



# DOHaD

## Plasticidad Cerebral

Hugo A. Arroyo

Consultor Hospital de Pediatría Prof. Dr.  
Juan P Garrahan



# Recorrido

- Barker, DOHaD y la Neuropediatría
- Cambios conceptuales
- Hipótesis DOHaD
- a) Peso al nacer y habilidades cognitivas y mentales
- b) salud mental materna sobre el desarrollo cerebral
- Probables mecanismos involucrados
- Plasticidad



# ‘Hipótesis de Barker’

«Una nutrición prenatal deficiente temprana aumenta los efectos nocivos de una dieta rica en la edad adulta, lo que resulta en un aumento del riesgo de varias enfermedades no transmisibles»



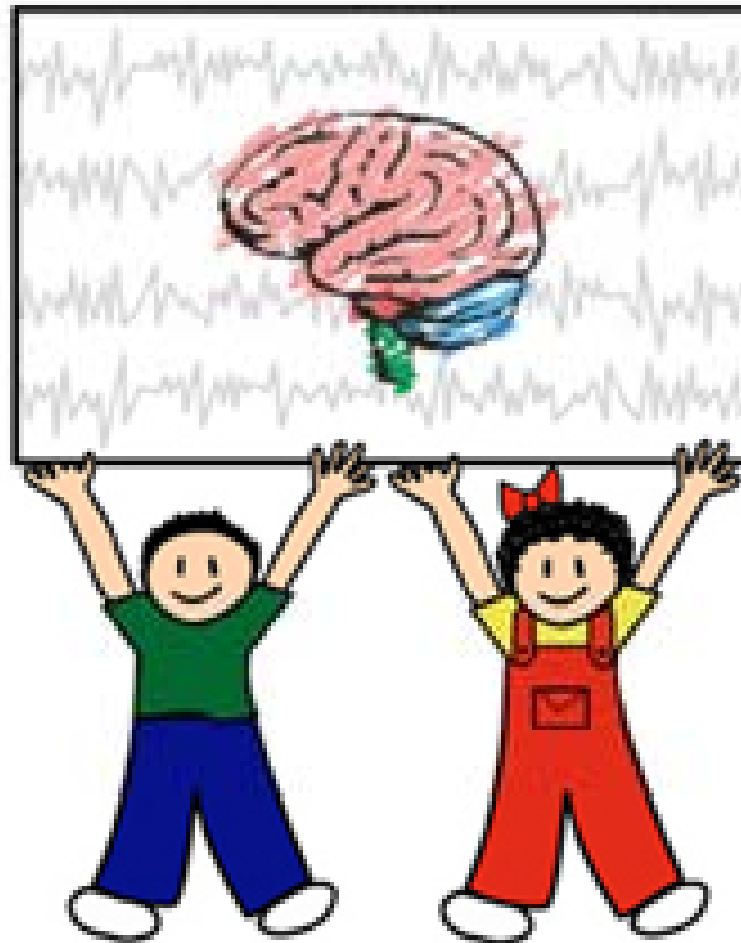
Barker DJ, Osmond C. 1986

# Hipótesis DOHaD

«La calidad del **desarrollo fetal** da forma a las diferencias individuales en el riesgo de **enfermedades crónicas** durante la vida»



¿Qué hace acá un Neuropediatra?



# Cambios Conceptuales

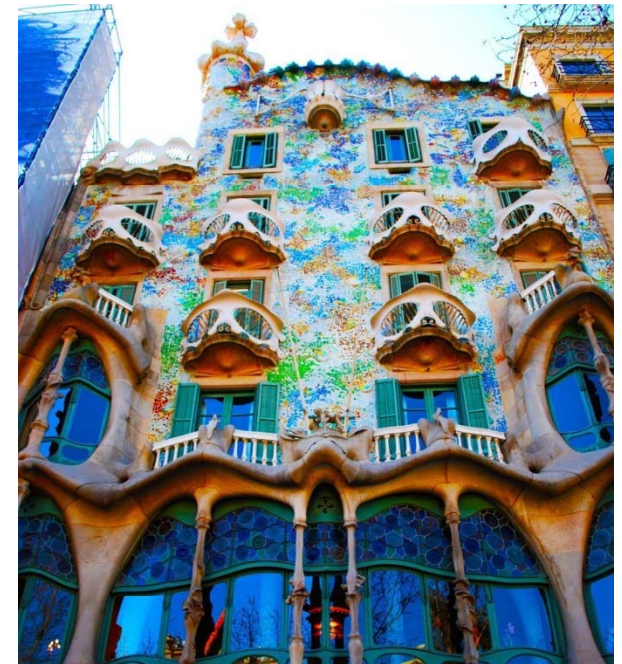
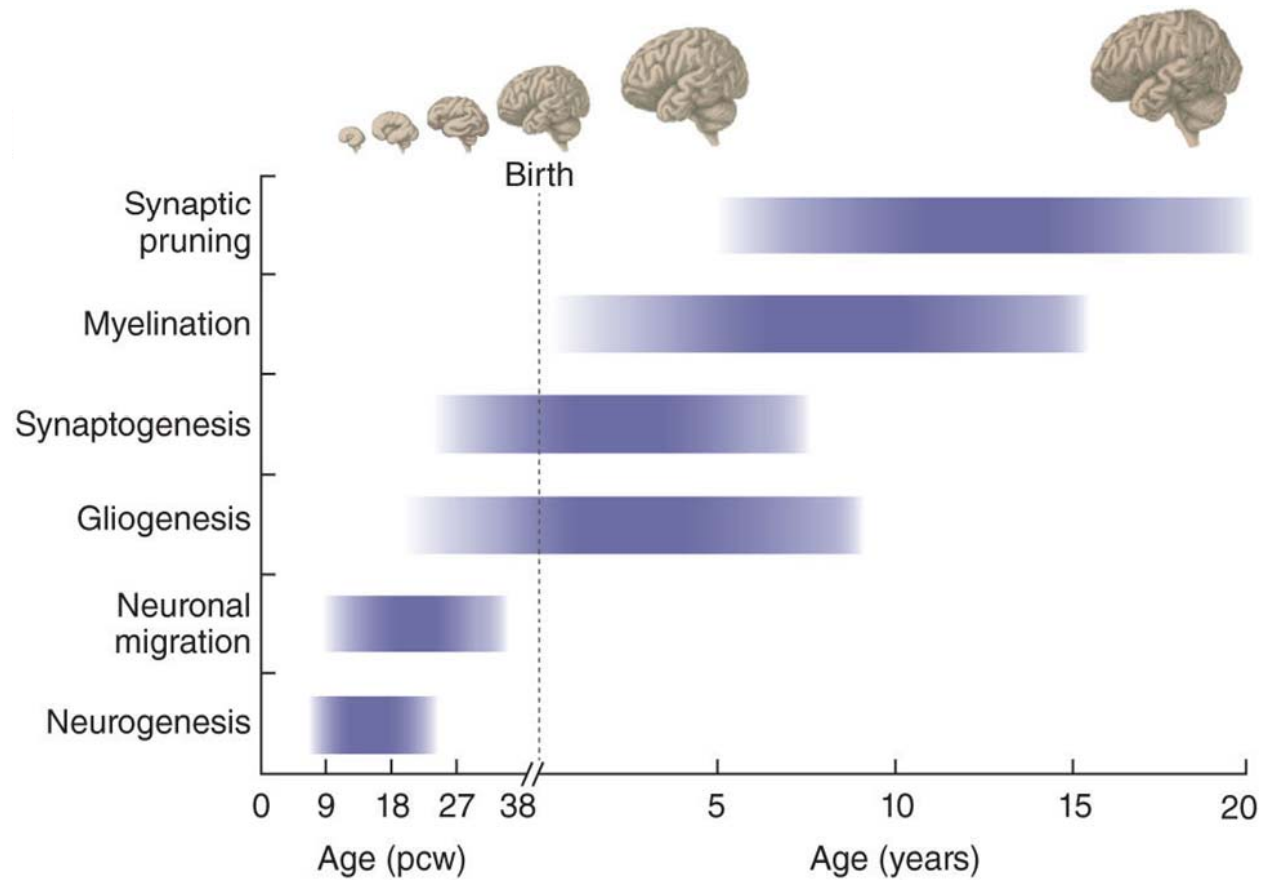
- **Período:** gametogénesis hasta la adolescencia
- **Factores causales:** factores **ambientales externos e internos:** el entorno físico, químico y biológico - fármacos y productos químicos como contaminantes y medicamentos, luz y otras ondas electromagnéticas, sonidos, microbiota en el intestino-. Estrés mental y físico
- **Repercusión** ( de que se mueren o enferman los adultos) sistemas metabólicos, endocrinos, respiratorios, renales, **nerviosos, mentales,** etc.

Suzuki K. 2017)

## ¿Pregunta?

- Si la nutrición intraútero afecta el sistema cardiovascular ¿qué pasa con otros órganos como ser el SN?.
- El SN tiene una extensa ontogenia más allá del periodo prenatal. Periodos críticos períodos sensibles pre y postnatales.
- Prolongada plasticidad: **diversos factores - estrés- también pueden generar cambios (+/-) conductuales y cognitivos**

# Ventanas de plasticidad-Períodos Críticos

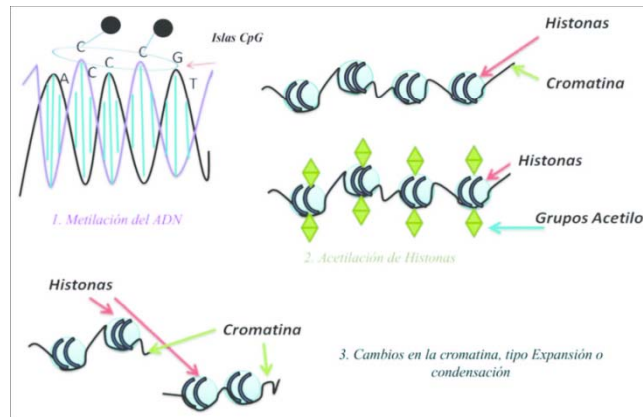
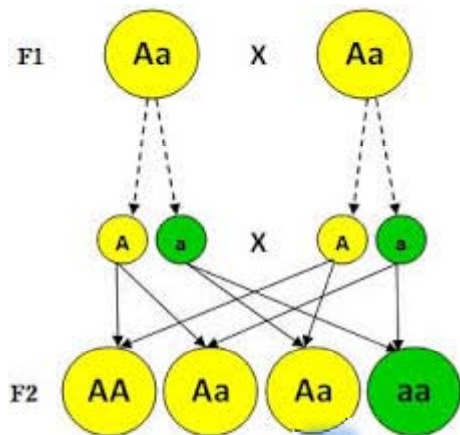




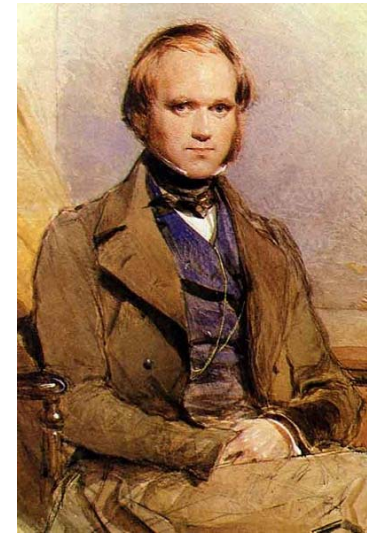
# La Teoría del Gen y del Medio Ambiente



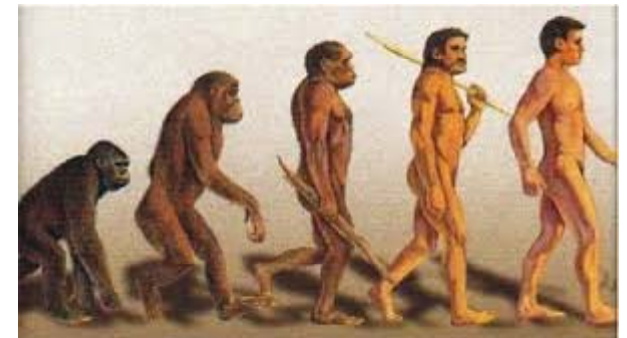
Gregorio Mendel



Epigenética



Carlos Darwin





# Crecimiento Intraútero y Desarrollo Psicomental

# Estudios Epidemiológicos

- **The Helsinki Birth Cohort Study (HBCS)** 1934–44  
Cohorte con datos sobre el crecimiento de la vida prenatal a la adolescencia y la edad adulta.
- **AYLS (85-86)** (1,056 niños) crecimiento pre y posnatal y los resultados cognitivos a los meses 2, 5 y 56 meses de edad
- **GLAKU** niños sanos nacidos en 1998 y que se han seguido en las edades de 6 meses, 5 años y 8 años.

# Desarrollo Cognitivo

Bajo peso, una longitud más corta y menor perímetro cefálico al nacer están linealmente asociados con el **razonamiento general** y **competencia verbal, comprensión del lenguaje, integración viso-motora** en niños en la edad de 56 meses. (AYLS)

A los 20 años el peso al nacer linealmente asociados con **integración visomotora** y **habilidades en aritmética** (HBCS)



# Temperamento

- Niños BPAG comparados con AGA fueron percibidos a los 5 años por sus padres biológicos como más **temerosos**, con **tendencia a enojarse y tristes**

Pesonen, et al , 2006

Schlotz W,et al 2009

- Los efectos en el temperamento no son meramente restringidos al período de la primera infancia, pueden extenderse a lo largo de la vida.

(Lahti, et al., 2008)

# Personalidad en Adultos

- Los delgados al nacer que ganaron peso más lento desde el nacimiento a los 6 meses y seguían siendo más delgados durante todo el período de la infancia a los 63 años **presentaban niveles más altos de hostilidad ( cínicos, paranoicos)**

(Räikkönen et al 2008)

# TDA/H

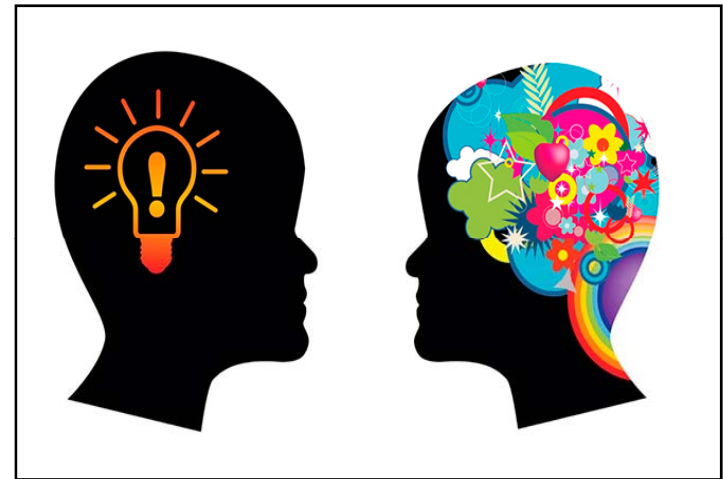
Los síntomas conductuales del TDAH y en particular los síntomas de hiperactividad/impulsividad, son significativamente más característicos de **los niños nacidos con un menor índice ponderal** y una menor circunferencia craneana

(Lahti et al , 2006).

El riesgo para el TDAH se incrementa significativamente entre los niños cuyo peso al nacer fue < 2,5 kg y como la disfunción metabólica, aumenta el riesgo para el TDAH con macrosomía

Banerjee TD, et al 2007

# Conclusión I



La hipótesis de DOHaD coincide con los orígenes tempranos -por efecto de la nutrición- del desarrollo cognitivo psicológico y de la salud mental



# La salud mental materna y su influencia sobre desarrollo cerebral

# Influencia del Estado de Ánimo Materno y Psicopatología

- Síntomas maternos prenatales de **ansiedad o depresión** se asocian con un temperamento infantil difícil/reactivo

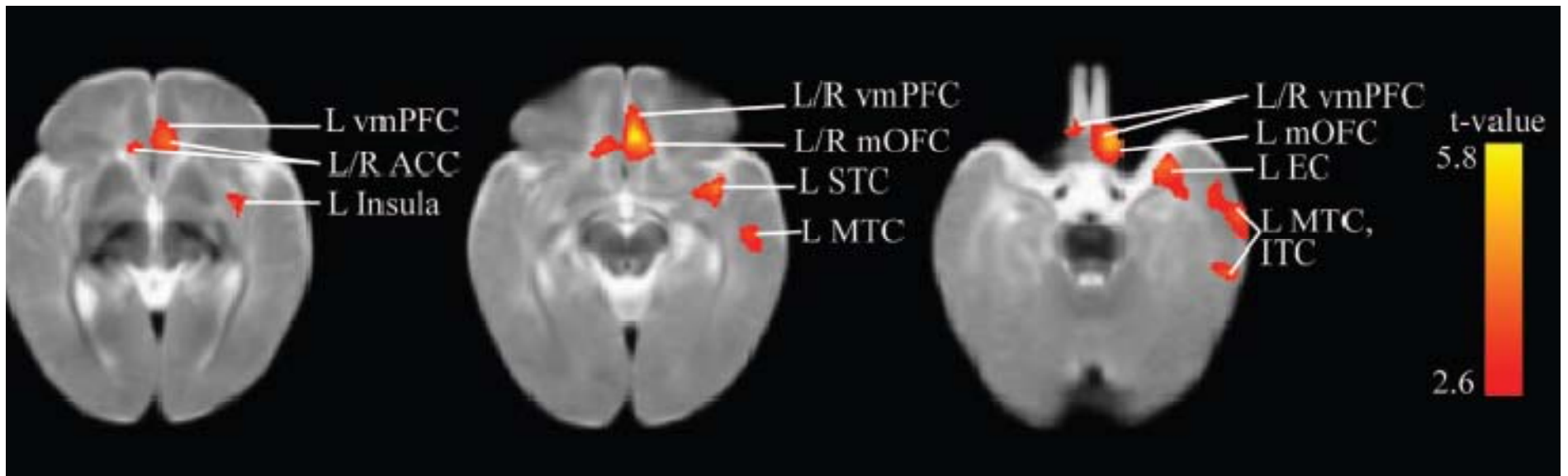
O'Donnell KJ et al 2014; 3

- Estudios de los niños cuyas madres fueron expuestas a **formas extremas de estrés prenatal** revelan el impacto a nivel cognitivo y socioemocional

Glover V. 2014; 5

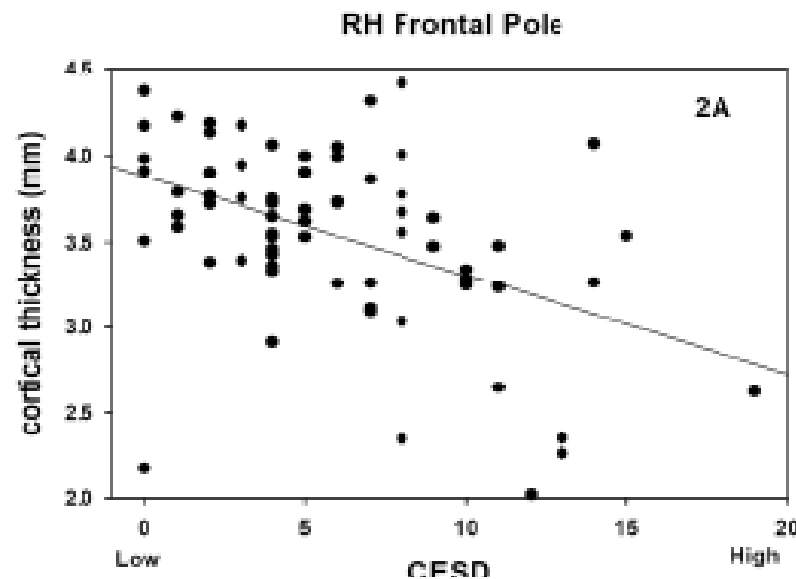
# Efecto sobre la Estructura Cerebral del Niño de Madres con Depresión

- Mayor conectividad de la amígdala con la corteza temporal e ínsula, corteza prefrontal y orbitofrontal consistente con el patrón que se ve en depresión



# Efecto sobre la Estructura Cerebral del Niño de Madres con Depresión

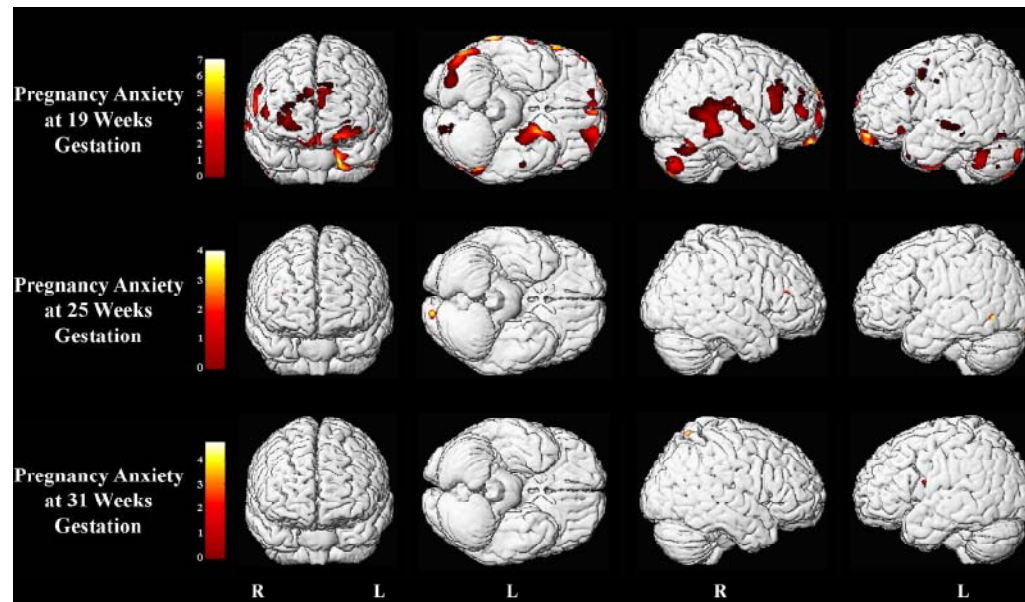
- Adelgazamiento cortical, principalmente en los lóbulos frontales derecho
- Adelgazamiento de la cortical es un endofenotipo propuesto para depresión





# Efecto sobre la Estructura Cerebral del Niño de Madres con Ansiedad

Reducción del volumen de sustancia gris en la corteza prefrontal, el lóbulo temporal medial, la corteza temporal lateral y la circunvolución del cerebro postcentral, así como el cerebelo, circunvolución occipital media



## Conclusión II

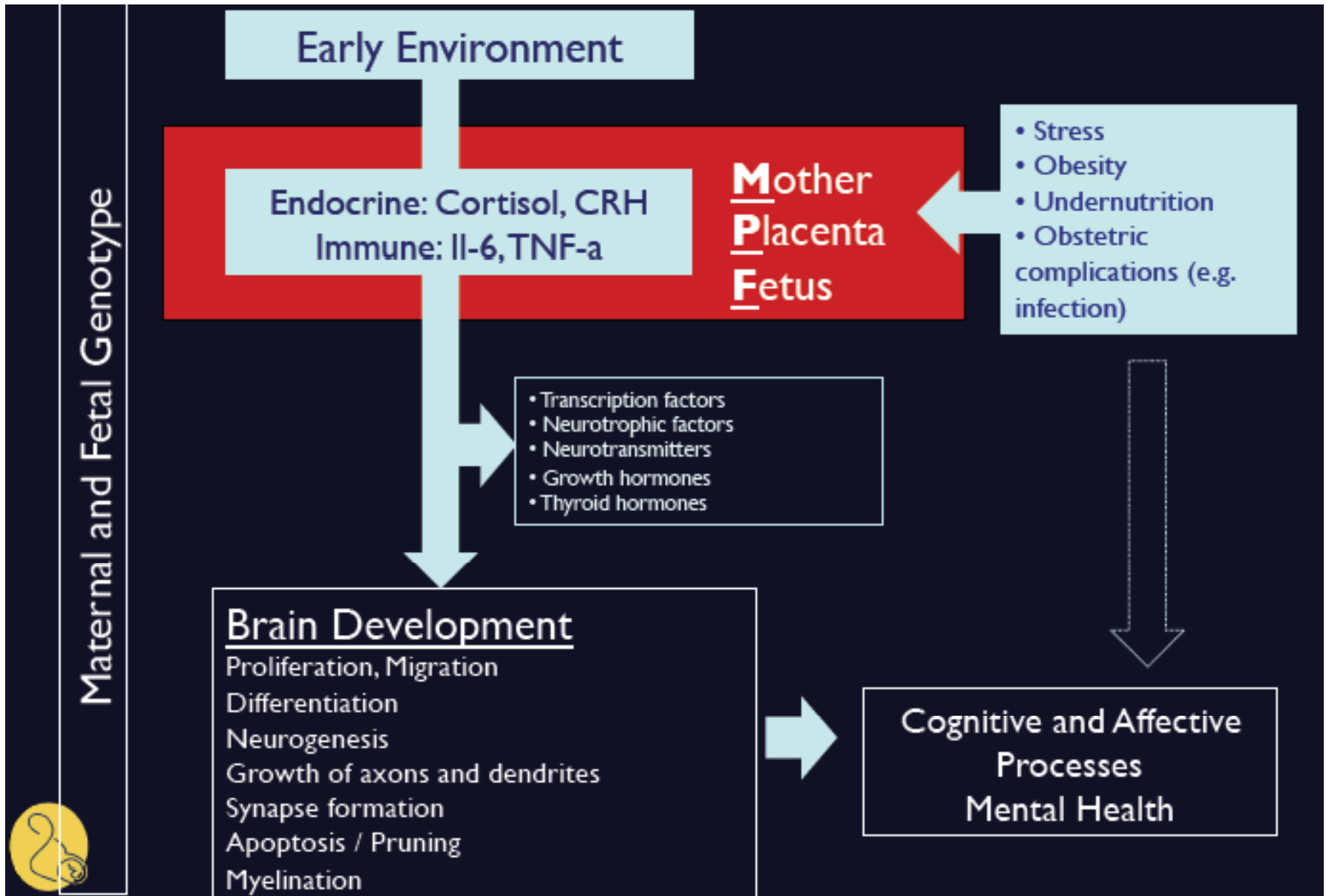
- Origen temprano de algunas conductas y de endofenotipos ( cambios estructurales, bioquímicos etc ) asociados con enfermedades mentales

# Programación cerebral

Genes x Medio ambiente temprano

Nutrición

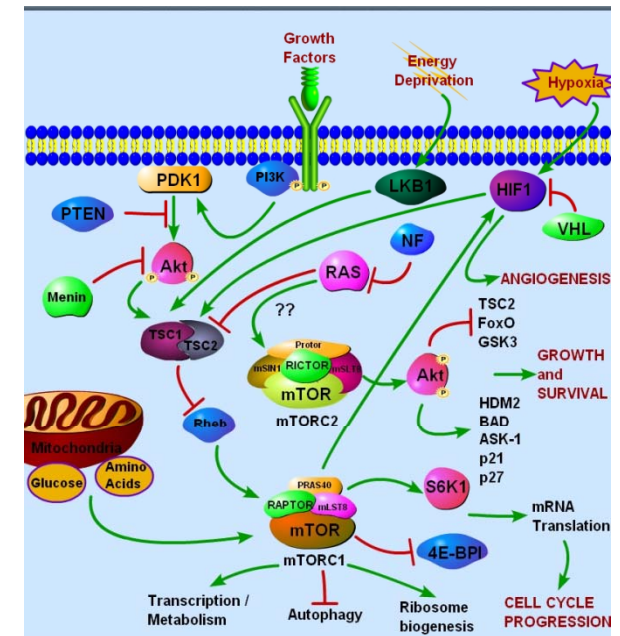
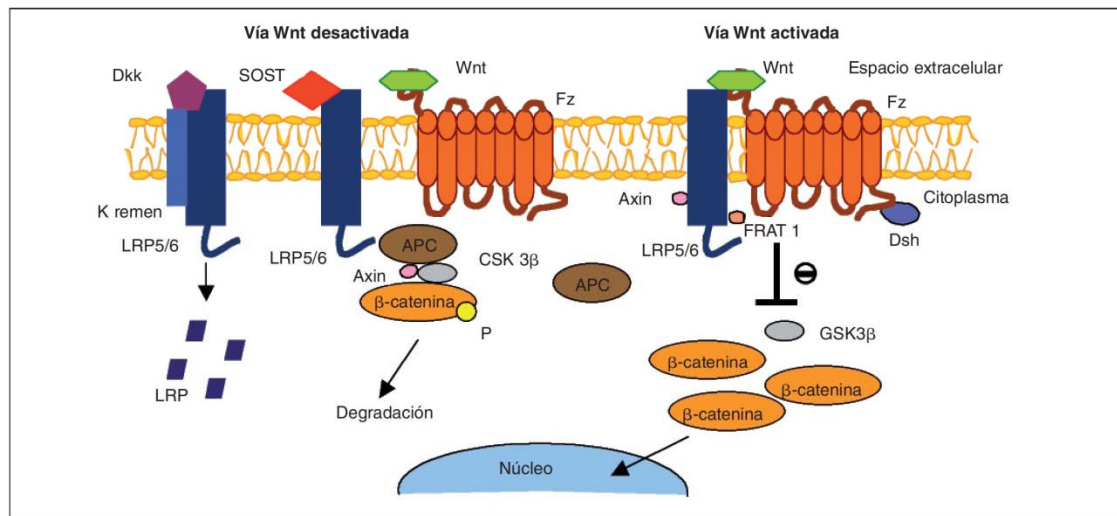
Estrés





# Claves de señalización

- Señalización promovida por TOR
- Señal de WNT
- Señal de Proteína Sonic Hedgehog
- Señal de Reelina



# Plasticidad Cerebral

“Plaiistikos”, significa “formar”.

