

Recuerdos de la infancia. Las experiencias tempranas y la epigenética

Eduardo T. Cánepa

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. IQUIBICEN. CONICET. Buenos Aires. Argentina

ecanepa@qb.fcen.uba.ar

Resumen

La calidad de la estructura del cerebro es establecida tempranamente durante el desarrollo embrionario y los primeros años de vida a través de una serie de interacciones dinámicas en las cuales las condiciones ambientales y las experiencias personales tienen un impacto significativo en el establecimiento del programa de expresión genético. Uno de los estímulos del medio ambiente más importantes para el individuo consiste en la calidad de su nutrición. Una alimentación deficiente durante este primer período de vida redundará en un desarrollo inadecuado del cerebro. En este trabajo se analiza el papel de las modificaciones epigenéticas como potenciales mecanismos que explican de qué modo las experiencias tempranas de un individuo van modulando el desarrollo del cerebro con consecuencias que perduran durante toda la vida.

Palabras claves: experiencias tempranas - desarrollo del cerebro – epigenética – malnutrición – comportamiento y cognición.

“Memories from childhood. Early life experiences and epigenetics”

Summary

The quality of brain architecture is established early in life through a series of dynamic interactions in which environmental conditions and personal experiences have a significant impact on the establishment of genetic programming. Nutritional adequacy is an important environmental stimulus. Deficient nutrition during early life impairs brain development. In this work we analyze the role of epigenetic modifications as a potential mechanisms that explains how early life modulates brain development and are associated with lifelong consequences.

Key words: early life experiences – brain development – epigenetics – malnutrition – behavior and cognition.

“Frente a las enfermedades que genera la miseria, frente a la tristeza, la angustia y el infortunio social de los pueblos, los microbios como causa de enfermedad son una pobre causa”

Ramón Carrillo

Como todo organismo vivo, somos el resultado de dos historias que determinan nuestra biología. Una historia evolutiva que ha construido nuestro genoma durante centenares de miles de años y que nos define como especie. Y también una historia del desarrollo, la que comienza en el mismo momento de nuestra concepción y que reúne el conjunto de interacciones con el medio ambiente. Es la historia que enfrenta nuestros genes con el mundo que nos rodea y que constituye el bagaje de experiencias que va tallando nuestra personalidad. Ambas historias se encuentran en el punto en que estas experiencias modulan la expresión génica alejándonos del determinismo como especie al que nos ancla nuestro genoma dando paso a la construcción de lo que nos define como sujetos individuales, únicos e irrepetibles.

Si bien en cualquier etapa de la vida somos capaces de absorber estímulos del ambiente, los períodos pre- y postnatales son cruciales para modular el desarrollo y programarlo en consecuencia a los diferentes estímulos recibidos. Esta habilidad de un organismo para adaptarse al medio externo se denomina plasticidad definida como la capacidad del genotipo para producir diferentes fenotipos en respuesta a las diferentes condiciones del ambiente. El período de máxima plasticidad se ubica durante el desarrollo temprano es decir desde la concepción hasta los primeros años de vida [1, 2]

Desarrollo del cerebro y el medio ambiente

El impacto de estas experiencias tempranas es excepcionalmente fuerte sobre la arquitectura del cerebro por lo que el período de vida perinatal y la infancia son etapas que ofrecen una gran oportunidad, pero también una gran vulnerabilidad, para su desarrollo [3]. El cerebro sobresale por tener un desarrollo particularmente acelerado. El proceso de neurogénesis multiplica el número de neuronas las que, a través del crecimiento axonal y las prolongaciones dendríticas, se comunican entre sí permitiendo la formación de complejos circuitos cerebrales. Luego de este período de rápida proliferación, sigue la apoptosis del exceso de neuronas formadas y la poda de ciertas sinápsis, disminuyendo el número de conexiones y aumentando la eficiencia de estos circuitos. Paralelamente, una red de células gliales sostiene y abastece a las neuronas que se van mielinizando para potenciar la transmisión de los impulsos nerviosos. Un conjunto de estos circuitos básicos comienza a especializarse para dar origen a las cortezas visual y auditiva con las que podemos analizar imágenes, asociarlas con sonidos y comenzar el desarrollo del lenguaje y de funciones cognitivas complejas. Estos eventos ontogénicos se deben ir sucediendo en un orden determinado, ya que se

van construyendo uno sobre otro, de tal modo que, pequeñas perturbaciones en estos procesos, tendrán efectos profundos y duraderos sobre la estructura y funcionalidad del cerebro [4].

