígado; Alteración en la expresión hepática de genes relacionados con el metabolismo lipídico.
	Ratones Swiss, descendencia adulta (82 días).	Obesidad / Dieta hiperlipídica.	↓ miR-122 ↑ miR-370	Aumento de peso corporal / adiposidad; Acumulación de grasa en el hígado; Alteración en la expresión hepática de genes relacionados con el metabolismo lipídico.
Puppala et al., 2018 (76)	Babunos, descendencia en período fetal.	Obesidad / Dieta alta en grasas y alta en fructosa.	↓ miR-185-5p ↓ miR-194-3p ↑ miR-145-3p ↑ miR-183-5p ↑ miR-130a-3p ↑ miR-186-5p ↑ miR-96-5p ↑ miR-143-3p ↑ miR-1285-3p ↑ miR-199a-5p ↑ miR-182-5p	Sin cambios en el peso corporal / adiposidad y parámetros bioquímicos rícos; Desequilibrio en el ciclo del ácido cítrico, fosforilación oxidativa y glucólisis hepática y acumulación de grasa en el hígado.

En estudios recientes de nuestro grupo, reportamos una disminución en la expresión de miR-122 hepático en la descendencia de madres obesas en diferentes contextos de programación metabólica para la obesidad materna, en ratones. En el primer estudio, en 2014, Benatti y colaboradores observaron que los hijos de madres que consumieron DH durante el embarazo y la lactancia

mostraron una disminución en miR-122 a los 28 días de vida, luego de haber sido destetados con una dieta estándar (21). Posteriormente, demostramos que esta modulación puede ser impulsada por el consumo materno de DH, tanto durante el embarazo como durante la lactancia, de forma independiente. Los hijos recién nacidos, es decir, que no recibieron leche materna, tienen

una disminución de miR-122 en el hgado. Adem s, en un modelo de acogida cruzada, observamos que tanto la descendencia generada por una madre con consumo de DH y amamantada por una madre con una dieta estandar, como la descendencia generada por una madre con una dieta estandar y amamantada por una madre que consume DH, muestra una disminuci n en la expresi n hep tica de este miR (20). Adem s, tambi n demostramos la sobreexpresi n de miR-370 hep tico en estos mismos modelos.

miR-370 es un microRNA que parece controlar la expresi n de miR-122 y, por tanto, promueve indirectamente la lipog nesis. Adem s, este miR se dirige directamente a la enzima CPT1A y, por tanto, tambi n participa en el control de la oxidaci n de cidos grasos.

Con los estudios de Benatti (21) y Simino (20) se pudo inferir, entonces, que las alteraciones en el metabolismo lip dico de la descendencia de madres con obesidad inducida por DH son, al menos en parte, por la modulaci n positiva de miR-370 (y la consiguiente disminuci n de la expresi n de CPT1A) y la modulaci n negativa de miR-122 (y el consiguiente aumento de la expresi n de Gpam y Agpat). Se especula que la alteraci n de estos miRs puede estar relacionada con los l pidos presentes tanto en la circulaci n como en la composici n de la leche materna en hembras con obesidad inducida por DH, ya que el tratamiento de cepas de hepatocitos (Hepa1c1c7, derivada de ratones y Hepg2, derivada de humanos) con cido palm tico, uno de los cidos grasos saturados m s abundantes tanto en el suero de los animales obesos como en la composici n de la DH, pudo impulsar un aumento de miR-370 y una disminuci n de miR-122 (20).

Adem s de la alteraci n de los miRs impli-

cados en la homeostasis de los l pidos hep ticos, la obesidad materna parece provocar directamente la modulaci n de los miRs implicados en otros procesos importantes de la homeostasis tisular, como la sensibilizaci n de la insulina, la mediaci n de procesos inflamatorios y el estr s oxidativo (59, 75, 76). Nicholas y colegas, en 2013, utilizando un modelo de sobrenutrici n en ovejas, demostraron que la descendencia de 4 meses, a pesar de no mostrar cambios en el peso corporal, adiposidad y par metros bioqu micos s ricos, mostr un aumento temprano en la expresi n hep tica de miR-29b, miR-103 y miR-107 en el hgado, acompa ado de una disminuci n de prote nas importantes para la respuesta a la insulina en el tejido: IR, pAKT y pFOXO1 (59).

En 2016, Zheng y sus colaboradores demostraron que el consumo de una dieta alta en calor as por parte de las madres C57BL/6J conduce a la descendencia reci n destetada a un aumento en el peso corporal y a un desequilibrio en la homeostasis gluc mica, un fenotipo acompa ado de un aumento en la expresi n de miR-143 y una disminuci n en los niveles de miR-615-5p, miR-3079-5p, miR-124 y miR-101b en el hgado. Curiosamente, un anlisis funcional del enriquecimiento de las rutas moduladas por estos miRs identific las v as involucradas con la inflamaci n como objetivos para su modulaci n, lo que fue confirmado por anlisis biomoleculares que demostraron que tanto el TNF α como la MAPK1 (prote na quinasa 1 activada por mit genos) ten an sus niveles de transcripci n y niveles de prote nas aumentados en el hgado de la descendencia programada por la sobrenutrici n materna (75).

