

Revisiones

El estrés prenatal como probable factor predisponente de enfermedades en el adulto

Prenatal stress as adult diseases predisposing factor

Dra. Claudia Vélez

Centro de estudios en ginecología y reproducción CEGyR

velez@cegyr.com - Viamonte 1432 (1055) CABA

Resumen

El desarrollo prenatal es una etapa sensible a múltiples influencias, en la que ocurren los cambios más drásticos y significativos, con organogénesis y sistematización de funciones que pueden organizarse en formas diferentes de acuerdo con el ambiente donde se desarrolla el feto. Un estímulo o agresión que ocurra en esta etapa de vulnerabilidad puede provocar cambios a largo plazo o en forma permanente, con efectos para toda la vida del individuo.

Cuando estos cambios o agresiones producen efectos sobre el desarrollo fetal, hablamos de programación.

Es bien sabido y ampliamente estudiado que las carencias nutricionales, el sobrepeso, los trastornos metabólicos u hormonales en la mujer embarazada pueden predeterminar un tipo de metabolismo y también susceptibilidad a enfermedades en el feto. La relación entre desnutrición/sobrepeso materno con un biotipo fetal está ampliamente probada. Los estudios epidemiológicos indican que los resultados adversos del nacimiento, tales como bajo peso al nacer y nacimiento prematuro, se asocian con un número de enfermedades de la edad adulta, incluyendo enfermedad cardiovascular y obesidad.

El reconocimiento del estrés como una de muchas condiciones que promueven el desarrollo de patologías en los adultos lleva a preguntar cuál es el impacto de este mismo estrés en una madre gestante y si *éste* tiene la capacidad de programar un feto en desarrollo, en qué medida podría hacerlo y cuáles serían las consecuencias a largo plazo.

No es sencillo responder a tales interrogantes, considerando que la categorización del estrés resulta sumamente difícil pero se ha postulado que la disfunción psicológica y la tensión sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) son mecanismos de programación que impactan en la salud de los adultos, teniendo en cuenta que los glucocorticoides son hormonas con acción en casi todos los órganos.

En este trabajo se revisa bibliografía actualizada que invita a pensar en un nuevo condicionante para la salud de futuras generaciones.

Palabras clave: estrés, programación, *imprinting*.

Abstract

The prenatal period is a susceptible time to multiple influences with enormous and drastic changes when organs and organ systems can be organized in different ways depending of the fetal developing environment and the stimuli or aggression during a vulnerable developmental period can develop long-lasting or permanent effect.

Nutritional restriction, overweight, metabolic and hormonal diseases in the pregnant woman are well known and plenty investigated as factors of fetal illness. It has long probed the relationship between overweight/malnutrition and the fetal biotype. Epidemiological studies indicate that adverse birth outcomes such as low birth weight and preterm birth are associated with a number of diseases of adulthood including cardiovascular disease and obesity.

Recognition of stress as one of many conditions that promote the development of diseases in adults, raises the question about the impact of this same stress on a pregnant mother and if it have the ability to program a developing fetus. How could it do and what could be the long-term consequences.

It is not easy to answer these questions considering that the categorization of stress is extremely difficult but it has been postulated that psychological dysfunction and stress over the hypothalamic pituitary adrenal axis (HHA) are programming mechanisms that impact on the health of adults considering that glucocorticoids are hormones action in almost all organs.

This paper reviews current literature and invites you to think about a new health conditioner for future generations.

Key words: stress programming imprinting.

Introducción

Sabemos que muchas de las enfermedades están determinadas o condicionadas genéticamente y, si bien su aparición también tiene relación con factores ambientales, el riesgo de contraerlas es heredable.

La asociación entre el aumento de la incidencia de enfermedades vasculares, obesidad, diabetes mellitus, enfermedades neurológicas y el desarrollo fetal en un ambiente adverso comenzó a observarse hace más de treinta años y está demostrado que ese ambiente desfavorable imprime una vulnerabilidad al individuo, que se vuelve susceptible a experimentar diferentes patologías (1).