- **Plasticidad del desarrollo**

Un genotipo puede dar lugar a una gama de diferentes estados fisiológicos o morfológicos en respuesta a diferentes condiciones ambientales durante el desarrollo

- **Plasticidad adaptativa** **recuperar**

La restitución y reorganización de funciones perdidas o alteradas por un insulto

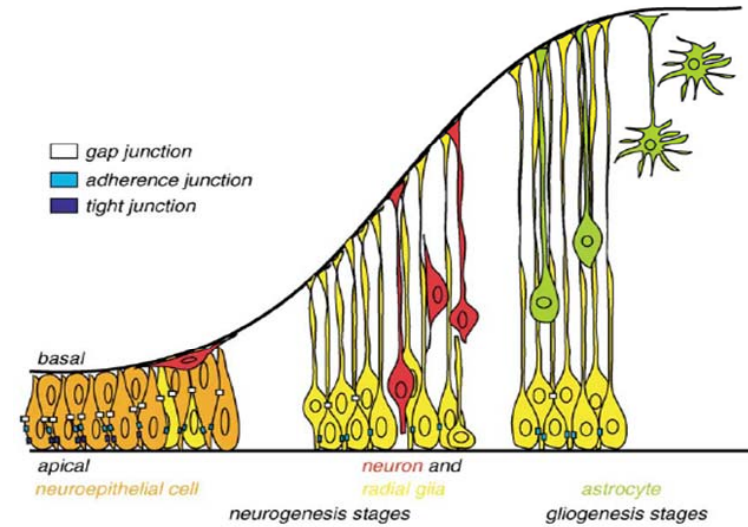
- **Plasticidad excesiva**

Edad

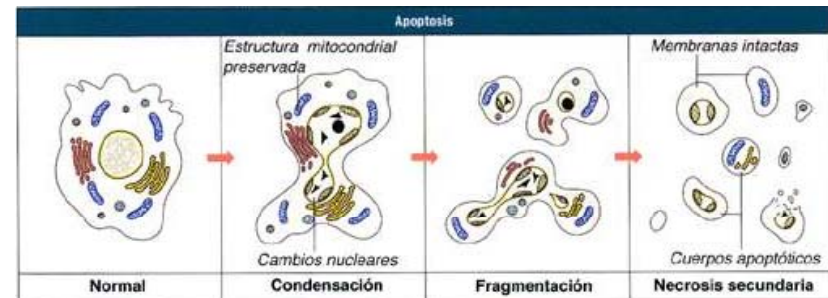


# Mecanismos de Plasticidad

- Neurogénesis

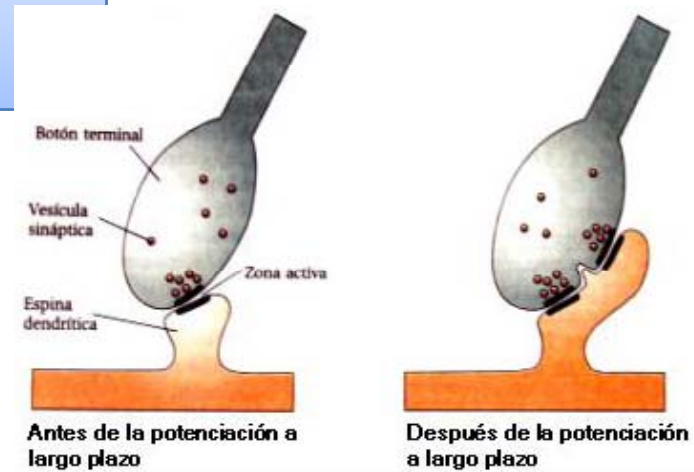


- Muerte celular programada

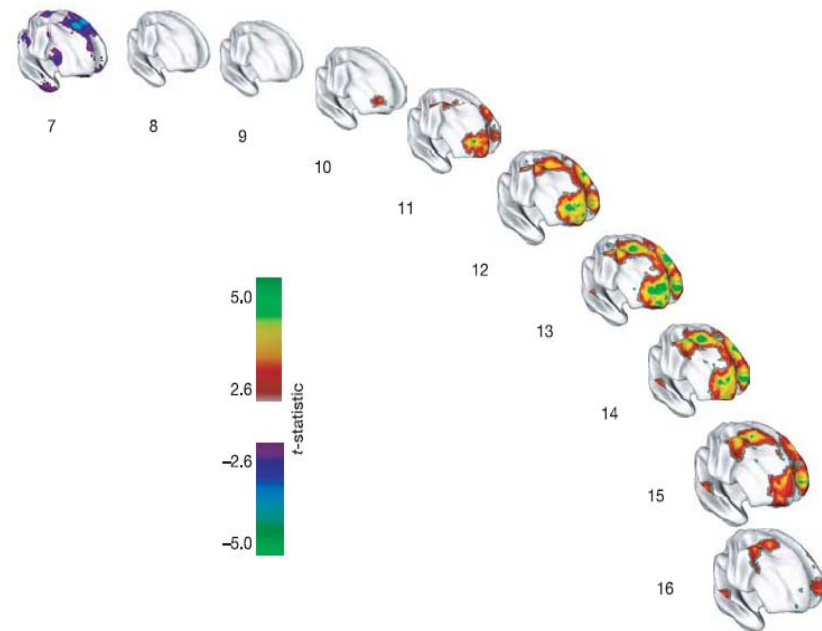


# Mecanismos de Plasticidad

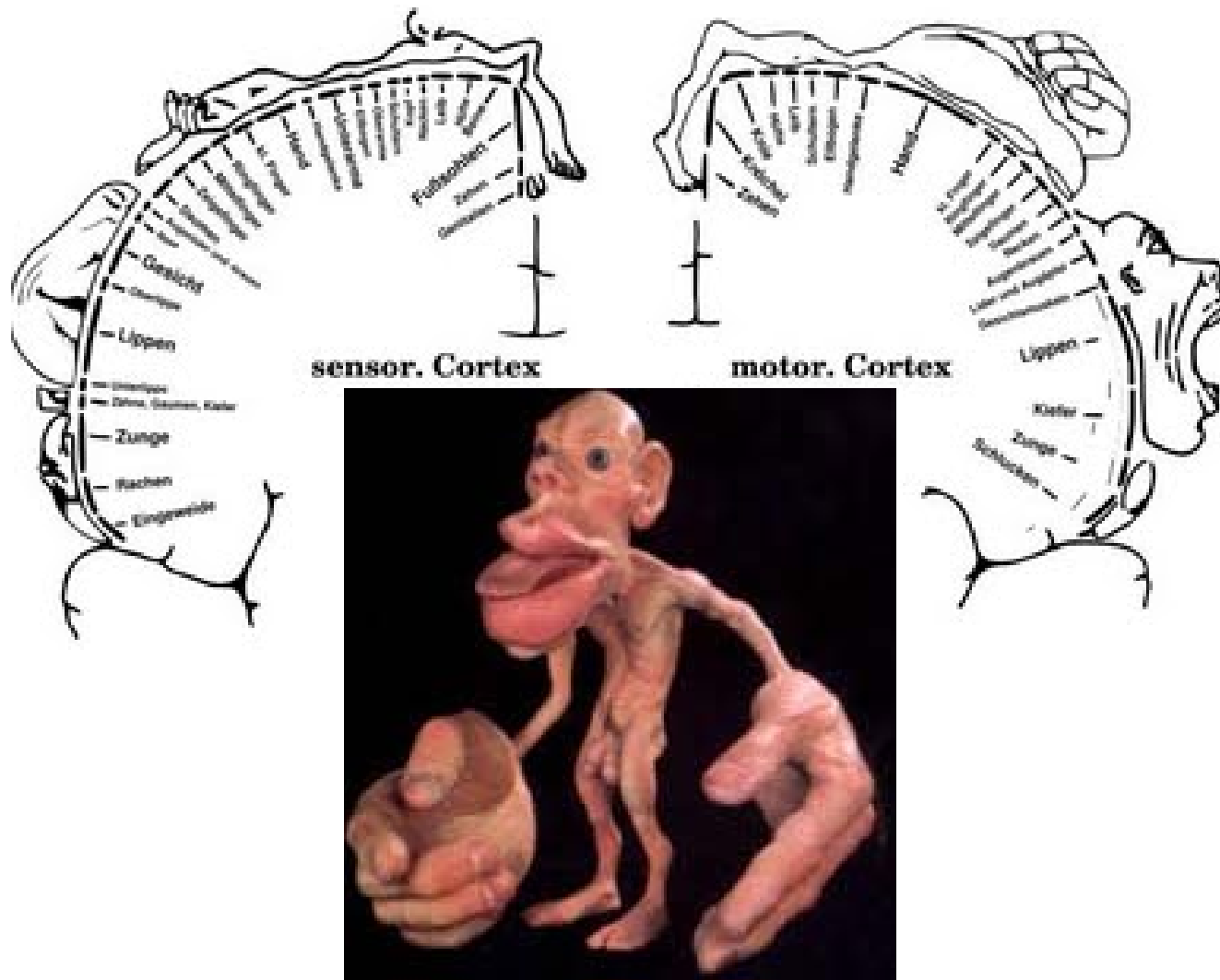
- Sinaptogénesis



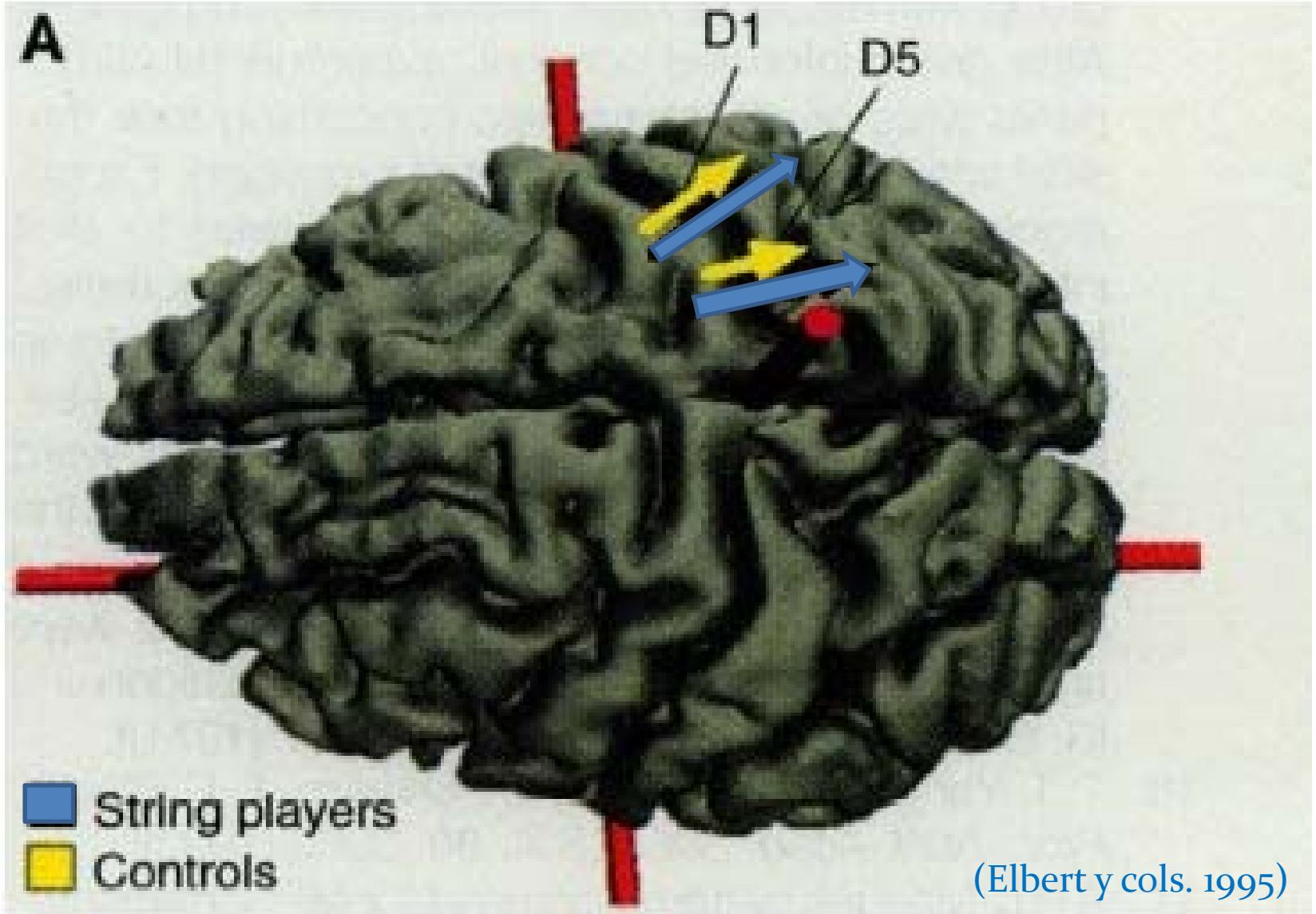
- Poda dendrítica



# Representación cortical de las zonas sensitivas y áreas motoras

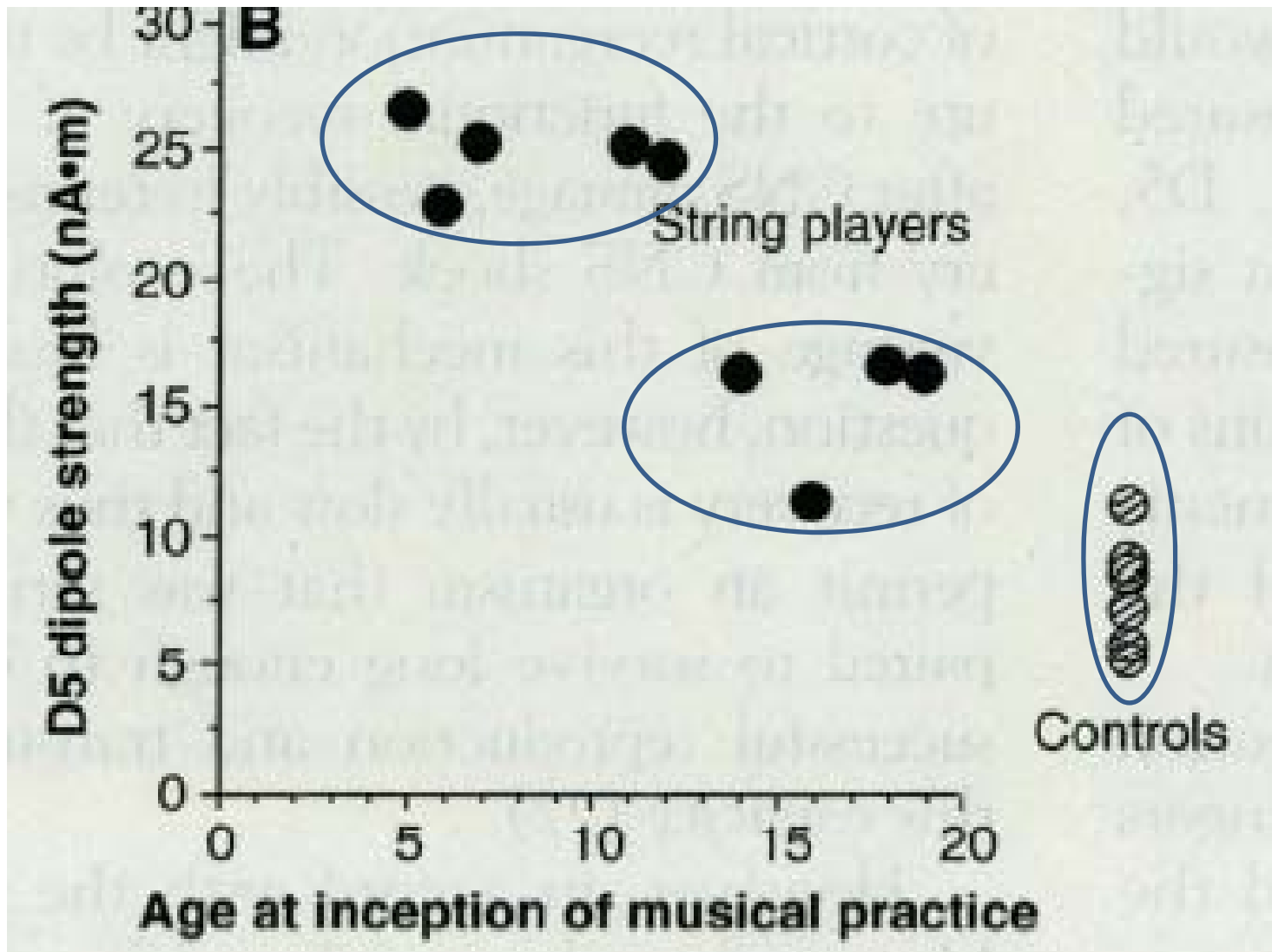




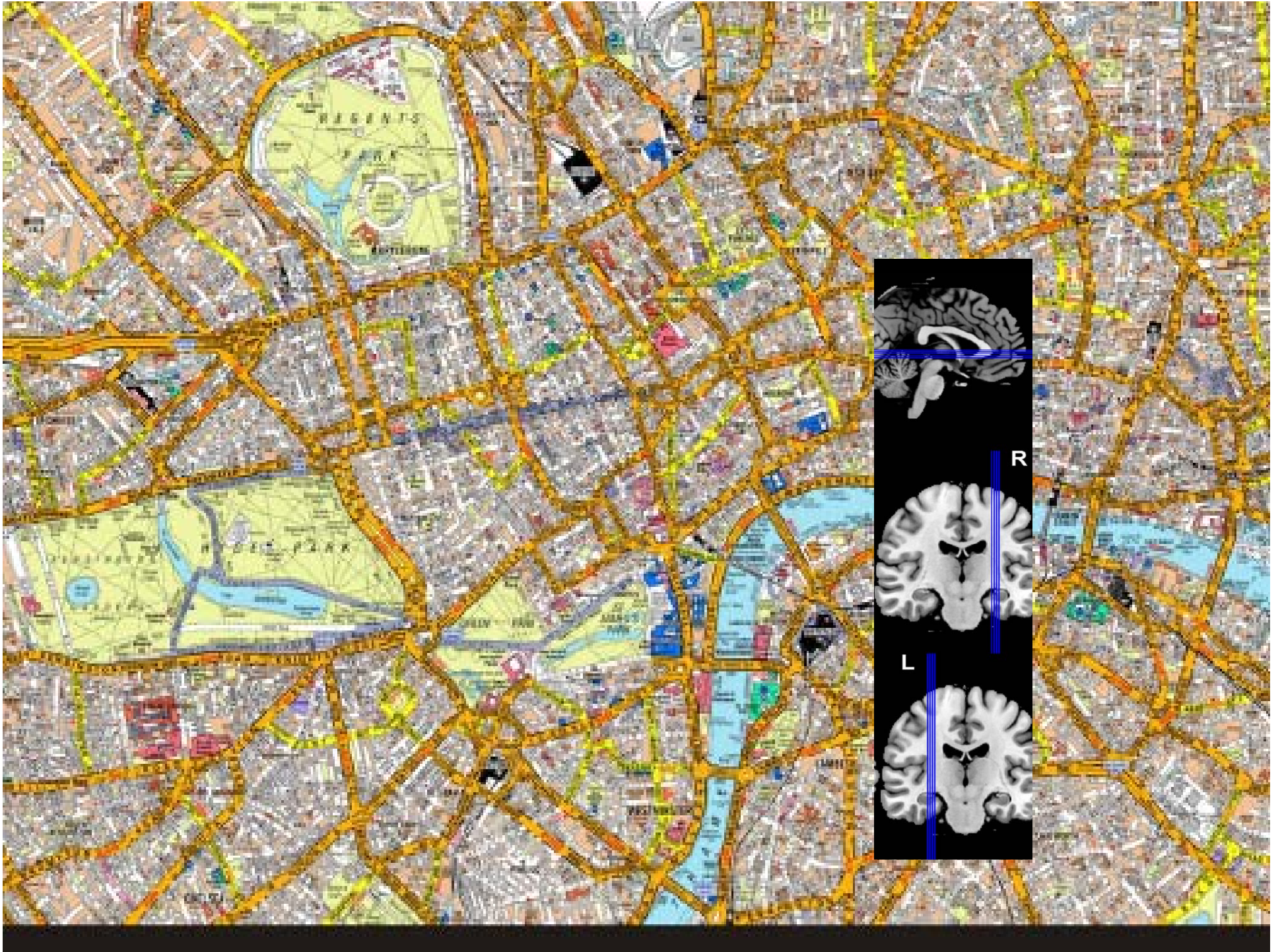




## Amplitud Dipolo vs. Edad

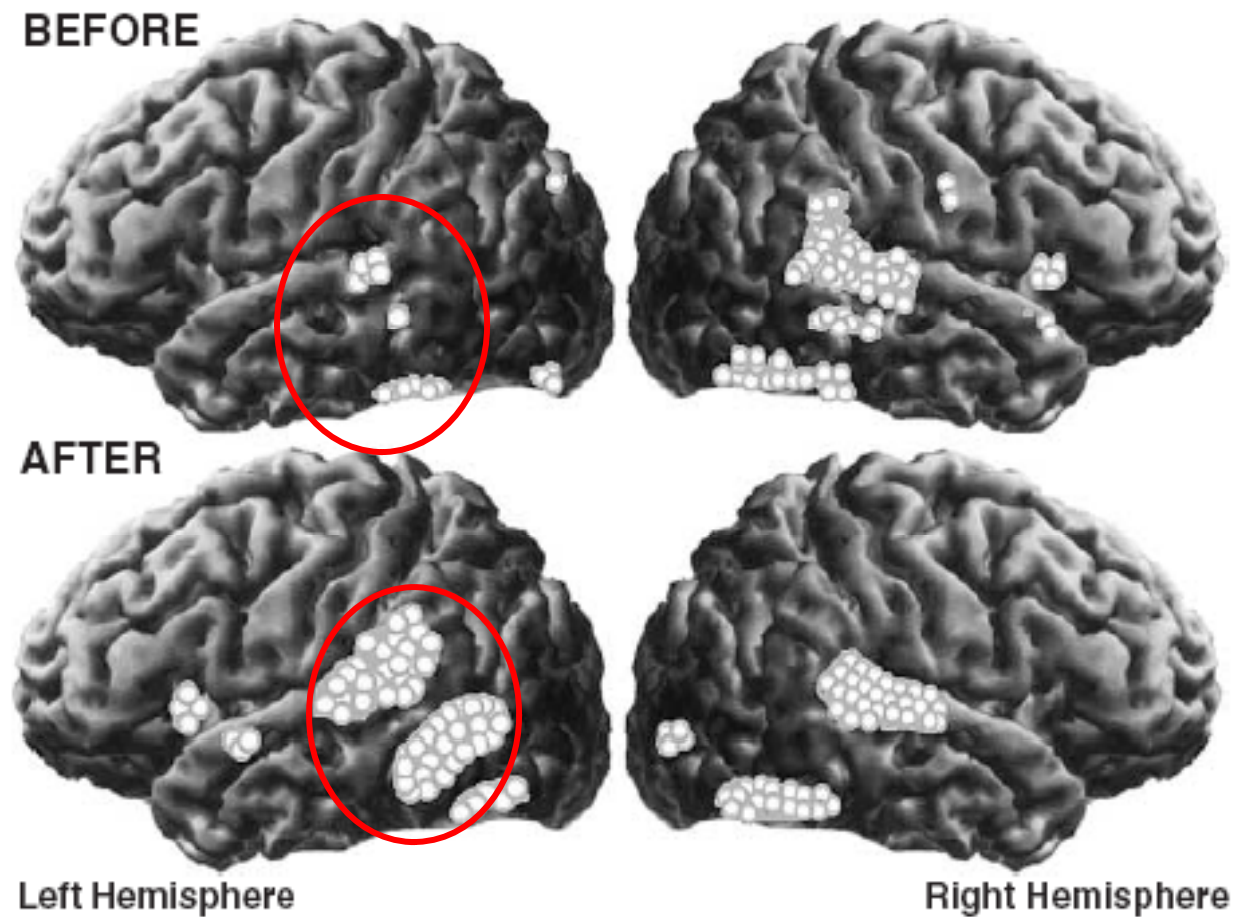


- Aunque estos procesos están favorecidos en el niño la posibilidad de aprender, recordar – olvidar y pensar creativamente persiste en los adultos.



# Paciente con Dislexia

Reeducación ayuda...



Gracias

# Diapos de Baker

# Plasticidad asociada al ambiente

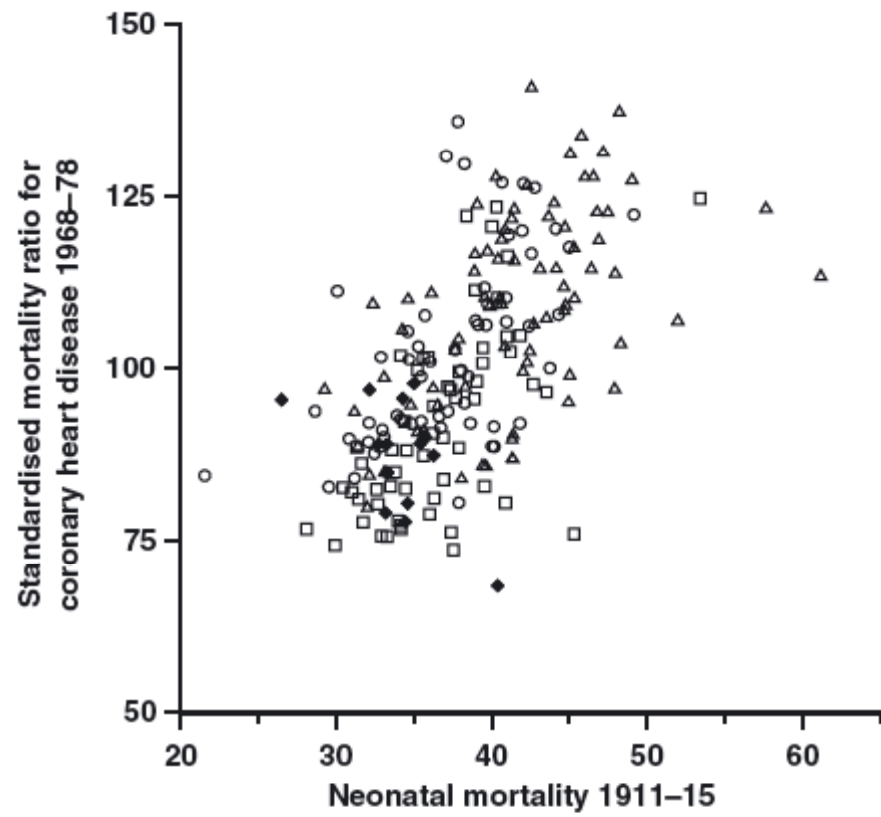
- Todos los seres humanos tienen números similares de las glándulas sudoríparas al nacer pero ninguno de ellos funciona.
- En los 3 primeros años después del nacimiento una parte de las glándulas se convierten en funcionales, dependiendo de la temperatura a que está expuesto el niño. Condiciones más cálidas, mas glándulas sudoríparas funcionantes
- Después de tres años el proceso es completo y el número de glándulas sudoríparas es fijo.



# Plasticidad del desarrollo

- Esta breve descripción encapsula la esencia de la plasticidad del desarrollo: un período crítico cuando un sistema es plástico y sensible con el medio ambiente, seguida por la pérdida de plasticidad y una capacidad funcional fija. Para la mayoría de los órganos y sistemas el período crítico se produce en el útero. Hay buenas razones por qué puede ser ventajoso en términos evolutivos para el cuerpo mantenerse plástico durante el desarrollo. Permite la producción de fenotipos que mejor se adaptan a su entorno que sería posible si se produce el mismo fenotipo en todos los ambientes.
- Plasticidad del desarrollo se define como el fenómeno por el cual un genotipo puede dar lugar a una gama de diferentes estados fisiológicos o morfológicos en respuesta a diferentes condiciones ambientales durante el desarrollo [25].

West-Eberhard MJ. Phenotype plasticity and the origins of diversity. *Annu Rev Ecol Syst* 1989; 20: 249.



- A paradigm shift is underway in how the scientific world perceives the early origins of many of the chronic diseases of adult life.
- Un cambio de paradigma está en cómo el mundo científico percibe los orígenes de muchas de las enfermedades crónicas de la vida adulta.

- In a seminal series of studies, Baker and his colleagues showed that low birth weight is associated with increased rates of Type II diabetes, heart disease and many other components of metabolic syndrome in adult life. These findings led to the concept of the ‘fetal origins of adult disease’.
- En una serie seminal de estudios, Baker y sus colegas demostraron que bajo peso al nacer se asocia con mayores tasas de diabetes tipo II, enfermedades del corazón y muchos otros componentes del síndrome metabólico en la vida adulta. Estos resultados llevaron al concepto de los orígenes fetales de la enfermedad del adulto.

- the initial emphasis on birth weight has now given way to a broader appreciation that many features during development lead to our subsequent health or illness, and that abnormalities in birth weight are not involved.
- **el énfasis inicial en el peso al nacer ahora ha dado paso a un reconocimiento más amplio que muchas características durante el desarrollo conducen a nuestra posterior salud o enfermedad, y anomalías en el peso al nacer no involucrados.**

Fetal Origins of Mental Health: The  
Developmental  
Origins of Health and Disease  
Hypothesis

Kieran J. O'Donnell, Ph.D., Michael J.  
Meaney, Ph.D.

# Origen Fetal y TDAH

- Fetal Growth and Psychopathology
- Crecimiento fetal, medido de peso corregida para la edad gestacional, predice el riesgo de psychopathology(4–9) más adelante. La evidencia es particularmente fuerte para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (6-9). El riesgo para el TDAH se incrementa significativamente entre los niños cuyo nacimiento peso s, 2,5 kg (6, 7). La relación atraviesa el rango normal para el peso al nacer. Un aumento de una desviación en el crecimiento fetal se asocia con una disminución de 14% en el riesgo forchildhood problemas de conducta, incluyendo los síntomas del THDA (8). Y como la disfunción metabólica, aumenta el riesgo para el TDAH con macrosomía (9). Fenotipo más precisa revela que el bajo peso al nacer predice deterioro de la función ejecutiva, incluyendo atención y memoria de trabajo (10). Peso al nacer se asocia con IQ también como el logro educativo (10)



- Peso al nacer también está relacionada con la frecuencia y severidad de los síntomas depresivos (p. ej., 11) y medidas de la reactividad emocional negativa en la infancia que presagia depresión (miedo, angustia, tristeza, ira) (4, 5). Y hay evidencia de una asociación entre peso al nacer y síntomas parecidos a la psicosis (12), constantes con informes asociar resultados obstétricos con el riesgo para la esquizofrenia.

# Antenatal Maternal Mood and Psychopathology

- Prenatal materna bienestar emocional afecta los resultados del desarrollo neurológico en la descendencia (14 – 17). Prenatales maternos síntomas de ansiedad o depresión se asocian con más difícil/reactiva infantil temperamento (17-19), independiente de la salud mental materna postnatal (18, 19).
- Este hallazgo sugiere que los efectos no son simplemente debido a la transmisión genética. De hecho, los resultados de la salud mental materna comúnmente son moderados por descendencia pero no materna genotipo (20 – 22). Por último, las muestras de la comunidad revelan asociación entre síntomas de depresión o ansiedad y neurodesarrollo sugiriendo que efectos de humor maternal prenatal sobre el resultado del niño ocurren en todo el espectro de gravedad de los síntomas (14 – 16, 23) y son no son únicos para las muestras clínicas. Este punto subraya la importancia de la salud mental materna como un problema de salud de la población.

- Hay evidencia de efectos comparables en los seres humanos. Estudios de los niños cuyas madres fueron expuestas a formas extremas de estrés revelan el impacto del estrés prenatal en cognitiva y socioemocional (14), incluyendo aumento en los niveles de temor

ANTENATAL “MATERNAL”  
INFLUENCES ON  
NEURODEVELOPMENT

# Antenatal Maternal Influences on Brain Structure

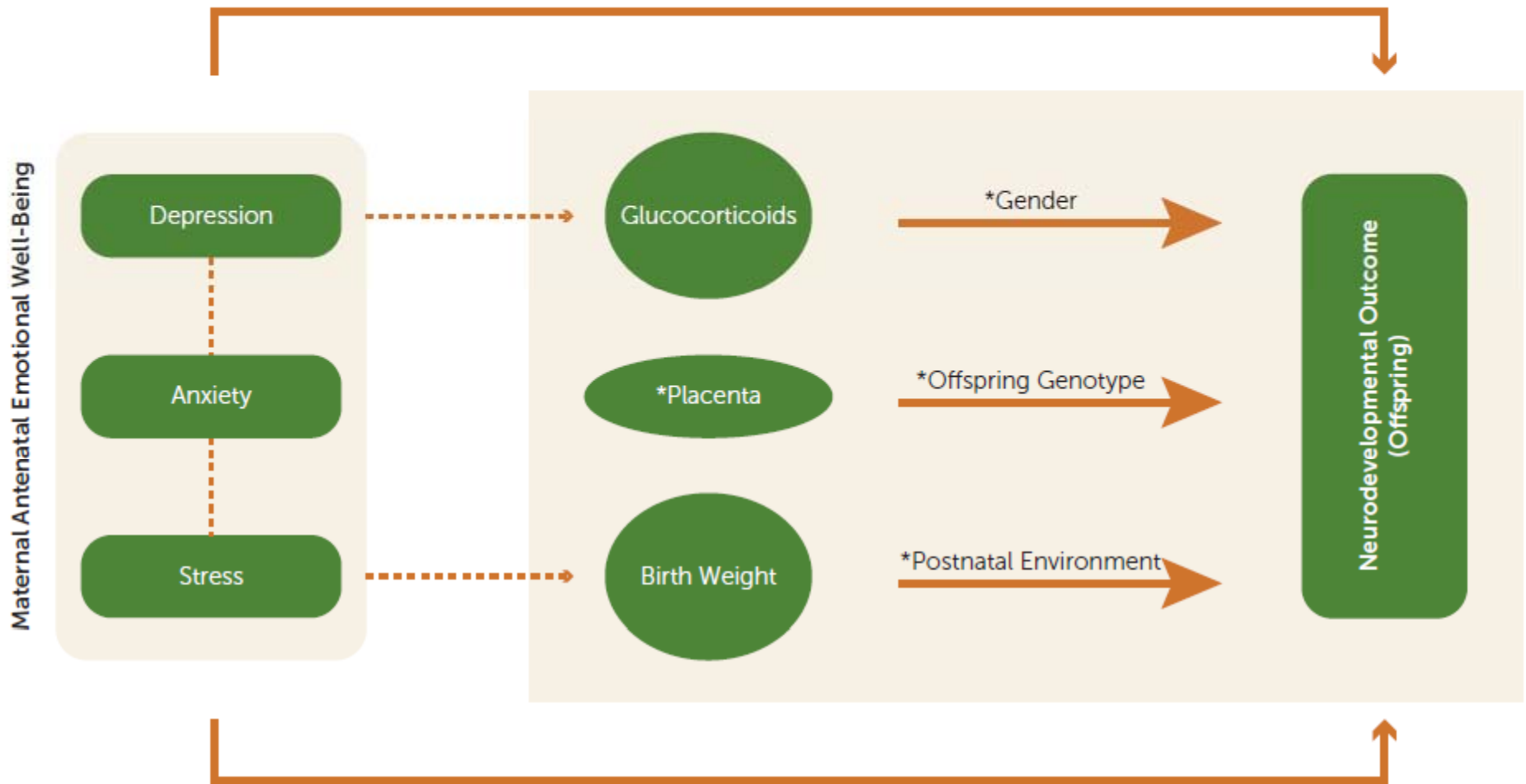
- Estudios recientes que superar esta complicación por proyección de imagen de poco después del nacimiento (22, 33) revelan que la ansiedad materna prenatal predice la variación de la microestructura de regiones importantes para la función cognitivemotional (ínsula derecha y dorsolateral prefrontal la corteza), función sensorial el procesamiento (corteza occipital derecha media) y socioemocional (convolución del cerebro angular derecha, fascículo unciforme, cíngulo posterior y parahipocampo). Estos clusters lateralizados derecha predicen comportamiento internalización infantil.
- Qiu A, Tuan TA, Ong ML, et al: COMT haplotypes modulate associations of antenatal maternal anxiety and neonatal cortical morphology. Am J Psychiatry 2015; 172:163–172
- 23. Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, et al: Maternal depression and child psychopathology: a meta-analytic review. Clin Child Fam Psychol Rev 2011; 14:1–27

¿Los niveles de glucocorticoides maternos relacionan la adversidad materna con el retraso del crecimiento Fetal y desarrollo neurológico alterado?

- Antenatal treatment with the highly catabolic glucocorticoids reduces birth weight (34, 35). This glucocorticoid effect is most pronounced in late pregnancy, when fetal growth is accelerated. Cortisol levels in cord blood are increased in intrauterine growth retardation, implicating endogenous cortisol in fetal growth. Glucocorticoid levels normally rise over pregnancy, and glucocorticoid receptors are highly expressed in the placenta, mediating metabolic and antiinflammatory effects. While lipophilic steroids easily cross the placenta, fetal glucocorticoid levels are much lower than levels in maternal circulation (36) because of placental 11 $\beta$ hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (11 $\beta$ -HSD-2), which converts active glucocorticoids (cortisol and corticosterone) to inert 11-keto forms (cortisone, 11-dehydrocorticosterone) (34, 35). Placental 11 $\beta$ -HSD-2 thus forms a fetal barrier to maternal glucocorticoids. A deficiency of 11 $\beta$ -HSD-2 leads to overexposure of the fetus to cortisol and lower birth weight.
- Placental 11 $\beta$ -HSD-2 is dynamically regulated by proinflammatory cytokines, malnutrition, and maternal stress or anxiety (35). Studies of 11 $\beta$ -HSD-2 null mice provide evidence for a causal association between 11 $\beta$ -HSD-2, reduced birth weight, and anxiety-like behavior in adulthood (37). This finding is consistent with findings that antenatal maternal stress affects neurodevelopment (14, 25). Studies in rodents and nonhuman primates show comparable effects of antenatal glucocorticoid exposure, suggesting that the neurodevelopmental effects of prenatal stress may be mediated by increased glucocorticoid action (24). In support of this idea, maternal cortisol levels predict right amygdala volume in childhood (38) as well as emotional problems that are mediated in part by amygdala volume. Likewise, antenatal maternal cortisol levels are associated with



# Pathways Linking Antenatal Maternal Mental Health to Neurodevelopmental Outcomes in the Offspring



- Antenatal maternal mood, cortisol levels, and stress all
- predict neurodevelopmental outcomes in offspring, but the
- evidence to date suggests that these factors are not necessarily
- associated with each other, and there is even less evidence to
- suggest that maternal glucocorticoid levels mediate the effects
- of maternal adversity on neurodevelopment. Rather, the evidence
- suggests that these effects may operate through different
- pathways, and thus a broader survey of potential
- mediating mechanisms is called for (50).

# Cambios conceptuales

El rango de períodos de vida que cubre la hipótesis 'DOHaD' se ha extendido de período fetal original de Barker a un periodod que abarca la meiosis y gametogénesis y todo el período del desarrollo postnatal de maduración desde la infancia a la adolescencia.

Los factores causantes originales como el estado nutricional durante el embarazo ahora han evolucionado para incluir varios factores ambientales externos e internos que afectan el cuerpo: el entorno físico, químico y biológico tales como fármacos y productos químicos como contaminantes y medicamentos, luz y otras ondas electromagnéticas, sonidos de oscilaciones, microbiota en el intestino y en otros lugares. Estrés mental y físico es otro factor influyente no sew debe ignorar ,por la modulación de las vías neuro-endocrina en cada etapa de desarrollo.

# Cambios conceptuales (2)

- Los órganos diana iniciales como el sistema cardiovascular ahora se han ampliado para incluir los sistemas metabólicos, endocrinos, respiratorios, renales, **nerviosos, mentales,** gastrointestinales, reproductivos

The DOHaD hypothesis was originally based on a retrospective epidemiological study by Barker.<sup>1</sup> Epidemiological cohort studies have been always one of main analytical methods in DOHaD. Nowadays, transgenerational large-scale cohort studies have been carried out in a number of areas in the world and have produced some significant findings. Some of them are plain observational follow-up studies and some have various levels of interventions. For example, the Southampton Women's Survey,<sup>15</sup> the Danish National Birth Cohort<sup>16</sup> and Project VIVA<sup>17</sup> are among early studies that have been producing some outcome results. The docosahexaenoic acid (DHA) to Optimize Mother Infant Outcome (DOMInO) trial is one of the interventional studies which looked at effects of DHA supplementation during pregnancy on outcomes of mothers and their children.

# Conclusión del trabajo de Suzuki

- After successful control of major infectious diseases and malnutrition in the last century, NCDs and life-style-related health problems are emerging as a significant burden in this century all over the world. People are becoming more conscious about nutrition and health. Communities and governments have started taking actions aiming for a healthier diet and life-style.
- In this context, the findings of DOHaD research can provide valuable scientific evidence and leadership to the public. Optimal level of inputs or stimuli from the environment is certainly the key to our health and well-being over generations

Después de exitoso control de principales enfermedades infecciosas y la desnutrición en el siglo pasado, las enfermedades no transmisibles y problemas de salud relacionados con style life están surgiendo como una carga significativa en este siglo en todo el mundo. Personas se están volviendo más conscientes sobre la nutrición y la salud. Las comunidades y los gobiernos han comenzado a tomar medidas con el objetivo de una dieta y un estilo de vida más saludable. En este contexto, los resultados de la investigación DOHaD pueden proporcionar evidencia científica valiosa y liderazgo al público. Nivel óptimo de entradas o estímulos del ambiente es sin duda la clave para nuestra salud y bienestar durante generaciones

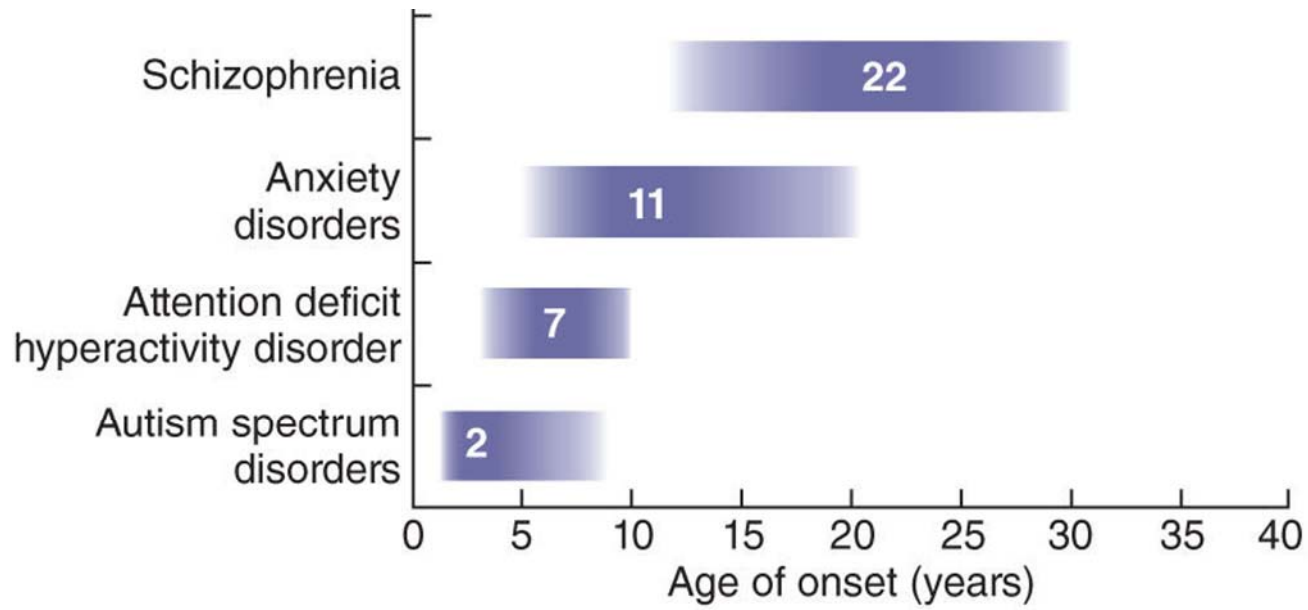
# Habla algo de epigenetica para entender la diferenciación y las variaciones

- Understanding development of life (organism)
- The 'DOHaD' concept would certainly be one of the most important theories in biological science. The 'gene and environment theory' or simple application of Mendelism and Darwinism has been long a central framework in modern biological science which explains the development and evolution of an organism and determines the resultant phenotype. However, the detailed mechanisms by which a set of genes interacts with the environment to produce various phenotypic expressions have not been known. There are two processes by which cells grow and develop in an organism: differentiation (development of cells into a specific tissue or organ in an organism) and variation (minor differences in tissues or organs between individuals of a given species). Recently, the developing field of epigenetics has the potential to explain some aspects of the mechanisms of differentiation and variation.<sup>7</sup>

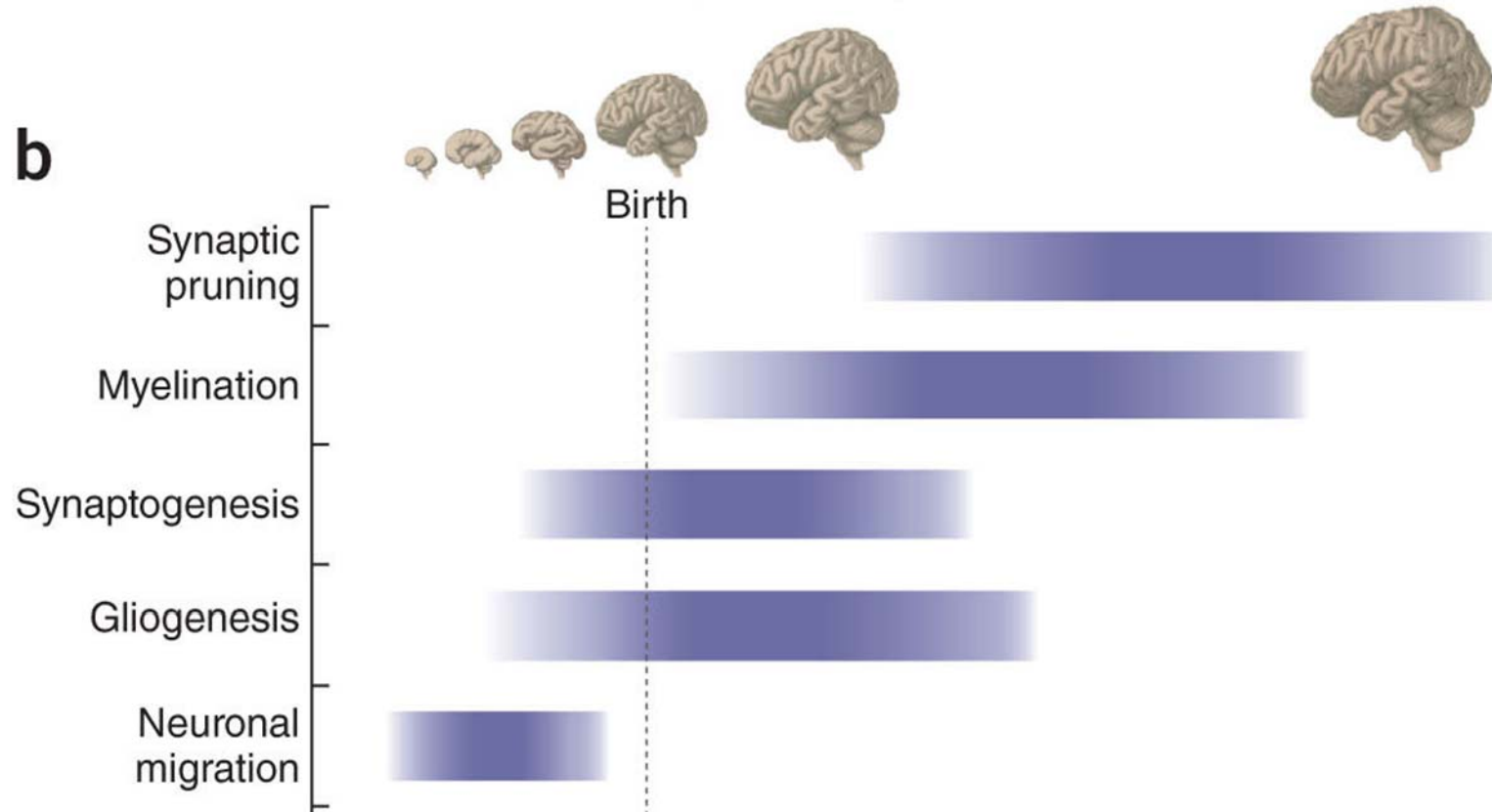
- La ontogenia del desarrollo cerebral es considerablemente más larga que el de otros sistemas del órgano. Desarrollo del cerebro se extiende desde el período fetal de la vida en el neonatal, infantil, niñez y adolescencia.
- Ningún otro sistema de órganos sigue siendo plástico y sigue desarrollándose durante un período tan prolongado. Dado que uno de los principios de la programación de desarrollo es que los órganos sometidos a rápidos cambios del desarrollo son especialmente vulnerables a las influencias de las condiciones ambientales, el cerebro es un blanco prominente de tales influencias. El período de desarrollo fetal es particularmente importante, porque esta es la etapa en que crecimiento y diferenciación de las estructuras cerebrales más importantes se producen.







**b**



# ¿Pregunta?

- En consecuencia, los efectos ambientales tienen el potencial de **alterar o mejorar** la estructura y función de los órganos y sistemas del programa incluso después del nacimiento

Heredabilidad Estimada	Trastorno Mental
Trastorno Afectivo Bipolar	85%
Esquizofrenia	85%
Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)	76%
Trastorno unipolar	59%
Alcoholismo	50-60%

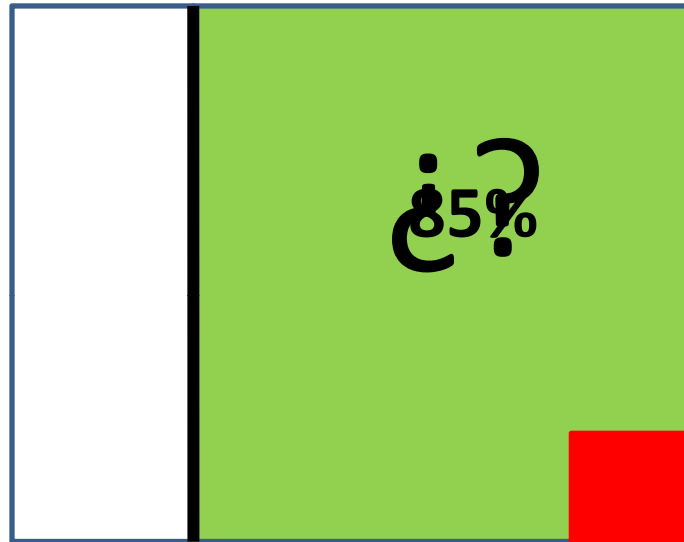
# Desarrollo Cognitivo

1er periodo crítico: El crecimiento cerebral prenatal lento y un lento crecimiento lineal a los 2 años es el primer del período crítico para el desarrollo del **razonamiento verbal, visoespacial y aritmética**.

Segundo periodo critico: entre 2 y 7 años , para el **desarrollo verbal**

Un tercer período crítico durante la adolescencia para el **desarrollo verbal, visoespacial y aritmético**.

# Heredabilidad Estimada del Trastorno Bipolar



Asociación de variantes genéticas