Recientemente, en 2018, Puppala y sus

colegas demostraron, en un elegante estudio con primates no humanos, que la obesidad materna provoca daños incluso en el período fetal. Aunque no se asocian con cambios en el peso corporal y parámetros bioquímicos sericos, el análisis del transcriptoma de fetos de madres con alto consumo de grasas y fructosa reveló un desequilibrio en el ciclo del ciclo citrónico, fosforilación oxidativa y glucólisis hepática impulsada por la modulación de varios miRNAs hepáticos (76). Aunque los mecanismos por los cuales la expresión hepática de miRNAs puede ser programada por el ambiente intrauterino y/o postnatal temprano no están completamente aclarados, la evidencia demuestra que la dieta y el fenotipo materno actúan como un factor de riesgo importante. Por tanto, se debe priorizar el seguimiento del peso y el control dietético antes y durante el embarazo y la lactancia para prevenir trastornos metabólicos asociados a la modulación epigenética de la descendencia.

Trastornos de la homeostasis hepática y sus implicaciones para la capacidad regenerativa del hígado en el contexto de la programación metabólica

El hígado es un órgano multifuncional que regula varios procesos fisiológicos vitales. Estos incluyen el procesamiento de nutrientes después de la absorción intestinal, síntesis y excreción de metabolitos, detoxificación de xenobioticos, almacenamiento y regulación de energía y nutrientes, producción de proteínas y hormonas sericas, así como otras funciones (44).

La importancia del hígado en la realización de estas tareas es tan esencial que la masa de tejido hepático se mantiene dentro de un rango estrecho de variación en relación con la masa corporal, a través de la proliferación

compensatoria y la apoptosis (44). Cuando se pierde la capacidad homeostática debido a una lesión crítica del parénquima hepático, comienza a ocurrir la falla de varios órganos, lo que lleva al organismo a la muerte (44, 79).

Los hepatocitos representan la célula parenquimatosa del hígado y realizan todas las funciones esenciales del órgano. En la región de los conductos biliares, hay células alineadas llamadas colangiocitos, que comparten la misma célula precursora que los hepatocitos, hepatoblastos. La población de células no parenquimatosas incluye células endoteliales sinusoidales, células de Kupffer y células estrelladas hepáticas (79).

Las células endoteliales de las sinusoides hepáticas permiten el paso de macromoléculas y lipoproteínas en ambas direcciones del hepatocito. Las células de Kupffer son macrófagos residentes en tejidos que desempeñan un papel en la respuesta inmunitaria del hígado, mientras que las células estrelladas realizan funciones que van desde la renovación de la matriz extracelular, la secreción de factores de crecimiento, el tono vascular y la función inmunitaria (79, 80).

En situaciones normales, las células del hígado permanecen inactivas. Los hepatocitos, en particular, se encuentran en la fase G0 de la interfase. Sin embargo, cuando se estimulan, todos los tipos de células hepáticas pueden proliferar para reponer la población celular original. Cuando estas células se vuelven incapaces de proliferar, las fuentes internas o externas (hematopoyéticas) de células progenitoras se diferencian en células hepáticas, restaurando el parénquima, pero de forma limitante. Este proceso de hiperplasia de órganos, que ocurre concomitantemente con la hipertrofia, se conoce

como regeneración hepática (80, 81).

La regeneración hepática representa un mecanismo de protección orgánica contra la pérdida de tejido hepático viable, ya sea por daño químico, viral o mecánico (80, 82, 83). En este último caso, la capacidad del hígado para restaurar su masa funcional es fundamental para la respuesta en situaciones clínicas, como la extirpación quirúrgica de parte del órgano (Hepatectomía Parcial o 2/3 PHx), que suele ocurrir tras resección de tumores o trasplante de órganos de donantes vivos. Varios estudios han demostrado que, dada una cierta variación, la respuesta regenerativa es directamente proporcional a la masa de tejido hepático resecado (84).

En modelos animales (roedores) de PHx, los hepatocitos adultos ingresan inmediatamente a la fase G1 y pasan a la fase S del ciclo celular, con pico de síntesis de ADN entre 24 a 40 horas después de PHx, hasta alcanzar su masa pre-resección en 7 a 10 días (85). La restauración se produce por hiperplasia de células compensatorias del parénquima restante. Este es un proceso que ocurre de forma precisa y regulada hasta que el hígado alcanza su peso original, con una pequeña variación del 5 al 10 %. Por lo general, la eliminación del 70 al 75 % del volumen del hígado es tolerable para los roedores normales, pero la resección de más del 75 % de la masa hepática a menudo conduce a insuficiencia orgánica y muerte. Para inducir la máxima regeneración hepática y, al mismo tiempo, mantener una funcionalidad hepática suficiente, de acuerdo con la demanda metabólica, el procedimiento de hepatectomía parcial (PHx 2/3), descrito por primera vez por Higgs y Anderson (1931), se convirtió en el modelo de estudio del mecanismo de regeneración

hepática más utilizado (86).