Siendo el código genético básicamente estable y transmisible casi intacto de generación en generación, despierta curiosidad entender cómo un individuo puede realizar cambios que le permitan sobrevivir a diferentes ambientes, algunos muy hostiles, sabiendo que un cambio sustancial no se logra con rapidez y la adaptación de los seres vivos al medioambiente mediante la modificación de dicho código es un proceso que demanda largo tiempo y varias generaciones.

Si un organismo se ve obligado a desarrollarse en un ambiente desfavorable, necesita ajustarse a éste en forma rápida y eficaz para sobrevivir pero como no tiene posibilidades de cambiar el código genético a voluntad, apela a cambios rápidos y reversibles que se dan a nivel epigenético, y es la epigenética la que regula la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN, lo que facilita la adaptación en forma ágil.

Tenemos así un código estable con la flexibilidad y el dinamismo suficientes que les permiten al individuo sobrevivir a circunstancias adversas y una programación de la expresión de los genes que se adapta a los cambios, con marcas que pueden transmitirse a futuras generaciones.

Cabe aclarar que cuando un individuo se desarrolla en un ámbito hostil, la supervivencia se logra a expensas de alteraciones a nivel metabólico o endocrinológico, lo que conlleva un aumento de riesgos para el futuro.

Si bien estos cambios epigenéticos son reversibles, también pueden quedar grabados y ser transmitidos a generaciones subsiguientes (memoria epigenética), y la transmisión de las modificaciones del epigenoma es postulada como una de las causas más importantes de las enfermedades transgeneracionales programadas (2) y denominada herencia epigenética.

Tal como se enuncia, el estrés es difícil de probar como entidad y más aún si intentamos demostrar su implicancia como causa de cambios epigenéticos y, en consecuencia, de la programación genética que determina adaptaciones metabólicas desfavorables en el desarrollo de un individuo y de su descendencia. Cuidadosos trabajos han puesto en evidencia esta relación.

Ante todo, se demostró que los fenómenos epigenéticos son genuinamente heredables y si se tienen en cuenta los enunciados de Skinner, hacerlo requiere la aparición del fenómeno hasta una tercera generación (3).

La razón por la cual esta evidencia es crucial se grafica en la Figura 1.

El evento adverso (estrés) impacta directamente sobre la madre gestante (G0) y en el feto (G1) tanto en células somáticas como germinales. En G2 persistiría el impacto sobre células somáticas que provienen de células germinales de G1 y recién en G3 la persistencia de los cambios probaría su heredabilidad.

Heredabilidad de los patrones epigenéticos

La programación epigenética es el mayor mecanismo que tienen los individuos de transmitir los efectos de la experiencia a las generaciones subsiguientes; el proceso genera una memoria que informa a la progenie en forma precoz sobre las condiciones medioambientales.

En principio, este mecanismo es beneficioso puesto que, como dijimos, le da flexibilidad al código genético y permite adaptaciones rápidas pero también se transmiten los cambios que, siendo necesarios en una etapa para sobrevivir, se realizan a expensas de comprometer la salud en el futuro (4).

Este mecanismo podría ser la clave para empezar a entender las enfermedades familiares y el efecto acumulativo de la experiencia y la propagación de las enfermedades a través de las generaciones puesto que el concepto de memoria epigenética hace referencia justamente a la transmisión de la información que es estable pero reprogramable de una generación a otra a través de las células germinales.