Un ambiente que promueva el crecimiento, con una nutrición adecuada y pleno de estímulos cognitivos y emocionales, va dando forma al cerebro en desarrollo para lograr una estructura altamente integrada y capaz de desarrollar múltiples y complejas funciones. Por el contrario, un ambiente adverso, con pobres condiciones nutricionales y escasas o nulas interacciones sensoriales y sociales, resulta en un cerebro débil incrementando las probabilidades de dificultades posteriores.

Para hacer frente a la adversidad

El desarrollo saludable de un infante depende de la capacidad de su organismo de responder rápidamente ante una situación de estrés y de la habilidad de apagar esa respuesta cuando la fuente de estrés ha sido eludida o eliminada. Este sistema de respuesta al estrés se desarrolla fundamentalmente en la etapa perinatal y en la primera infancia. Mientras que experiencias estresantes moderadas y de corta duración pueden ser consideradas positivas ya que son importantes y necesarias para adaptarnos gradualmente a las exigencias del ambiente, el estrés proveniente de situaciones graves y de larga duración tienen consecuencias tóxicas [5, 6]. Cuando este niño no dispone de un soporte parental que amortigüe estas experiencias adversas, ellas se van integrando al desarrollo del cerebro aumentando las probabilidades de la aparición de dificultades en el aprendizaje y de trastornos físicos y mentales. Las experiencias adversas en la niñez tales como el desapego materno, la negligencia en el cuidado parental, la pobreza extrema, la violencia y el maltrato son fuentes de estrés tóxico y tienen un efecto acumulativo e irreversible a menos que se actúe tempranamente en la atenuación de las causas y sus consecuencias [7, 8]. Cuanto más adversas sean las experiencias en esta etapa temprana, más incierta la salud del individuo adulto.

Un cerebro saludable no es solo importante para un procesamiento efectivo de los continuos estímulos que recibimos del medio externo sino también es necesario para realizar los ajustes entre los diferentes estados comportamentales y nuestro cuerpo a través de la comunicación bidireccional con los sistemas neuroendócrino, autónomo, inmune y metabólicos. Este control que ejerce nuestro cerebro sobre el cuerpo promueve las actividades adaptativas y permite poder hacer frente a diversas situaciones que desafíen nuestra seguridad e integridad como individuos[9].

Construyendo el epigenoma

La estrecha relación entre calidad de vida pre y postnatal con la salud física y mental de un individuo posteriormente en su vida adulta es una certeza indubitable. Surge entonces como válida una pregunta acerca del modo en que estas experiencias tempranas son incorporadas en nuestro cerebro a nivel celular y molecular y cual es el motivo de su persistencia.

Todas las células de un organismo multicelular son genéticamente idénticas pero estructural y funcionalmente diferentes debido a la expresión diferencial de sus genes. Estas diferencias en la expresión génica son causadas principalmente por mecanismos epigenéticos, mecanismos que a través de marcas químicas sobre el DNA regulan la expresión de los genes sin alterar su estructura primaria, y que se mantienen a través de las sucesivas mitosis dando origen al proceso de diferenciación [10]. Además, en la última década, se ha demostrado que los mecanismos epigenéticos se activan en respuesta a estímulos ambientales ejerciendo un efecto sobre las capacidades físicas y mentales de un individuo a lo largo de toda su vida aun cuando el estímulo causante haya desaparecido [5, 11, 12]. Por lo tanto, podemos considerar que el genoma tiene dos capas de información: la secuencia del DNA heredada de nuestros padres la que se conserva a lo largo de toda nuestra vida y es idéntica en todos los tejidos y las marcas epigenéticas que son específicas de cada una de las células y tejidos.

La regulación de la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos permite la integración de las señales ambientales con el genoma facilitando la adaptación de un organismo a los potenciales cambios del medio ambiente, confiriendo plasticidad a la rigidez del genoma. En otras palabras, podemos decir que los mecanismos epigenéticos son el medio a través del cual un organismo programa sus respuestas comportamentales en la vida adulta de acuerdo a las experiencias ambientales de las que ha sido objeto en una etapa temprana de su desarrollo [13–15].