El procedimiento de resección hepática o hepatectomía (PHx) causa un gran estrés celular, que desencadena una respuesta inmune innata en el cuerpo, mediada por ligandos endógenos liberados por el daño celular y la necrosis, denominada “respuesta inflamatoria estéril” (87, 88). La activación de esta vía está mediada por receptores de reconocimiento estéril (RRP), como los toll-like (TLR), presentes en la membrana del macrófago y el citosol, células endoteliales, células dendríticas, natural killer (NK) y hepatocitos (89). Una vez activos, estos receptores inician una cascada de señalización, desencadenando la expresión y liberación de citocinas proinflamatorias, como IL-1b, IL-18, IL-6 y TNF α (90, 91).

Los TLR están estrechamente relacionados con la regeneración de la mucosa intestinal, pulmón, piel e hígado, ya que provocan signos de “pro-supervivencia” celular e inhibición de la apoptosis (92). El TNF α y la IL-6 liberados son responsables de dar la señal para la fase inicial de la regeneración del hígado. Esta respuesta culmina en la modulación de varios genes implicados en la replicación celular, como protooncogenes o genes de respuesta inmediata, como c-jun, c-fos y c-myc, genes que codifican quinasas sensibles al estrés o activadas por mitógenos (MAP quinasas), como JNK, ERK y p38 y genes de control del ciclo celular, como los que codifican ciclinas, quinasas dependientes de ciclina (Cdk), p21, p53, entre otros (82, 93). El proceso de activación de mediadores inflamatorios da como resultado la activación de STAT3 y establece el paso inicial para la regeneración del hígado, llamado “etapa de cebado” o fase de inicio. En una etapa más avanzada (“etapa de progreso” o fase de progreso), se

observa un aumento en la expresión de factores de crecimiento, como HGF (factor de crecimiento de hepatocitos) y TGF- α (factor de crecimiento tumoral alfa), lo que desencadena su respuesta a través del receptor EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). Estos factores, junto con las ciclinas D1 y E, dirigen a la célula de la fase G1 del ciclo celular a la fase S, lo que conduce a la replicación del ADN (93). Esta señalización comienza en los primeros 30 minutos y dura hasta 4 horas después del procedimiento PHx (94).

Se sabe que durante la regeneración hepática se involucran procesos de hipertrofia e hiperplasia tisular, con el fin de recuperar la masa y función de la parte del órgano extirpado. Después de la lesión, en la fase inicial, se observa hipertrofia de los hepatocitos en el tejido remanente, y luego de uno o dos días disminuyen lentamente de tamaño y comienzan a ingresar al ciclo, pasando de una fase hipertrófica a una fase proliferativa (95).

El ciclo celular es un proceso complejo y fino que involucra a varias proteínas reguladoras, como Cdk's (quinasas dependientes de ciclina) y ciclinas. Además de las proteínas reguladoras del ciclo celular, se sabe que en el proceso de regeneración hepática intervienen varios agentes, entre ellos factores como la "citozima" ALR (aumento de la regeneración hepática) que ha sido ampliamente estudiada en este contexto. Hay dos formas de ALR (llamadas cortas y largas, con 15 y 23 kDa, respectivamente) que están codificadas por el gen *Gfer* y generadas por empalme alternativo. Además de su papel en la estimulación del proceso regenerativo, también se ha demostrado recientemente la importancia de su papel en la regulación de

la deposición de lípidos en el hígado (96, 97).

La historia previa de lesión hepática crónica o grave, así como la historia de inflamación hepática preexistente, como se observa en los casos de esteato-hepatitis, se ha relacionado con una regeneración deteriorada después de la resección (98, 99). La esteato-hepatitis se caracteriza por la acumulación de grasa en el hígado, asociada a un aumento descontrolado del reclutamiento de macrófagos e inflamación, además de lesión celular por dificultad de regeneración y fibrosis. En estos casos, existe un gran riesgo de progresión a cirrosis y hepatocarcinoma, con necesidad de trasplante de hígado por insuficiencia orgánica (100).

Los estudios muestran que, dado que la EHGA afecta del 20 al 30 % de la población, se estima que más del 20 % de estos pacientes se someterán a algún procedimiento de resección hepática (101). Con los avances en las técnicas y la mejora en los criterios de selección de pacientes, las complicaciones y la mortalidad postoperatoria han disminuido. Sin embargo, las complicaciones siguen siendo frecuentes, ya que existe una gran diferencia en el proceso de regeneración de un hígado graso y un hígado considerado sano (102).

Una evidencia reciente indica que el proceso de regeneración del hígado después de la resección puede verse afectado por trastornos en la expresión de genes que regulan la proliferación de hepatocitos, mediante mecanismos epigenéticos (103). Varios miRNAs son candidatos para modular el proceso. El miRNA Let-7, descrito previamente como un importante modulador del desarrollo larvario de *C. elegans*, parece ejercer una regulación negativa en algunos

tipos de carcinoma, como el HCC (carcinoma hepatocelular), ya que su expresión está regulada por proteínas que controlan el ciclo celular, como LIN-28 (104, 105).

En estudios donde se realizó el procedimiento de hepatectomía parcial se observó una importante modulación de dos microRNAs, miR-21 y miR-34. El aumento de miR-21 después de PHx pudo inhibir la translocación de BTG2, un inhibidor del ciclo celular, que culminó en una proliferación acelerada de hepatocitos (106,107). Además, miR-21 tiene una relación inversa con los niveles de la proteína RHOB, una GTPasa conocida por suprimir el crecimiento celular en las células cancerígenas. El procedimiento PHx indujo la inhibición de RHOB y aumentó la ciclina D1, lo que condujo a una mejora en la capacidad regenerativa del hígado (108).