Los estudios en ratones fueron los pioneros en demostrar cambios en el color del pelaje sin mutaciones del ADN, un fenómeno determinado epigenéticamente,

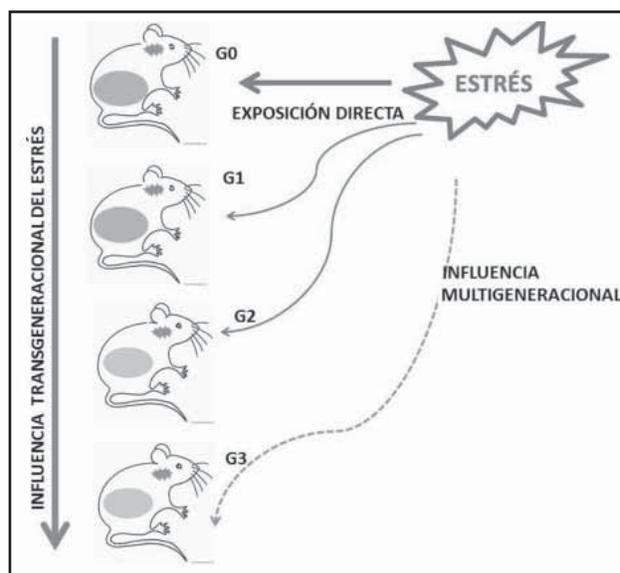


Figura 1

dependiendo de la metilación de un retrotransposón que induce la expresión de un gen que determina el color del pelaje y se acompaña de alteraciones metabólicas y predisposición a tumores. Esta información se transmite a las subsiguientes generaciones pero una vez silenciado el promotor, los ratones nacen manteniendo el color original, las condiciones metabólicas y el riesgo de tumores del ratón salvaje. Esta programación persiste a través de dos mecanismos diferentes. Sea programando las células somáticas directamente o como memoria en las células germinales (5).

La programación de las células somáticas, incluyendo el cerebro, sumada al impacto del medioambiente, determina la organización del cerebro y su individual susceptibilidad a enfermedades neurológicas.

Este mecanismo también incluye las conductas y las modificaciones psicológicas en respuesta al medioambiente. Los cambios conductuales pueden perpetuarse por modificaciones de la cromatina. En un trabajo en ratonas se observó que aquellas que habían recibido un escaso cuidado al nacer exhibían el mismo patrón con sus crías (6).

Las moléculas neurotróficas que son altamente sensibles a las condiciones del ambiente y del estrés son el blanco de la programación epigenética (7). Ese comportamiento está relacionado con la hipermetilación de un gen (BDNF) y su escasa expresión en la corteza prefrontal que también exhiben las crías (8).

Otro mecanismo de herencia es a través de la programación de las células germinales. En este caso, los cambios persisten aunque los individuos no estén directamente expuestos.

Usualmente, la metilación del ADN se borra selectivamente durante la embriogénesis, en la determinación sexual, pero algunas marcas sobreviven este período y persisten durante el desarrollo y la maduración.

Este ADN metilado puede integrar la información que luego se transmitirá a la siguiente generación, por lo que esos genes con fenómenos de metilación por estrés pueden formar parte de la herencia epigenética.

Un ejemplo de programación del eje HHA son los hijos y nietos de sobrevivientes del Holocausto con diagnóstico de estrés postraumático (9).

Este grupo presenta mayor prevalencia de enfermedades psiquiátricas (10), neurosis, personalidad temerosa, agresividad y depresión (11).

En el estudio longitudinal de Essex y cols. (12) se avala la teoría del estrés como causa de modificaciones epigenéticas que inducen cambios a largo plazo.

Este trabajo evidenció que el estrés materno en la infancia y el paterno en el período preescolar son predictivos de diferencias permanentes en los patrones de metilación del ADN y sugiere que la experiencia tem-

prana determina un estado de *imprinting* sobre el epigenoma que podría persistir en la edad adulta (12).

El estrés y la programación fetal

El término estrés se refiere a la perturbación de la homeostasis debida a una experiencia o a un medioambiente adverso que activan el eje HHA asociándose a cambios neuroendocrinos (13).

La primera respuesta al estrés es la secreción de cortisol que, unido a su receptor, llega al núcleo celular y regula la expresión de genes y la síntesis proteica (14) provocando una respuesta compleja desde lo metabólico, endocrino y neurológico.

Estas adaptaciones pueden tener consecuencias a largo plazo y dejar un *imprinting* epigenómico capaz de afectar la salud (15).

El período perinatal es una ventana particularmente sensible a la programación de la fisiología, y la programación fetal es, justamente, la adquisición de estos cambios en el epigenoma durante el desarrollo temprano que dejan una huella con consecuencias tanto físicas como psicológicas.

Aproximadamente el 15% de las gestantes presenta disturbios emocionales y un tercio de ellas son tratadas con psicofármacos recaptadores de serotonina (16) y tanto una como otra situación resultan adversas para el feto y podrían reprogramar su sistema metabólico, neuroendocrino o psicológico promoviendo enfermedades a futuro.

El aumento de los niveles de glucocorticoides en el estrés severo satura la barrera hematoencefálica y modula permanentemente el eje HHA y el comportamiento.

Existen evidencias crecientes que relacionan la ansiedad y la depresión materna con el riesgo en la niñez de trastornos del comportamiento (17).

El mecanismo por el que se produce no se conoce en profundidad pero se han encontrado evidencias de fenómenos de programación y en ratones, la exposición de la madre al estrés se asocia con una respuesta muy pobre al estrés del eje HHA en la infancia temprana e involucra cambios en la metilación del gen del receptor para glucocorticoides del hipocampo (18).

Este fenómeno también fue demostrado recientemente en humanos. En madres con depresión durante el tercer trimestre, aun siendo tratadas correctamente, se encontró un impacto a nivel del eje HHA en lactantes de 3 meses (19).

La exposición prenatal a altos niveles de glucocorticoides y el contacto con una madre estresada en el período posnatal afecta posteriormente la respuesta al estrés y podría aumentar la predisposición a enfermeda-

des en la vida adulta. Las diferencias en la calidad de los cuidados brindados a la madre gestante podría programar la reactividad individual al estrés mediante mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN (18).

Más tarde en la vida, se sospecha que esos cambios contribuyen a la susceptibilidad hacia enfermedades psiquiátricas y neurológicas a través de la regulación de los mecanismos activadores del eje HHA (20).

Más aun, en 2011 se publicó un trabajo en ratones que demuestra que el estrés prenatal causa cambios específicos en la expresión del ARNm que conducen a la desmasculinización del cerebro de los machos (5).

Otro trabajo en ratonas que relaciona los cuidados durante la preñez ha demostrado que las variaciones en el cuidado materno pueden programar diferencias individuales de respuesta al estrés a través de mecanismos epigenéticos, incluyendo la metilación del ADN (21).

Esta diferencia no solo se pone de manifiesto a lo largo de la vida, sino que también puede transmitirse a la siguiente generación (22).

De acuerdo con las investigaciones, la evidencia sugiere que el riesgo cardiovascular se asocia a modificaciones en los marcadores epigenéticos y se ha postulado que la hipermetilación global del ADN y de ARNm-29b induce la regulación de genes que tienen influencia en el riesgo de aterosclerosis (23).

También se ha evidenciado que la respuesta genómica y epigenómica al estrés psicológico involucra la metilación del ADN.

Conclusiones

Hay evidencias que demuestran que en individuos nacidos de madres estresadas aparecen patrones diferentes de comportamiento, de respuesta al estrés, de memoria y de riesgo de enfermedades neurológicas, neurodegenerativas y psicológicas.

También se ha demostrado que los patrones de metilación genética cambian cuando el individuo se desarrolla en un ambiente desfavorable (estresante).

Si ese ambiente persiste luego del nacimiento, hay mayor riesgo de padecer enfermedades, como un efecto acumulativo y potenciador y si bien los fenómenos epigenéticos son reversibles, se ha demostrado que esta programación puede transmitirse a las siguientes generaciones perpetuando la vulnerabilidad.

Si sólo tenemos en cuenta la programación fetal, se puede suponer que un individuo tiene un destino predeterminado pero no debemos olvidar que además de la programación existe un efecto acumulado de estímulos que pueden modificar ese destino mejorando o empeorándolo.

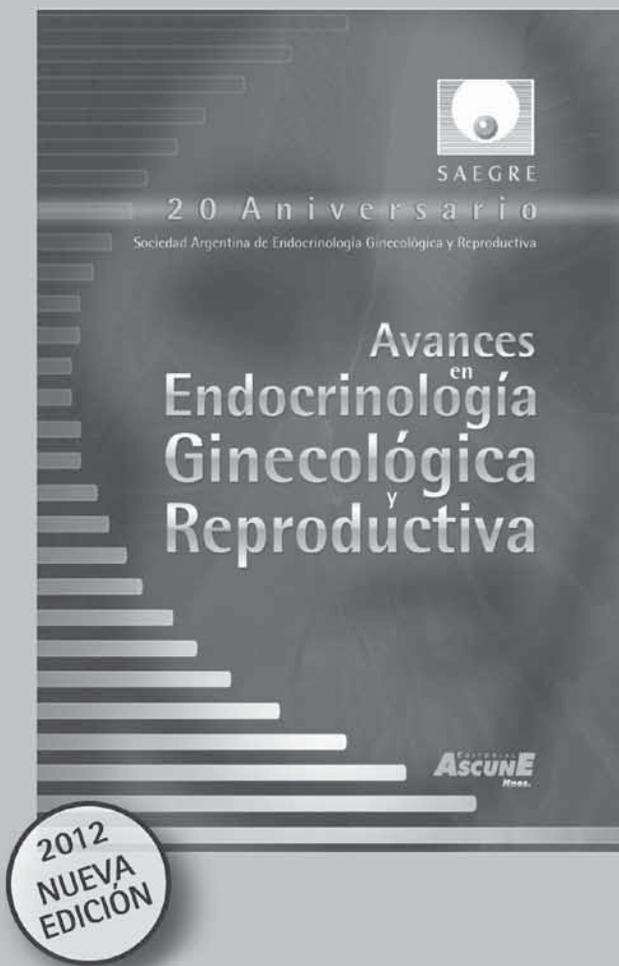
La información acerca de la herencia epigenética en mamíferos es aún escasa y limitada pero los

trabajos realizados y los resultados obtenidos pueden ser motivadores de nuevos estudios que dilucidan estos impresionantes mecanismos de programación ya que el potencial de trabajo y mejoría para las futuras generaciones sería de enorme beneficio.

Referencias

1. Singhal JJ. Does early growth affect long-term risk factors for cardiovascular disease? Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. 2010;65:55-64.
2. Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk. *Bioessays*. 2007;29:145-154.
3. Skinner MK. What is an epigenetic transgenerational phenotype? F3 or F2. *Reprod Toxicol*. 2008;25:2-6.
4. Migicovsky Z, Kovalchuk I. Epigenetic memory in mammals. *Front Genet*. 2011;2:28. doi:10.3389/fgene.00028.
5. Morgan CP, Bale TL. Early prenatal stress epigenetically programs dysmasculinization in second-generation offspring via the paternal lineage. *J Neurosci*. 2011;31:11748-11755.
6. Cameron NM. Maternal programming of reproductive function and behavior in the female rat. *Front Evol Neurosci*. 2011;3:10. doi:10.3389/fnevo.00010.
7. Kobil T, Liu QR, Gandhi K, Mughal M, Shaham Y, van Praag H. Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learn Mem*. 2011;18:605-609.
8. Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry*. 2009; 65:760-769.
9. Yehuda R, Teicher MH, Seckl JR, Grossman RA, Morris A, Bierer LM. Parental post traumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64:1040-1048.
10. Sigal JJ, DiNicola VF, Buonvino M. Grandchildren of survivors: can negative effects of prolonged exposure to excessive stress be observed two generations later? *Can J Psychiatry*. 1998;33:207-212.
11. Scharf M. Long-term effects of trauma: psychosocial functioning of the second and third generation of Holocaust survivors. *Dev Psychopathol*. 2007;19:603-622.
12. Essex MJ, Shirtcliff EA, Burk LR, Ruttle PL, Klein MH, Slattery MJ, Kalin NH, Armstrong. Influence of early life stress on later hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and its covariation with mental health symptoms: a study of the allostatic process from childhood into adolescence. *J M Dev Psychopathol*. 2011 Nov;23(4):1039-58. doi: 10.1017/S0954579411000484.
13. Seckl JR. Glucocorticoids, developmental "programming" and the risk of affective dysfunction. *Prog Brain Res*. 2008;167:17-34.
14. Zucchi FCR, Matthies NF, Badr N, Metz GA. Stress-induced glucocorticoid receptor activation determines functional recovery following ischemic stroke. *Exp Transl Stroke Med*. 2010;2:18.
15. Babenko O, Golubov A, Ilnytsky Y, Kovalchuk I, Metz

- GA. Genomic and epigenomic responses to chronic stress involve miRNA-mediated programming. PLoS ONE. 2012; 7:e29441. doi: 10.1371/journal.pone.0029441.
16. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:898-906.
 17. O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Br J Psychiatry. 2002;180:502-508.
 18. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, et al. Epigenetic programming by maternal behavior. Nat Neurosci. 2004;7:847-854.
 19. Oberlander T, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, et al. Prenatal exposure to maternal depression and methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in newborns. Epigenetics. 2008;3:97-106.
 20. Sterrenburg L, Gaszner B, Boerrigter J, Santbergen L, Bramini M, Elliott E, Chen A, Peeters BW, Roubos EW, Kozicz T. Chronic stress induces sex-specific alterations in methylation and expression of corticotropin-releasing factor gene in the rat. PLoS ONE. 2011;6:e28128. doi:10.1371/journal.pone.0028128
 21. Champagne FA, Francis DD, Mar A, Meaney MJ. Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development. Physiol Behav. 2003;79:359-371.
 22. Caldji C, Diorio J, Meaney MJ. Variations in maternal care alter GABA(A)receptor subunit expression in brain regions associated with fear. Neuropsychopharmacology. 2003;28:1950-1959.
 23. Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, Axelsson J, Suliman M, Lindholm B, Heimbürger O, Barany P, Alvestrand A, Nordfors L, Qureshi AR, Ekström TJ, Schalling M. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation— a novel risk factor for cardiovascular disease? J Intern Med. 2007;261:488-499.



SAEGRE || Nueva Edición Actualizada

La publicación de la segunda edición refleja claramente la evolución del texto, donde experimentados autores –muchos de ellos nuevos en los capítulos pero internacionalmente reconocidos–, han desarrollado los importantes adelantos en las ciencias reproductivas y su impacto en la práctica clínica. A pesar de la complejidad de los procesos involucrados, los autores han procurado abordar los temas manteniendo el ordenamiento lógico de la fisiología. Los capítulos del libro no descuidan el papel del laboratorio y los avances tecnológicos disponibles que han permitido profundizar los conocimientos sobre la salud, disfunción y enfermedad del sistema reproductivo.

Precio lanzamiento || \$ 520

Gastos de envío por
Encomienda Correo Argentino Certificada \$ 40

1168 páginas || 20 x 28 cm || Tapa dura

EDITORIAL ASCUNE HNOS.

VENTA TELEFÓNICA CON TARJETA DE CRÉDITO, CHEQUE, TRANSFERENCIA BANCARIA O GIRO POSTAL A NOMBRE DE HERNÁN DIEGO ASCUNE

Bulnes 1985, 2º 5 (1425), Buenos Aires, Argentina, Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601
E-mail: info@editorialascune.com www.editorialascune.com

EDITORIAL
ASCUNE
Hnos.