El epigenoma, entonces, refiere al conjunto de marcas epigenéticas o moléculas que gobiernan la accesibilidad al DNA o al RNA regulando la actividad de la maquinaria transcripcional o traduccional resultando en la expresión activa o el silenciamiento de los genes. El estudio de estos mecanismos y su relación con los estímulos medioambientales constituye una de las áreas más dinámicas de la biología celular y molecular, especialmente en las neurociencias [16, 17]. Los principales mecanismos epigenéticos involucran las modificaciones en el núcleo de histonas sobre el que se empaqueta el DNA formando la estructura cromatínica, la metilación del DNA, la acción de moléculas de RNA no codificantes y los cambios en la organización nuclear de la cromatina y el posicionamiento de los nucleosomas [18–20].

Malnutrición como adversidad temprana

Uno de los estímulos del medio ambiente más importantes para el individuo consiste en la calidad de su nutrición. En efecto, la nutrición durante el desarrollo y el principio de la vida extrauterina constituye una de las variables más importantes que influyen sobre la formación, crecimiento y organización funcional de un organismo [21–23]. Una alimentación deficiente durante este primer período de vida redundará en un desarrollo inadecuado del cerebro, órgano que está genéticamente programado para crecer más rápidamente que el resto del organismo, conduciendo a cambios en su estructura y función [24]

Según datos de 2014, las Naciones Unidas estiman que 805 millones de personas sufren algún grado de desnutrición, es decir cerca del 12% de la población mundial. Se calcula que más de 1/3 de estas personas corresponden a mujeres en edad fértil [25]. Numerosas evidencias demuestran que la desnutrición en el período prenatal y de lactancia resulta en la modificación de las funciones cognitivas y socio-emotivas y disturbios en el aprendizaje y memoria incrementando el riesgo de enfermedades psiquiátricas tales como la depresión, desórdenes de la personalidad y esquizofrenia [26, 27]. Estudios clínicos realizados en niños expuestos a malnutrición proteica muestran cambios en el comportamiento que se mantienen aún en la etapa adulta. Estos cambios involucran problemas de atención, hiperactividad, agresividad y otras conductas antisociales [28–30].

Este estatus nutricional deficiente tiene efectos profundos sobre el epigenoma modificando la expresión de genes involucrados en el diseño del perfil metabólico e intelectual del individuo. Desde el aspecto metabólico, el cerebro demanda una mayor cantidad de energía por unidad de peso que el músculo, aproximadamente 15 veces más. Más aún, el 25% de la energía utilizada como adultos es consumida por el cerebro, un porcentaje mucho mayor que los demás primates. Este consumo de energía por el cerebro llega a ser del 50 al 80% [según la edad] durante el primer período de vida. Este hecho señala la importancia de una nutrición adecuada para el desarrollo del cerebro [31]. Desde un punto de vista del intelecto, la malnutrición interfiere con la motivación del niño y su capacidad de concentración y aprendizaje. El niño malnutrido tiene un avance muy lento y así continúa hasta que no puede enfrentarse a la situación escolar. Entonces, además de los efectos sobre su desarrollo cerebral se suma la pérdida irreversible de oportunidades [32]

Las desgraciadas consecuencias de la malnutrición en etapas tempranas sobre las capacidades intelectuales y sociales de un individuo y su persistencia a lo largo de toda su vida representan un costo económico enorme y humano inconmensurable. Como la malnutrición está asociada generalmente a situaciones de pobreza y por ende a un escaso acceso a las distintas etapas educativas, da lugar, entonces, a un encadenamiento de circunstancias que se potencian en el tiempo y conducen a un círculo desdichado del que es muy difícil salir. La intervención del estado es obligatoria y fundamental para tratar de recuperar estas amplias franjas de ciudadanos que se ven privados de una vida acorde a sus potencialidades [33].

Entender los mecanismos mediante los cuales la adversidad nutricional en etapas tempranas de la vida causa modificaciones persistentes en el epigenoma aumentando el riesgo de la aparición de trastornos en la salud mental es un área de estudio fundamental de la neurobiología y psiquiatría modernas. Esto colaborará en el diseño de estrategias farmacológicas y psicológicas adecuadas para la reversión de una programación epigenética deficiente provocada por condiciones ambientales adversas y debería recibir una atención prioritaria en futuras investigaciones. Finalmente, cabe aclarar que la malnutrición infantil es sólo un emergente de la condición multifactorial de la pobreza por lo que nada podrá reemplazar a la medida más importante que debiera tomarse, la erradicación de la pobreza y la marginación social.