Chen y sus colegas observaron que el aumento de la expresión de miR-34 estaba relacionado con la disminución del ciclo celular de las células hepáticas de rata (109). Otros autores sugieren una relación directa entre miR-34 y la proteína INHBB, un regulador esencial involucrado en la disminución de la proliferación de hepatocitos (110, 111).

La obesidad temprana puede ser un factor perjudicial para la regeneración del hígado. Los estudios en animales han demostrado que la regeneración del hígado se ve comprometida en los hígados grasos, debido a una respuesta excesiva de citocinas pro-

inflamatorias que predisponen a los hepatocitos a una necrosis extensa. Así, estos cambios pueden conducir a un aumento del daño hepatocelular, afectando la capacidad regenerativa del órgano después de una hepatectomía parcial (98). En humanos se ha observado que los individuos obesos tienen una capacidad de regeneración más lenta en comparación con los individuos no obesos sometidos a PHx. Existe una correlación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y el proceso de regeneración, lo que demuestra que cuanto mayor es el IMC, menor es la tasa de regeneración y mayor es el riesgo de complicaciones después de la cirugía de resección (112). Además, algunos cambios metabólicos debidos a la obesidad (es decir, hiperglucemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hiperlipidemia) también pueden afectar indirectamente la capacidad regenerativa (113).

En el contexto de la programación metabólica, la literatura muestra que la esteatosis hepática puede ser un factor nocivo para los procesos de regeneración celular, y que la descendencia de madres obesas es susceptible al desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA), lo que podrá provocar un daño significativo en el proceso de regeneración de tejidos. Este hecho es aún más preocupante cuando se considera la posibilidad de progresión de la EHGNA a cirrosis o hepatocarcinoma celular, lo que requiere algún tipo de resección de órganos.

Referencias bibliográficas

- 1. Luciana A, Arau L, Cla M. Short- and long-term effects of a maternal low-energy diet ad libitum during gestation and / or lactation on physiological parameters of mothers and male offspring. 2014;
- 2. Desai M, Jellyman JK, Han G, Beall M, Lane RH, Ross MG. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Jul 3];211(3):237.e1-237.e13.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24631702>.

- 3. Raipuria M, Bahari H, Morris MJ. Effects of Maternal Diet and Exercise during Pregnancy on Glucose Metabolism in Skeletal Muscle and Fat of Weanling Rats. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(4):e0120980. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0120980>.
- 4. Tchamo ME, Santos MAM, Almeirda MA, Machado AM, Leandro CG. PHYSICAL FITNESS AND BIRTH WEIGHT IN YOUNG MEN FROM MAPUTO CITY, MOZAMBIQUE. 2016;22:66–70.
- 5. World Health Organization (WHO). World Health Statistics. 2016.
- 6. Castro LC, Avina RL. Maternal obesity and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2016 Jun 9];14(6):601–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441699>
- 7. King JC. Maternal obesity, metabolism, and pregnancy outcomes. *Annu Rev Nutr* [Internet]. 2006 [cited 2016 Jun 9];26:271–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16704347>
- 8. Ravelli G-P, Stein ZA, Susser MW. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. *N Engl J Med* [Internet]. 1976 Aug 12 [cited 2017 Apr 25];295(7):349–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/934222>.
- 9. Hales BF, Brown H. The Effect of In Vivo Glutathione Depletion With Buthionine Sulfoximine on Rat Embryo Development. 1991;257:251–7.
- 10. Ravelli ACJ, Meulen JHP Van Der, Michels RPJ, Osmond C, Barker DJP, Hales CN, et al. Glucose tolerance in adults after prenatal exposure to famine. 1998;351:173–7.
- 11. Ojha S, Saroha V, Symonds ME, Budge H. Frontiers in Research Review : ISH Early Origins of Hypertension Workshop : Early Life Exposure and Development of a Healthy Heart Excess nutrient supply in early life and its later metabolic consequences “ The in diabetic pregnancies may also occur in LG. 2013;(January):817–23.
- 12. Zambrano E, Nathanielsz PW. Mechanisms by which maternal obesity programs offspring for obesity : evidence from animal studies. 2013;71.
- 13. Gluckman PD, Hanson MA. Maternal constraint of fetal growth and its consequences. 2004;
- 14. Armitage JA, Khan IY, Taylor PD, Nathanielsz PW, Poston L. Developmental programming of the metabolic syndrome by maternal nutritional imbalance : how strong is the evidence from experimental models in mammals ? 2004;2:355–77.
- 15. Sullivan E, Grove K. Metabolic Imprinting of Obesity. *Forum Nutr*. 2010;63(503):186–94.
- 16. Barker DJ. The fetal origins of adult hypertension. *J Hypertens Suppl* [Internet]. 1992 Dec [cited 2019 Dec 18];10(7):S39–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1291655>
- 17. Lucas A. Programming by early nutrition in man. Vol. 156, Ciba Foundation symposium. 1991.
- 18. Segovia S, Vickers MH, Gray C, Reynolds CM. Maternal obesity, inflammation, and developmental programming. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
- 19. Power ML, Schulkin J. Physiology & Behavior Maternal obesity , metabolic disease , and allostatic load. *Physiol Behav* [Internet]. 2012;106(1):22–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.09.011>
- 20. de Paula Simino LA, de Fante T, Figueiredo Fontana M, Oliveira Borges F, Torsoni MA, Milanski M, et al. Lipid overload during gestation and lactation can independently alter lipid homeostasis in offspring and promote metabolic impairment after new challenge to high-fat diet. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2017;14(1):16. Available from: <http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-017-0168-4>
- 21. Benatti RO, Melo AM, Borges FO, Ignacio-Souza LM, Simino LAP, Milanski M, et al. Maternal high-fat diet consumption modulates hepatic lipid metabolism and microRNA-122 (miR-122) and microRNA-370 (miR-370) expression in offspring. *Br J Nutr* [Internet]. 2014 Jun 28 [cited 2016 Apr 16];111(12):2112–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24666709>.
- 22. Melo AM, Benatti RO, Ignacio-Souza LM, Okino C, Torsoni AS, Milanski M, et al. Hypothalamic endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in offspring of mice dams fed high-fat diet during pregnancy and lactation. *Metabolism* [Internet]. 2014 May [cited 2015 Oct 21];63(5):682–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636055>.
- 23. Fante T de, Simino LA, Reginato A, Payolla TB, Vitor li DCG, Souza M de, et al. Diet-Induced Maternal Obesity Alters Insulin Signalling in Male Mice Offspring Rechallenged with a High-Fat Diet in Adulthood. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(8):e0160184. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0160184>.
- 24. Reginato A, de Fante T, Portovedo M, da Costa NF, Payolla TB, Miyamoto J , et al. Autophagy proteins are

- modulated in the liver and hypothalamus of the offspring of mice with diet-induced obesity. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2016;34:30–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955286316300468>.
- 25. Payolla TB, Lemes SF, de Fante T, Reginato A, Mendes da Silva C, de Oliveira Micheletti T, et al. High-fat diet during pregnancy and lactation impairs the cholinergic anti-inflammatory pathway in the liver and white adipose tissue of mouse offspring. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2016;422:192–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2015.12.004>.
 - 26. Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring.
 - 27. Tozuka Y, Kumon M, Wada E, Onodera M, Mochizuki H, Wada K. Neurochemistry International Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochem Int* [Internet]. 2010;57(3):235–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015>
 - 28. Gupta A, Srinivasan M, Thamadolok S, Patel MS. Hypothalamic alterations in fetuses of high fat diet-fed obese female rats. 2006;293–300.
 - 29. Kruse M, Seki Y, Vuguin PM, Du XQ, Fiallo A, Glenn AS, et al. High-fat intake during pregnancy and lactation exacerbates high-fat diet-induced complications in male offspring in mice. *Endocrinology*. 2013;154(10):3565–76.
 - 30. Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, Hollenbeck E, Reyes TM. Expression of Dopamine and Opioid-Related Genes. 2014;151(July):4756–64.
 - 31. Ashino NG, Saito KN, Souza FD, Nakutz FS, Roman E a., Velloso L a., et al. Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2012;23(4):341–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.12.011>
 - 32. Kepczynska MA, Wargent ET, Cawthorne MA, Arch JRS, O'Dowd JF, Stocker CJ. Circulating levels of the cytokines IL10, IFN γ and resistin in an obese mouse model of developmental programming. *J Dev Orig Health Dis* [Internet]. 2013 Dec [cited 2016 Jul 3];4(6):491–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24924228>
 - 33. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta* [Internet]. 2008 Mar [cited 2016 Jul 3];29(3):274–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18262644>
 - 34. Shankar K, Zhong Y, Kang P, Lau F, Blackburn ML, Chen J-R, et al. Maternal Obesity Promotes a Pro-inflammatory Signature in Rat Uterus and Blastocyst. *Endocrinology* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Oct 21];152(11):4158–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3199010&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 - 35. Zhu MJ, Ma Y, Long NM, Du M, Ford SP. Maternal obesity markedly increases placental fatty acid transporter expression and fetal blood triglycerides at midgestation in the ewe. *AJP Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2010;299(5):R1224–31. Available from: <http://ajpregu.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpregu.00309.2010>
 - 36. Ingvorsen C, Brix S, Ozanne SE, Hellgren LI. The effect of maternal Inflammation on foetal programming of metabolic disease. *Acta Physiol*. 2015;214(4):440–9.
 - 37. Sferruzzi-Perri AN, Camm EJ. The Programming Power of the Placenta. *Front Physiol* [Internet]. 2016 [cited 2016 Jul 3];7:33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27014074>
 - 38. Lager S, Jansson N, Olsson AL, Wennergren M, Jansson T, Powell TL. Effect of IL-6 and TNF- α on fatty acid uptake in cultured human primary trophoblast cells. *Placenta* [Internet]. 2011;32(2):121–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2010.10.012>.
 - 39. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta* [Internet]. 2014;35(3):171–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.placenta.2014.01.003>.
 - 40. Krasnow SM, Nguyen MLT, Marks DL. Increased maternal fat consumption during pregnancy alters body composition in neonatal mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Dec [cited 2016 Jul 3];301(6):E1243–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900122>.
 - 41. Strakovsky RS, Zhang X, Zhou D, Pan Y-X. Gestational high fat diet programs hepatic phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression and histone modification in neonatal offspring rats. *J Physiol* [Internet]. 2011 Jun 1 [cited 2015 Nov 4];589(Pt 11):2707–17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3112549&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- 42. Masuyama H, Hiramatsu Y. Effects of a High-Fat Diet Exposure in Utero on the Metabolic Syndrome-Like Phenomenon in Mouse Offspring through Epigenetic Changes in Adipocytokine Gene Expression. *Endocrinology* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Oct 21];153(6):2823–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22434078>.
- 43. Gabory A, Ferry L, Mayeur S, Gallou-kabani C, Gross M, Vige A, et al. Maternal Diets Trigger Sex-Specific Divergent Trajectories of Gene Expression and Epigenetic Systems in Mouse Placenta. *PLoS One*. 2012;7(11).
- 44. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Jul 3];4(1):177–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692138>.
- 45. Samuel VT, Liu ZX, Qu X, Elder BD, Bilz S, Befroy D, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004;279(31):32345–53.
- 46. Brumbaugh DE, Friedman JE. Developmental origins of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res* [Internet]. 2014;75(1–2):140–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4081536&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- 47. Stewart MS, Heerwagen MJ, Friedman JE. Developmental Programming of Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Redefining the “First-Hit.” *Clin Obs Gynecol*. 2013;56(3):577–90.
- 48. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* [Internet]. 1998;114(4):842–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9547102>.
- 49. Simino, LAP; Torsoni, MA; Torsoni A. Obesogenic Programming of Foetal Hepatic Metabolism by microRNAs. In: Rajendram, R; Patel, VB; Preedy V, editor. *Diet, Nutrition and Fetal Programming*. 1st ed. Humana Press; 2017.
- 50. Ashino NG, Saito KN, Souza FD, Nakutz FS, Roman EA, Velloso LA, et al. Maternal high-fat feeding through pregnancy and lactation predisposes mouse offspring to molecular insulin resistance and fatty liver. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Oct 21];23(4):341–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21543214>.
- 51. Takeuchi K, Reue K. Biochemistry, physiology, and genetics of GPAT, AGPAT, and lipin enzymes in triglyceride synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2009 Jun [cited 2016 Jun 20];296(6):E1195–209. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19336658>.
- 52. Cohen P, Miyazaki M, Soccia ND, Hagge-Greenberg A, Liedtke W, Soukas AA, et al. Role for stearoyl-CoA desaturase-1 in leptin-mediated weight loss. *Science* [Internet]. 2002 Jul 12 [cited 2016 Jun 20];297(5579):240–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12114623>.
- 53. Li J, Huang J, Li J, Chen H, Huang K, Zheng L. Accumulation of endoplasmic reticulum stress and lipogenesis in the liver through generational effects of high fat diets. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(4):900–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.018>.
- 54. Nathanielsz PW, Zambrano E, Bautista CJ, Cox LA. Maternal obesity has sex-dependent effects on insulin, glucose and lipid metabolism and the liver transcriptome in young adult rat offspring. 2018;19:4611–28.
- 55. Wankhade UD, Zhong Y, Kang P, Alfaro M, Sree VC, Pi BD, et al. Maternal High-Fat Diet Programs Offspring Liver Steatosis in a Sexually Dimorphic Manner in Association with Changes in Gut Microbial Ecology in Mice. 2018;(March):1–15.
- 56. McCurdy CE, Bishop JM, Williams SM, Grayson BE, Smith MS, Friedman JE, et al. Maternal high-fat diet triggers lipotoxicity in the fetal livers of nonhuman primates. *J Clin Invest* [Internet]. 2009 Feb 19 [cited 2015 Nov 4];119(2):323–35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2631287&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- 57. Thorn SR, Baquero KC, Newsom SA, El Kasbi KC, Bergman BC, Shulman GI, et al. Early life exposure to maternal insulin resistance has persistent effects on hepatic NAFLD in juvenile nonhuman primates. *Diabetes*. 2014;63(8):2702–13.
- 58. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Metabolic Signalling: Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(1):31–44.
- 59. Nicholas LM, Rattanatrak L, MacLaughlin SM, Ozanne SE, Kleemann DO, Walker SK, et al. Differential effects of maternal obesity and weight loss in the periconceptional period on the epigenetic regulation of hepatic insulin-signaling pathways in the offspring. 2013.
- 60. Bringhenti I, Ornellas F, Martins MA, Mandarim-de-Lacerda CA, Aguilá MB. Early hepatic insult in the offspring of obese maternal mice. *Nutr Res* [Internet]. 2015;35(2):136–45. Available from: <http://dx.doi.org/>

g/10.1016/j.nutres.2014.11.006.

- 61. de Paula Simino LA, de Fante T, Figueiredo Fontana M, Oliveira Borges F, Torsoni MA, Milanski M, et al. Lipid overload during gestation and lactation can independently alter lipid homeostasis in offspring and promote metabolic impairment after new challenge to high-fat diet. *Nutr Metab (Lond)* [Internet]. 2017 Dec 20 [cited 2017 Apr 25];14(1):16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28239403>.
- 62. Brown MS, Goldstein JL. Selective versus Total Insulin Resistance: A Pathogenic Paradox. *Cell Metab*. 2008;7(2):95–6.
- 63. Ferris HA, Kahn CR. Unraveling the paradox of selective insulin resistance in the liver: The brain-liver connection. *Diabetes*. 2016;65(6):1481–3.
- 64. Li Y-Y. Genetic and epigenetic variants influencing the development of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012;18(45):6546–51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3516206&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- 65. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes* [Internet]. 2015 Jan 29 [cited 2015 Nov 30];8:295–302. Available from: <https://www.dovepress.com/epigenetic-and-developmental-influences-on-the-risk-of-obesity-diabetes-peer-reviewed-article-DMSO>.
- 66. Ozanne SE. Epigenetics and metabolism in 2014: Metabolic programming—knowns, unknowns and possibilities. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2014;11(2):1–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.218%5C-npapers3://publication/doi/10.1038/nrendo.2014.218>.
- 67. Fernandez-Twinn DS, Constancia M, Ozanne SE. Intergenerational epigenetic inheritance in models of developmental programming of adult disease. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2015;43:85–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.06.006>.
- 68. Keleher MR, Zaidi R, Shah S, Oakley ME, Pavlatos C, Idrissi S El, et al. Maternal high-fat diet associated with altered gene expression, DNA methylation, and obesity risk in mouse offspring. 2018;1–28.
- 69. Li CCY, Young PE, Maloney CA, Eaton SA, Cowley MJ, Buckland ME, et al. Maternal obesity and diabetes induces latent metabolic defects and widespread epigenetic changes in isogenic mice. 2013;8(6):602–11.
- 70. Seki Y, Suzuki M, Guo X, Glenn AS, Vuguin PM, Fiallo A, et al. In Utero Exposure to a High-Fat Diet Programs Hepatic. 2017;158(April):2860–72.
- 71. Panchenko PE, Voisin S, Jouin M, Jouneau L, Prizel A, Lecoutre S, et al. Expression of epigenetic machinery genes is sensitive to maternal obesity and weight loss in relation to fetal growth in mice. *Clin Epigenetics* [Internet]. 2016;8(1):22. Available from: <http://www.clinicalepigeneticsjournal.com/content/8/1/22>.
- 72. Aagaard-Tillery KM, Grove K, Bishop J, Ke X, Fu Q, McKnight R, et al. Developmental origins of disease and determinants of chromatin structure: Maternal diet modifies the primate fetal epigenome. *J Mol Endocrinol*. 2008;41(1–2):91–102.
- 73. Casas-Agustench P, Iglesias-Gutiérrez E, Delval A. Mother's nutritional miRNA legacy: Nutrition during pregnancy and its possible implications to develop cardiometabolic disease in later life. *Pharmacol Res* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Jun 18];100:322–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26325301>
- 74. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, Vatish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics* [Internet]. 2009;10:478. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2770530&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- 75. Zheng J, Zhang Q, Mul JD, Yu M, Xu J. Maternal high-calorie diet is associated with altered hepatic microRNA expression and impaired metabolic health in offspring at weaning age. *Endocrine*. 2016;54(1):70–80.
- 76. Puppala S, Li C, Glenn JP, Saxena R, Gawrieh S, Quinn A, et al. Primate fetal hepatic responses to maternal obesity: epigenetic signalling pathways and lipid accumulation. 2018;23:5823–37.
- 77. Tsai W-C, Hsu S-D, Hsu C-S, Lai T-C, Chen S-J, Shen R, et al. MicroRNA-122 plays a critical role in liver homeostasis and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Oct 20];122(8):2884–97. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3408747&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- 78. Hsu S-H, Wang B, Kota J, Yu J, Costinean S, Kutay H, et al. Essential metabolic, anti-inflammatory, and anti-tumorigenic functions of miR-122 in liver. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Sep 9];122(8):2871–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3408748&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

- 79. Bouwens L, Bleser P De, Vanderkerken K, Geerts B, Wisse E. Liver Cell Heterogeneity : Functions of Non-Parenchymal Cells. 1992;155–68.
- 80. Duncan AW, Soto-Gutierrez A. Liver repopulation and regeneration: new approaches to old questions. *Curr Opin Organ Transplant*. 2013;18(2):197–202.
- 81. Riehle KJ, Dan YY, Campbell JS, Fausto N. New Concepts in Liver Regeneration. 2012;26(Suppl 1):203–12.
- 82. Fausto N, Laird AD, Webber EM. Role of growth regeneration factors and cytokines in hepatic. 1995;1527–36.
- 83. Jesus R, Waitzberg F. Regeneração hepática : papel dos fatores de crescimento e nutrientes. *Rev Ass Med Bras* 2000; 2000;46(3).
- 84. Michalopoulos GK, DeFrances MC. Liver Regeneration. 1997;(April).
- 85. Mitchell C, Willenbring H. PROTOCOL A reproducible and well-tolerated method for 2 / 3 partial hepatectomy in mice. 2014;3(7):1–5.
- 86. Chen X, Xu C. Proteomic analysis of the regenerating liver following 2 / 3 partial hepatectomy in rats. 2014;1–11.
- 87. Kubes P, Mehal W. Sterile Inflammation in the Liver PAUL. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;143(5):1158–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.09.008>
- 88. Rock KL, Lai J-J, Kono H. Innate and adaptive immune responses to cell death. *Immunol Rev*. 2012;243(1):191–205.
- 89. Zimmermann HW, Trautwein C, Tacke F. Functional role of monocytes and macrophages for the inflammatory response in acute liver injury. 2012;3(October):1–18.
- 90. Lamkanfi M, Dixit VM. Inflammasomes: guardians of cytosolic sanctity. 2009;95–105.
- 91. Trauner M, Halilbasic E. Nuclear Receptors as New Perspective for the Management of Liver Diseases. *YGASt* [Internet]. 2011;140(4):1120–1125.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.044>
- 92. Medzhitov R. Overview Essay Inflammation 2010 : New Adventures of an Old Flame. 2010;771–6.
- 93. Fausto N. Liver regeneration. *J Hepatol*. 2000;32:19–31.
- 94. Kurinna S, Barton MC. Cascades of transcription regulation during liver regeneration. 2012;43(2):189–97.
- 95. Miyaoka Y, Miyajima A. To divide or not to divide: revisiting liver regeneration To divide or not to divide : revisiting liver regeneration. *Cell Div* [Internet]. 2013;8(1):1. Available from: *Cell Division*
- 96. Gupta P, Venugopal SK. Augmenter of Liver Regeneration: A Key Protein in Liver Regeneration and Pathophysiology. *Hepatol Res*. 2018;
- 97. Xu H, Wang H, Zhao N, Zhou F. Lipid deposition in liver cells: The influence of short form augmenter of liver Oil Red O staining. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* [Internet]. 2015;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.07.004>
- 98. Kele PG, Jagt EJ Van Der, Gouw ASH, Lisman T, Porte RJ, Boer MT De. The impact of hepatic steatosis on liver regeneration after partial hepatectomy. 2013;469–75.
- 99. Yamauchi H, Uetsuka K, Okada T, Nakayama H, Doi K. Impaired liver regeneration after partial hepatectomy in db / db mice. *Exp Toxic Pathol* 2003; 2003;281–6.
- 100. Koppe SWP. Obesity and the liver: nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* [Internet]. 2014;(July). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2014.06.008>
- 101. Bernuau J, Rueff B, Benhamou J. Fulminant and Subfulminant Liver Failure : Definitions and Causes. 1986;6(2).
- 102. Meijer VE De, Kalish BT, Puder M, Ijzermans JNM. Systematic review and meta-analysis of steatosis as a risk factor in major hepatic resection. 2010;1331–9.
- 103. Chen X, Zhao Y, Wang F, Bei Y, Xiao J, Yang C. MicroRNAs in Liver Regeneration. *Cell Physiol Biochem* 2015;37615–628. 2015;615–28.
- 104. Lee RC. The *C. elegans* Heterochronic Gene *lin-4* Encodes Small RNAs with Antisense Complementarity to & II-14. 1993;75:843–54.
- 105. Thornton JE, Gregory RI. How does *Lin28* let-7 control development and disease? *Trends Cell Biol* [Internet]. 2012;22(9):474–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2012.06.001>
- 106. Yang Q, Xu E, Dai J, Wu J, Zhang S, Peng B, et al. gastric tumorigenesis by targeting FASLG and BTG2. *Toxicol Lett* [Internet]. 2014;1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.05.005>
- 107. Liu M, Wu H, Liu T, Li Y, Wang F, Wan H, et al. Regulation of the cell cycle gene, BTG2, by miR-21 in

human laryngeal carcinoma. 2009;19(7):828–37.

- 108. Song G, Sharma AD, Roll GR, Ng R, Lee AY, Belloch RH, et al. MicroRNAs Control Hepatocyte Proliferation During Liver Regeneration. *Hepatology*. 2011;51(5):1735–43.
- 109. Chen H, Sun Y, Dong R, Yang S, Pan C, Xiang D. Mir-34a Is Upregulated during Liver Regeneration in Rats and Is Associated with the Suppression of Hepatocyte Proliferation. 2011;6(5):1–7.
- 110. Huang X, Li DG, Wang ZR, Wei HS, Cheng JL, Zhan YT, et al. Expression changes of activin A in the development of hepatic fibrosis. 2001;7(1):37–41.
- 111. Li L, Shen JJ, Bournat JC, Huang L, Chattopadhyay A, Li Z, et al. Activin Signaling: Effects on Body Composition and Mitochondrial Energy Metabolism. 2009;150(August):3521–9.
- 112. Amini N, Margonis GA, Buttner S, Besharati S. Liver regeneration after major liver hepatectomy: Impact of body mass index. *Surgery* [Internet]. 2015;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2016.02.014>
- 113. Truant S, Pruvot F-R. Volumetric Gain of the Liver after Major Hepatectomy in Obese Patients. *Ann Surg*. 2013;258(5).



Editorial Sciens
Septiembre de 2020