Referencias

1. **Crews D, McLachlan, JA** (2006) Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease *Endocrinology* 147: 4–10.
2. **Gluckman PD, Hanson MA, Spencer HG, Bateson P** (2005) Environmental influences during development and their later consequences for health and disease: implications for the interpretation of empirical studies *Proceedings of the Royal Society Biological Sciences* 272(1564): 671–677
3. **Andersen SL** (2003) Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 27(1-2): 3-18
4. **Thompson RA, Nelson CA** (2001) Developmental science and the media Early brain development *The American Psychologist* 56(1): 5-15
5. **Murgatroyd C, Spengler D** (2011) Epigenetics of early child development *Frontiers in psychiatry* 2:16
6. **Bradley RH, Corwyn RF** (2002) Socioeconomic status and child development *Annual Review of Psychology* 53: 371-99
7. **Victora CG, et al** (2008) Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital *The Lancet* 371: 340–57
8. **Provençal N, Binder EB** (2015) The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before *Experimental Neurology* 268: 10–20
9. **CG Weaver I** (2014) Epigenetics: Integrating Genetic Programs, Brain Development and Emergent Phenotypes *Cell & Developmental Biology* 03: 1–11
10. **Heard E, Martienssen R** (2014) Transgenerational epigenetic inheritance: myths and mechanisms *Cell* 157: 95–109
11. **McEwen B S, et al** (2012) Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress *Neuropharmacology* 62: 3–12
12. **Woldemichael BT, et al** (2014) Epigenetics of memory and plasticity *Progress in molecular Biology and Translational Science (1ª Ed)* Elsevier 122:305-40
13. **Meaney MJ** (2013) Epigenetics and the Environmental Regulation of the Genome and Its Function in *Evolution Early Experience and Human Development: From Research to Practice and Policy* 10.1093/acprof:oso/9780199755059.003.0006
14. **Mitchell C, et al** (2015) DNA methylation, early life environment, and health outcomes *Pediatric Research* 79(1-2): 212-9 10.1038/pr.2015.193
15. **Roth TL, Sweatt JD** (2009) Regulation of chromatin structure in memory formation *Current Opinion in Neurobiology* 19: 336–42
16. **Maze I, et al** (2014) Analytical tools and current challenges in the modern era of neuroepigenomics *Nature Neurosciens* 17: 1476–90
17. **Sweatt JD** (2013) The emerging field of neuroepigenetics *Neuron* 80: 624–32
18. **Kouzarides T** (2007) Chromatin Modifications and Their Function *Cell* 128: 693–705
19. **Bannister AJ, Kouzarides T** (2011) Regulation of chromatin by histone modifications *Cell Research* 21: 381–395
20. **Cedar H, Bergman Y** (2009) Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms *Nature Reviews. Genetics* 10: 295–304
21. **Chmurzynska A** (2010) Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases *Nutre Reviews* 68: 87–98

22. **Alamy M, Bengelloun WA** (2012) Malnutrition and brain development: an analysis of the effects of inadequate diet during different stages of life in rat *Neuroscience Biobehaviour Reviews* 36: 1463–80
23. **Belluscio LM, et al** (2014) Early protein malnutrition negatively impacts physical growth and neurological reflexes and evokes anxiety and depressive-like behaviors *Physiology Behaveur* 129: 237–54
24. **Asher G, Sassone-Corsi P** (2015) Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock *Cell* 161: 84–92
25. **State T, Insecurity F** (2014) *The State of Food Insecurity in the World* Food And Agriculture Organization Of The United Nations *Rome*
26. **Murgatroyd C, et al** (2010) Genes learn from stress *Epigenetics* 5: 194–199
27. **Grantham-McGregor S, et al** (2007) Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries *Lancet* 369: 60–70
28. **Galler JR, et al** (2012) Socioeconomic outcomes in adults malnourished in the first year of life: a 40-year study *Pediatrics* 130: e1–7
29. **Galler J, Rabinowitz DG** (2014) The intergenerational effects of early adversity *Progress in molecular Biology and translational Science (1ª Ed)* Elsevier Inc 128: 177–198
30. **Kar BR, e al** (2008) Cognitive development in children with chronic protein energy malnutrition *Behaviour Brain Function* 4: 31
31. **Leonard WR, et al** (2003) Metabolic correlates of hominid brain evolution *Comparatives Biochemistry and Physiology- Part A Molecular & Integrative Physiology* 136: 5–15
32. **Colombo, JA** (2005) *Hacia un programa público de estimulación cognitiva infantil* Editorial Paidós Buenos Aires.
33. **Cottler LB, et al** (2015) Building global capacity for brain and nervous system disorders research *Nature* 527: S207–S213

El autor es investigador de CONICET



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 1, Año 15, Abril 2016

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar