

Participación de la Placenta en los Orígenes de la Salud y la Enfermedad durante el Desarrollo

Jesús-Emiliano López-Enríquez¹, Ilse-Noemi Medina-Valadez², Karla-Vianey Alcantar-García³, Gloria Barbosa-Sabanero⁴, María-Luisa Lazo-de-la- Vega-Monroy⁴

¹Departamento de Medicina y Nutrición, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León. ²Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato. ³Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Campus Guanajuato. ⁴Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Guanajuato, Campus León.
je.lopezenriquez@ugto.mx¹, in.medinavaladez@ugto.mx², kv.alcantargarcia@ugto.mx³, g.barbosasabanero@ugto.mx⁴, mlazo@ugto.mx⁴

Resumen

La placenta es el órgano fundamental de la gestación en mamíferos (Burton, Fowden, & Thornburg, 2016). Dentro del campo DOHaD "Development Origins Health and Disease", enfocarnos en este órgano con participación indispensable en el desarrollo y cuidado del feto, resulta una rama de estudio interesante debido a la íntima relación que existe entre esta, la madre, y el producto. Es decir, el ambiente al que está sometida, pasará también por el feto o la madre. (Tarrade et al., 2015). La metilación del ADN (Ácido Desoxirribonucleico) resulta una de las principales perturbaciones que sufre el material genético del feto (Jang et al., 2017) debido a múltiples procesos como contaminación, tabaquismo, estados inflamatorios, exposición a metales y sustancias químicas (Lapehn & Paquette, 2022) e incluso la presencia de microplásticos en la propia placenta. (Ragusa et al., 2021). En esta revisión se abordan los aspectos que se relacionan a la propia placenta y a su estudio con un enfoque DOHaD.

Palabras clave: Placenta, Embarazo, DOHaD, Epigenética, Desarrollo.

Abstract

The placenta is the fundamental organ of gestation in mammals (Burton, Fowden, & Thornburg, 2016). Within the DOHaD field "Development Origins of Health and Disease", focusing on this organ with indispensable participation in the development and care of the fetus, is an interesting branch of study due to the intimate relationship that exists between the placenta, the mother, and the product. That is to say, the environment to which it is subjected, will also pass through the fetus or the mother (Tarrade et al., 2015). DNA (Deoxyribonucleic Acid) methylation is one of the main disturbances suffered by the genetic material of the fetus (Jang et al., 2017) due to multiple processes such as pollution, smoking, inflammatory states, exposure to metals and chemicals substances (Lapehn & Paquette, 2022) and even the presence of microplastics in the placenta itself (Ragusa et al., 2021). In this review we address the aspects that relate to the placenta itself and its study with a DOHaD approach.

Keywords: Placenta, Pregnancy, DOHaD, Epigenetics, Development

Introducción

El estudio de las placentas humanas tras el parto permite conocer las características que estas poseen, y se prefieren contra los marcadores indirectos debido a que comparten el mismo ambiente que el feto (Burton et al., 2016). Es decir, probablemente algunas alteraciones en el desarrollo del neonato afectaron al órgano e incluso sean producto de fallas en la misma. (Jansson & Powell, 2007).

La función placentaria ha demostrado ejercer un gran impacto sobre la salud fetal. El concepto DOHaD, Development Origins of Health and Disease, estudia la relación entre influencias en la etapa intrauterina y trastornos manifestados en la vida adulta (Arima & Fukuoka, 2020). Los mecanismos relacionados con la capacidad de programación fetal de la placenta incluyen factores ambientales, maternos, estados

inflamatorios y procesos epigenéticos. El entorno en que cual se desarrolla el feto y la salud de los progenitores moldean la salud e intervienen en las adaptaciones que pueden proteger o acarrear enfermedades a futuro.

La intervención temprana ha surgido como herramienta de reprogramación fetal con el objetivo de prevenir o revertir la influencia adversa en el producto. El tratamiento se aplica desde el control tradicional de factores de riesgo en la gestante (Deng et al., 2018) y se extiende hasta las terapias farmacológicas en el embarazo y etapa postnatal (Tain et al., 2020). En este artículo se abordan los conceptos descritos anteriormente para evidenciar el importante papel que desempeña la placenta dentro del campo de estudio DOHaD.

El concepto DOHaD

El término “DOHaD” Development Origins of Health and Disease (Orígenes de la Salud y la Enfermedad durante el Desarrollo) establece que las influencias adversas tempranas en el desarrollo, especialmente durante la vida intrauterina, pueden dar pauta a cambios permanentes en la fisiología y el metabolismo, dando como resultado un mayor riesgo de enfermedad en la edad adulta (De Boo & Harding, 2006). Es decir, DOHaD se basa en la premisa de que los trastornos relacionados con el estilo de vida en adultos, como la cardiopatía isquémica, la diabetes, la enfermedad renal crónica (Arima & Fukuoka, 2020), obesidad, osteoporosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y depresión (Kermack et al., 2015) se ven afectados o influenciados por el estado nutricional que los individuos tuvieron durante el período embrionario (Arima & Fukuoka, 2020).

Los investigadores se refieren al concepto DOHaD como un área multidisciplinaria que estudia cómo los factores ambientales presentes durante la fase de plasticidad del desarrollo interactúan con la variación genotípica para cambiar la facultad del individuo para desenvolverse en su entorno en la vida posterior (Heindel et al., 2015).

La hipótesis sostiene que el entorno de la vida temprana influye en la susceptibilidad a las enfermedades de la vida posterior. Por lo tanto, propone que cuando existe un desajuste entre los entornos prenatales y postnatales, estas adaptaciones pueden afectar negativamente la salud y dar lugar a un mayor riesgo de enfermedad (Jazwiec & Sloboda, 2019).

Además, existen varios campos de estudio que se interrelacionan con DOHaD, los cuales se complementan entre sí y favorecen una mayor comprensión de los eventos que suceden entorno a esta hipótesis, como lo son los efectos hormonales, modificaciones epigenéticas y modificaciones postraduccionales del material genético por mencionar algunas (Arima & Fukuoka, 2020).

DOHaD puede proveer información valiosa para nuevas estrategias para la investigación y la prevención de enfermedades y, en consecuencia, proporcionar bases para el desarrollo de políticas de salud pública (Barouki et al., 2012). Asimismo, puede incrementar la calidad de la atención prenatal, al no considerarla únicamente como un determinante de los resultados perinatales, sino como elemento para la evaluación de la salud a largo plazo para la madre y el recién nacido (Kermack et al., 2015).

La placenta y su participación en DOHaD

La placenta es un órgano vital determinante para la vida en el útero (Kermack et al., 2015), ya que sirve como una interfaz entre la fisiología materna y fetal, siendo además una estructura endocrina temporal que se encuentra involucrada en la transferencia de nutrientes al producto (Lewis et al., 2015).

Se han encontrado asociaciones entre el peso al nacer y el peso placentario (De Boo & Harding, 2006). El tamaño fetal al nacer depende en gran parte de la función placentaria, debido a que el crecimiento fetal se relaciona a la capacidad de la placenta para transferir nutrientes de la madre al feto y, además, influye en la forma, tamaño y la composición de la mayoría de los sistemas de órganos fetales (Kermack et al., 2015).

Por lo que, la placenta presenta un papel de adaptación activa y de respuesta a las condiciones del entorno, que se encuentra constantemente desafiada por alteraciones en la fisiología y salud materna, y la demanda fetal durante el transcurso del embarazo (Kermack et al., 2015).

Dentro del concepto DOHaD, la placenta resulta ser un campo de estudio extremadamente amplio, esto, debido a que es el órgano intrauterino que permite la comunicación de la madre con el feto. (Burton et al., 2016) Este órgano compartido logra el adecuado desarrollo del producto, además de preservar el concomitante metabolismo de la madre por medio de sus funciones como el transporte de oxígeno (O_2), traspaso de nutrientes, depuración de desechos, síntesis proteica y endocrina para la correcta programación del desarrollo, además de la protección ante cualquier agente nocivo por medio de primer contacto con este y su inactivación para preservar la integridad del estado fetal. (Maltepe & Fisher, 2015) La placenta es un órgano tan adaptable que es capaz de modificar sus condiciones y así optimizar y priorizar las funciones vitales para intentar preservar la vida del feto ante un ambiente uterino hostil, agresiones y anomalías de la gestación. (Tarrade et al., 2015). Sin embargo, alguna alteración en la morfología o funciones placentarias que sobrepasen la adaptabilidad de esta puede hacer que el crecimiento y desarrollo del feto se vea dañado (Burton et al., 2016) e incluso la aparición de alteraciones epigenéticas que pueden llegar a afectar al sujeto en la vida adulta. (Tarrade et al., 2015).

Funciones Placentarias

Transporte de Nutrientes y Gases

Una de las funciones primordiales de la placenta es la comunicación de las circulaciones de ambos seres, es decir, permite la circulación materno-fetal, el paso de O_2 de la madre al feto y el transporte de dióxido de carbono (CO_2) del feto a la madre. (Roberts & Myatt, 2022). La barrera placentaria permite el paso de las moléculas con ciertos requisitos para su transporte a través de esta, así logra prevenir ciertas infecciones y enfermedades inmunológicas, aunque no todas, tal es el caso de la Enfermedad Hemolítica del Recién Nacido (EHRN) (Jackson & Baker, 2021). Las sustancias pueden pasar la barrera por medio de:

- **Difusión simple:** El O_2 y CO_2 , componentes esenciales en la respiración celular pasan sin necesidad de energía la barrera placentaria. (Burton et al, 2016).
- **Difusión mediada por transportadores:** Por ejemplo, el transporte de la glucosa, ya que ésta es esencial en el metabolismo y crecimiento del feto, sin embargo, ni la placenta ni el feto pueden producir las cantidades requeridas para el proceso que representa el embarazo. Por ello la glucosa materna es transportada a través de la membrana placentaria, por los cotransportadores GLUT1 (Glucose Transporter 1) en su mayoría (Burton et al., 2016). Algo a destacar es que durante la gestación se da un proceso esperado de resistencia a la insulina debido a que se le da prioridad a las necesidades de glucosa del feto, pudiendo incluso generar una diabetes mellitus gestacional (DMG), (Roberts & Myatt, 2022). Sin embargo, en un país como México, donde se tiene una prevalencia muy considerable de diabetes mellitus (DM) y embarazos de estas pacientes con glucemias descontroladas, el riesgo de que el producto tenga hiperglucemias es inminente (Valencia et al., 2021). Un feto hiperglucémico tiende a la hiperinsulinemia, alta producción de IGF-1 (Insulin Growth Hormone - 1/Factor de Crecimiento Insulínico - 1) y leptina, todo en conjunto da como resultados niños macrosómicos con alteraciones metabólicas importantes (Martín-Estal, de la Garza, & Castilla-Cortázar, 2015).
- **Endocitosis/Exocitosis:** En este caso, la Inmunoglobulina G (IgG) es requerida por el feto para tener cierto grado de inmunidad pasiva, esta inmunoglobulina junto con el colesterol, fundamental para la creación de ácidos grasos, son transportados por medio de endocitosis (Ingreso a la célula) y exocitosis (Egreso de la célula) (Burton et al., 2016; Roberts & Myatt, 2022).

Funciones Endocrinas

La placenta tiene relevancia endocrina al ser productor de péptidos que pueden interactuar con hormonas del organismo materno para evitar el próximo ciclo menstrual y conservar las condiciones adecuadas del miometrio para la gestación por medio de altos niveles de progesterona (Burton et al., 2016). Dentro de las todas las hormonas que se generan, destacan:

- **Gonadotropina Coriónica Humana (GCh)**

Es secretada por el sincitiotrofoblasto (Parte precursora de los trofoblastos que forman la barrera de intercambio de la placenta) (Burton et al, 2016). Se conforma por dos subunidades (Alfa y Beta), permite la creación de progesterona por medio de la estimulación del cuerpo lúteo y con ello evitar el próximo ciclo ovárico, (Roberts & Myatt, 2022) hasta que en la semana 13 de gestación, la placenta es capaz de producir sus propias cantidades de progesterona para mantener el miometrio en óptimas condiciones de gestación (Costa, 2016).

- **Progesterona**

La progesterona es un esteroide esencial en el embarazo, es producida inicialmente por el cuerpo lúteo y conforme los niveles de GCh descienden y se asientan, la formación de la capa sincicial hace que la placenta sea el principal productor del esteroide gestacional. Como todos los esteroides, es predecesora del colesterol. Esta hormona inhibe la contractilidad del miometrio, actuando como agonista de la quiescencia del útero (Costa, 2016). Tiene funciones respecto a la lactancia, ayuda a la creación de epitelio mamario y antagoniza con la prolactina (PRL) hasta el parto, de esta forma previene lactancia pre-parto De igual forma ayuda en la inhibición de la leptina y con ello el aumento de consumo de alimentos para la ganancia de grasas esenciales en los primeros meses del embarazo (Roberts & Myatt, 2022)

- **Estrógenos Placentarios**

La placenta cumple con la función de proteger al feto de los estrógenos generados por metabolismo materno, ya que las altas exposiciones de GC pueden tener repercusiones como HTA en edades posteriores del producto (Costa, 2016). Los estrógenos placentarios se componen de 4 esteroides distintos: estrona (E1), 17 β -estradiol (E2), estriol (E3) y oestetrol (E4). Al igual que la progesterona, se sintetizan debido al cuerpo lúteo para después ser producidos por la placenta. E2 destaca debido a sus altas concentraciones con respecto a los otros. E3 aumenta el flujo sanguíneo útero-placenta. E4 es el único producido por el hígado fetal y sin funciones aun conocidas (Fruzzetti et al, 2021). E2 al producir el crecimiento y diferenciación del endometrio estimula de forma indirecta la implantación, promueve la vasodilatación de las arterias placentarias y uterinas (Costa, 2016).

- **Lactógeno Placentario**

Posee un papel catabólico mediante la lipólisis del tejido adiposo de la madre para la conversión de ácidos grasos a cuerpos cetónicos que funcionan como fuente de energía para el feto (Costa, 2016).

Protección

La placenta ejerce funciones de protección contra patógenos, toxinas e incluso hormonas maternas que puedan interferir con el metabolismo del feto. Actúa como una barrera selectiva. Un daño físico o genético de esta estructura podría representar sobreexposición del feto, provocando daños en su desarrollo e inducción de teratogénesis (Burton et al., 2016).

Dimorfismo sexual

El mismo genotipo es compartido por el feto y la placenta, esto se podría traducir en que las placentas poseen el mismo sexo, es decir, se pueden diferenciar placentas de fetos masculinos y femeninos. Aunque no se tiene del todo claro, se cree que la placenta y las alteraciones que esta sufre están interrelacionadas con el sexo del feto (Roberts & Myatt, 2022). Las placentas de fetos femeninos tienen una tendencia hacia la preservación de la propia placenta como medio de protección hacia estos mientras que las placentas de fetos masculinos tienden a tener un papel más inflamatorio, es decir, prefieren un crecimiento fetal más que uno placentario, sacrificando la protección que esta les puede brindar en condiciones adversas. (Tarrade et al., 2015). Sin embargo, este campo es muy poco conocido pero fundamental para DOHaD dejando como premisa el cómo el mismo ambiente hostil que puede sufrir un feto puede variar dependiendo de su sexo y la manera en que la placenta reacciona.5. Factores que generan alteraciones placentarias.

Condiciones que generan alteraciones placentarias

Contaminación del Aire

La contaminación del aire es un problema de ambiente sumamente prevalente en la actualidad, donde se conocen los daños neumológicos, neurológicos y cardiovasculares que este puede generar (Orru, Ebi, & Forsberg, 2017), sin embargo, las mujeres gestantes que están en constante contacto con las partículas finas (Partículas <2.5 micras y que se componen de una mezcla de contaminantes) muestran probablemente hasta ahora la mayor tasa de metilaciones en el ADN de sus placentas estudiadas. (Lapehn & Paquette, 2022) Tantas son las zonas CpG (Zona del ADN donde una Citosina va seguido de una Guanina, pero que sobre todo resalta su importancia por la gran metilación que estas sufren (Jang et al., 2017), halladas con metilación que los efectos adversos son amplios, algunas de las funciones que pueden ser alteradas mediante la metilación de estas zonas del ADN son: Crecimiento y talla de neonatos y lactantes, transcripción del propio ADN, organogénesis, metabolismo de grasas, respuestas inmunes. (Saenen, 2017).

Tabaquismo Materno

El tabaquismo materno es uno de los principales riesgos de tener bajo peso al nacimiento, debido en parte a múltiples alteraciones en la metilación halladas en placentas de madres fumadoras (Jauniaux et al., 2007). La metilación de ADN por esta causa puede lograr considerables alteraciones como defectos en el crecimiento fetal, bajo peso al nacer, perímetro cefálico y talla disminuidos e incluso nacimientos pretérmino. (Lapehn & Paquette, 2022).

Sustancias químicas

Las gestantes se encuentran en una constante exposición a productos hechos con químicos teratógenos, sin embargo, actualmente no hay legislaciones que prevengan el contacto con químicos que provoquen metilaciones del ADN con la consiguiente alteración del genoma.

Productos a base de ftalato como cosméticos, plásticos y medicamentos se han asociado a alteraciones en la metilación del ADN que generan alteraciones prenatales como un nacimiento prematuro (Lapehn & Paquette, 2022), de igual forma Liao et al reportaron que la constante exposición de ftalatos aumenta el riesgo de abortos recurrentes (Liao et al., 2018).

Los compuestos fenólicos son precursores de la industria además de que se usan como desinfectantes. Sin embargo, actualmente se conoce al fenol como un tóxico en grandes cantidades para la salud humana, no obstante, diferentes cohortes refieren que producen modificación en la metilación del ADN en la placenta, aunque aún no se conoce la repercusión que esto tendría sobre las condiciones del feto (Lapehn & Paquette, 2022).

Metales

Los metales solo entran dentro de dos categorías: tóxicos o necesarios para el metabolismo. El Selenio (Se), por ejemplo, es esencial en el desarrollo del feto, una deficiencia de este puede generar fallas en el desarrollo e incluso alteraciones en la neuroplasticidad. (Lapehn & Paquette, 2022). El Cadmio (Cd) a diferencia, es un metal tóxico, que en grandes cantidades puede producir incluso la muerte. Se conoce que fetos con poco crecimiento uterino y bajo peso al nacer tenían altas concentraciones de Cd en contraste con una baja presencia de Se, es decir, probablemente estos dos metales produzcan metilaciones en zonas que tengan participación en el crecimiento y neurodesarrollo (Tung et al., 2022).

Metales líquidos como el Mercurio (Hg), presente en aceites y productos marinos, se relaciona con metilaciones placentarias, pero solo en niños con alto riesgo de alteraciones neurológicas (Lapehn & Paquette, 2022).

Inflamación Placentaria

Los tratamientos y prevención de enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en un tema de amplia cobertura en los sistemas de salud. Sin embargo, la incidencia de los factores de riesgo para el desarrollo de ECV continúa aumentando en adultos y adolescentes indicando la existencia de otros factores responsables que predisponen a estas condiciones (Deng et al., 2018). La exposición a la inflamación durante el periodo prenatal es un importante problema de salud pública debido a su asociación con bajo peso al nacer y parto prematuro, a su vez relacionados con un mayor riesgo de enfermedades en la adultez.

La inflamación placentaria (IP) afecta la capacidad de transporte de este órgano y permite la infiltración de células del sistema inmune, ésta, puede ser causada por la acción de agentes patógenos como bacterias, virus o parásitos; o derivar de etiología desconocida (Deng et al., 2018). En el caso de la inflamación placentaria aguda (IPA) se encuentran la respuesta inflamatoria materna (RIM) y la respuesta inflamatoria fetal (RIF), ambas se dividen en etapas dependiendo del grado de infiltración de los neutrófilos en el tejido placentario y el tiempo de exposición al estímulo inflamatorio (Goldstein et al. 2020). La inflamación placentaria crónica (IPC) suele presentarse en infecciones con alto grado de transferencia materna-fetal (infecciones TORCH), intolerancia materna a los antígenos fetales y en presencia de comorbilidades como la obesidad, hipertensión y tabaquismo (Deng et al., 2018; Goldstein et al. 2020). Todos estos son importantes factores de riesgo en el desarrollo de ECV y alteraciones metabólicas en la etapa postnatal y adulta.

Los estados inflamatorios están caracterizados por el desbalance de células y moléculas involucradas en estos mecanismos en el suero materno. El incremento de leucocitos, niveles de interleucinas y TNF- α (Factor de Necrosis Tumoral Alfa) en el suero de la madre, así como la inducción de la expresión de ciclooxigenasa, citocinas, NF- κ B (Factor Nuclear Kappa – B) y la migración de células observada en comorbilidades y en los procesos de contracción del útero tienen el potencial de afectar la presión sanguínea y salud cardiovascular durante la infancia (Deng et al., 2018; Goldstein et al. 2020). La sinergia entre la exposición a estos estímulos y la presencia de factores de riesgo en la infancia temprana predispone al desarrollo de enfermedades programadas durante el desarrollo fetal.

La exposición a IP influye en la expresión genética y la programación de enfermedades. Los estados inflamatorios alteran la expresión de los componentes del sistema renina-angiotensina (Deng et al., 2018), encargado de la regulación de la tensión arterial. Por otro lado, se han detectado variaciones en genes involucrados en la respuesta inmune innata y adaptativa, propiciando fenotipos proinflamatorios (Goldstein et al. 2020). La predisposición a enfermedades metabólicas en la descendencia crea un círculo vicioso para las generaciones subsiguientes.

Epigenética en la Relación Feto-Placentaria

La placenta es un actor principal en la programación fetal debido a su capacidad de adaptación hacia la supervivencia del producto (Tarrade et al., 2015). La capacidad de transferencia de nutrientes en la placenta está influenciada por el área de superficie y grosor, abundancia de transportadores, gradiente de concentración y metabolismo placentario, todos aspectos sensibles a los estímulos ambientales (Tarrade et al., 2015). El fenotipo de la placenta cambia en respuesta a la dieta y metabolismo materno alterando el suministro de nutrientes, intercambio de gases y desechos, y función endócrina. Condiciones adversas generan cambios en la morfología placentaria como un mecanismo de programación para anticipar la disponibilidad de recursos (Daniels et al., 2020), influyendo en los intercambios feto-madre, lo cual afecta la relación del peso feto-placenta (PFP) (Tarrade et al., 2015).

Los efectos proinflamatorios de dietas no reguladas tienen un gran impacto sobre la unidad feto-placenta. Se ha demostrado que la placenta se adapta a su entorno en favor del crecimiento fetal y que la falla en la función endócrina de la placenta tiene como consecuencia la restricción del crecimiento fetal (Tarrade et al., 2015). Ambas, las dietas restrictivas y aquellas altas en grasas crean un ambiente que predispone al producto a una programación adversa debido a la estrecha relación con el PFP (Tarrade et al., 2015; Bianco-Miotto et al., 2017), ocasionando bajo peso al nacer y evidenciando la disminuida eficacia de la placenta.

Los procesos epigenéticos son altamente sensibles: en los periodos con mayor remodelación de cromatina una perturbación podría tener consecuencias permanentes en el fenotipo (Daniels et al., 2020). Las huellas genéticas permiten la expresión de genes de los padres, se cree que estos pueden actuar como "buffer" de impacto ambiental y ser intermediarios en efectos transgeneracionales (Tarrade et al., 2015). Estos procesos, en conjunto con biomarcadores, se estudian como indicadores de perturbaciones en etapas tempranas.

Los niveles de metilación del DNA fetal dependen en gran medida del estado metabólico de la madre. La mayoría de los cambios en la metilación son medidos en presencia de obesidad y diabetes, por lo que es difícil diferenciar los que podrían ser causas de enfermedad de aquellos que son consecuencia del fenotipo existente (Bianco-Miotto et al., 2017). El grado de metilación se ha relacionado con el peso del recién nacido, que es en sí un indicador de enfermedades metabólicas en el contexto DOHaD (Tarrade et al., 2015; Bianco-Miotto et al., 2017).

El sexo del embrión tiene efecto sobre el tamaño, la forma y la respuesta a estímulos de la placenta. Algunos estudios muestran que, bajo el mismo entorno, existe una mayor sensibilidad en fetos femeninos, permitiéndoles una mejor adaptación que a los fetos masculinos, los cuales inducen cambios mínimos en la expresión genética, conduciendo a una adaptación pobre (Tarrade et al., 2015). Estudiar estas variaciones podría ser útil para anticipar la susceptibilidad a enfermedades.

Prevención

En los tratamientos enfocados en el manejo tradicional de los factores de riesgo maternos (desnutrición, tabaquismo, obesidad, hipertensión) el tiempo de implementación para la obtención de resultados es limitado (Deng et al., 2018). La intervención farmacológica durante el embarazo y etapa postnatal oportuna ha demostrado efectividad como estrategia de reprogramación fetal (Tain et al., 2020). El principal objetivo de la terapia es prevenir o revertir el efecto de los estímulos que podrían originar el desarrollo de enfermedades en la etapa adulta.

Se ha valorado la acción de diversos fármacos antioxidantes; entre ellos el ácido ascórbico (vitamina C), el grupo de las estatinas, resveratrol, y el ácido linoleico (Ganguly et al., 2020; Deng et al., 2018); para evaluar la atenuación de la programación adversa ante el estrés fisiológico. La aplicación del tratamiento a la madre antes del segundo trimestre de embarazo ha mostrado cambios favorables en la salud del feto (Ganguly et al., 2020). Por otra parte, está demostrado que algunas de estas sustancias cruzan la barrera placentaria con posibles efectos adversos para el producto (Ganguly et al., 2020). Por tales motivos, las investigaciones se han enfocado en la búsqueda de terapias dirigidas a la placenta.

Direccionar el tratamiento con el uso de marcadores específicos presentes en la placenta o derivados de la función placentaria es clave para evitar la acción de sustancias sobre otros tejidos fetales. Se han desarrollado mecanismos con la capacidad de acarrear fármacos, aumentando la biodisponibilidad en el tejido, o de intervenir en la expresión de genes, a través de microRNA (Ganguly et al., 2020), para mejorar la morfología y función placentaria en modelos animales. Aunque, cabe resaltar que los efectos a largo plazo sobre la salud de la descendencia no se han estudiado.

El diagnóstico y la aplicación oportuna del tratamiento continúan siendo un aspecto problemático en la prevención de enfermedades. Se hace énfasis en la importancia de la búsqueda de biomarcadores diagnósticos (Deng et al., 2018), la dosificación de la terapia farmacológica (Tain et al., 2020) y en la adopción de la lactancia como medida preventiva en el periodo postnatal (Deng et al., 2018). Los aspectos descritos anteriormente evidencian un amplio terreno de oportunidad en la investigación de tratamientos seguros y eficientes para las enfermedades programadas durante el desarrollo fetal.

Limitantes actuales y perspectiva de futuro

En la actualidad las investigaciones respecto a la relación entre la placenta con la salud de la descendencia a corto y largo plazo representan un campo de estudio prometedor orientado hacia el conocimiento de los orígenes placentarios del desarrollo de enfermedades en la adultez (Kermack et al., 2015). Sin embargo, se

han de ampliar y establecer nuevos enfoques que permitan la expansión de conocimiento en cuanto al estudio de DOHaD se refiere, como lo es no solo estudiar el ambiente materno, sino también el paterno, particularmente en estudios epidemiológicos y estudios clínicos en torno a la reproducción de la descendencia (Jazwiec & Sloboda, 2019). Asimismo, otro tema de investigación intrigante es el de reversibilidad, ya que se han encontrado nuevas pruebas que indican que algunos de los efectos relacionados con la desnutrición intrauterina pueden ser reversibles después del nacimiento (De Boo & Harding, 2006).

¿Plasticentas?

Ragusa y colaboradores en el 2021 reportaron la presencia de 12 microplásticos en 4 de 6 placentas de gestantes sanas, donde todos se hallaban pigmentados y se encontraban en distintas zonas de las placentas (cara fetal, cara materna o en las membranas corioamnióticas) (Ragusa et al., 2021). Este hecho resulta en un nuevo campo de estudio para varias disciplinas, en concreto, sería relevante analizar la epigenética de estas placentas alteradas y como los microplásticos pudieran generar metilaciones del ADN, alteraciones en la tolerancia del feto respecto a reconocer lo ajeno de lo propio, e incluso cómo un alto contenido de microplásticos pudiera afectar las respuestas inmunitarias y disminuir la utilización de defensas y recursos energéticos destinados para el feto.

Conclusiones

La placenta demuestra que tiene un papel fundamental en el desarrollo fetal y es esencial su estudio dentro del campo DOHaD como principal actor para el desarrollo de enfermedades en la vida adulta, con énfasis en aquellas de índole crónico-degenerativo. Su morfología y funcionamiento adecuado se ven influenciados por un sinfín de aspectos que van desde la salud materna hasta el ambiente al que se expone, pudiendo generar efectos adversos transgeneracionales cuando no se controlan de manera eficiente.

Los tratamientos emergentes muestran una ventana de oportunidad para la prevención de enfermedades en la adultez. La aplicación de medidas oportunas en el cuidado de la salud prenatal y durante la infancia temprana pueden mejorar la calidad de vida a futuro. La investigación y difusión de estos temas sigue presentándose como un campo de oportunidad y provecho para el área de la salud. Es necesario el correcto entrenamiento del personal sanitario para lograr una adecuada promoción de la salud con un enfoque en su mayoría preventivo hacia la población materno-infantil y con ello reducir en gran medida la incidencia y prevalencia de las enfermedades crónico-degenerativas derivadas del concepto DOHaD.

Agradecimientos

Proyecto apoyado por la Convocatoria Institucional de Investigación Científica (CIIC) 2022 de la Universidad de Guanajuato (CIIC-139/2022).

Referencias

- Arima, Y., & Fukuoka, H. (2020). Developmental origins of health and disease theory in cardiology. *Journal of cardiology*, 76(1), 14–17. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2020.02.003>
- Barouki, R., Gluckman, P. D., Grandjean, P., Hanson, M., & Heindel, J. J. (2012). Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environmental health: a global access science source*, 11, 42. <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-42>
- Bianco-Miotto, T., Craig, J. M., Gasser, Y. P., van Dijk, S. J., & Ozanne, S. E. (2017). Epigenetics and DOHaD: from basics to birth and beyond. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 8(5), 513-519. <https://doi.org/10.1017/S2040174417000733>

- Burton, G. J., Fowden, A. L., & Thornburg, K. L. (2016). Placental Origins of Chronic Disease. *Physiological Reviews*, 96(4), 1509–1565. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2015>
- Costa, M. A. (2016). The endocrine function of human placenta: an overview. *Reproductive BioMedicine Online*, 32(1), 14–43. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2015.10.005>
- Daniels, T. E., Sadovnikoff, A. I., Ridout, K. K., Lesseur, C., Marsit, C. J., & Tyrka, A. R. (2020). Associations of maternal diet and placenta leptin methylation. *Molecular and cellular endocrinology*, 505, 110739. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2020.110739>
- De Boo, H., & Harding, J. (2006). The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 46(1), 4-14. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2006.00506.x>
- Deng, Y., Song, L., Nie, X., Shou, W., & Li, X. (2018). Prenatal inflammation exposure-programmed cardiovascular diseases and potential prevention. *Pharmacology & Therapeutics*, 190, 159-172. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.009>
- Fruzzetti, F., Fidicicchi, T., Montt Guevara, M. M., & Simoncini, T. (2021). Estetrol: A New Choice for Contraception. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23), 5625. <https://doi.org/10.3390/jcm10235625>
- Ganguly, E., Hula, N., Spaans, F., Cooke, C. L. M., & Davidge, S. T. (2020). Placenta-targeted treatment strategies: An opportunity to impact fetal development and improve offspring health later in life. *Pharmacological Research*, 157, 104836. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104836>
- Goldstein, J. A., Gallagher, K., Beck, C., Kumar, R., & Gernand, A. D. (2020). Maternal-fetal inflammation in the placenta and the developmental origins of health and disease. *Frontiers in immunology*, 11, 531543. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.531543>
- Heindel, J. J., Balbus, J., Birnbaum, L., Brune-Drisse, M. N., Grandjean, P., Gray, K., Landrigan, P. J., Sly, P. D., Suk, W., Cory Slechta, D., Thompson, C., & Hanson, M. (2015). Developmental Origins of Health and Disease: Integrating Environmental Influences. *Endocrinology*, 156(10), 3416–3421. <https://doi.org/10.1210/EN.2015-1394>
- Jackson, M. E., & Baker, J. M. (2021). Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn. *Clinics in Laboratory Medicine*, 41(1), 133–151. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2020.10.009>
- Jang, H., Shin, W., Lee, J., & Do, J. (2017). CpG and Non-CpG Methylation in Epigenetic Gene Regulation and Brain Function. *Genes*, 8(6), 148. <https://doi.org/10.3390/genes8060148>
- Jansson, T., & Powell, T. (2007). Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches. *Clinical Science*, 113(1), 1–13. <https://doi.org/10.1042/cs20060339>
- Jauniaux, E., Johns, J., Gulbis, B., Spasic-Boskovic, O., & Burton, G. J. (2007). Transfer of folic acid inside the first-trimester gestational sac and the effect of maternal smoking. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 197(1), 58.e1-58.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.02.009>
- Jazwiec, P. A., & Sloboda, D. M. (2019). Nutritional adversity, sex and reproduction: 30 years of DOHaD and what have we learned? *Journal of Endocrinology*, 242(1), T51-T68. <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0048>
- Kermack, A., Van Rijn, B., Houghton, F., Calder, P., Cameron, I., & Macklon, N. (2015). The 'Developmental Origins' Hypothesis: Relevance to the obstetrician and gynecologist. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 6(5), 415-424. <https://doi.org/10.1017/S2040174415001324>
- Lapehn, S., & Paquette, A. G. (2022). The Placental Epigenome as a Molecular Link Between Prenatal Exposures and Fetal Health Outcomes Through the DOHaD Hypothesis. *Current Environmental Health Reports*. <https://doi.org/10.1007/s40572-022-00354-8>
- Lewis, A. J., Austin, E., Knapp, R., Vaiano, T., & Galbally, M. (2015). Perinatal Maternal Mental Health, Fetal Programming and Child Development. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 3(4), 1212–1227. <https://doi.org/10.3390/healthcare3041212>
- Liao, K. W., Kuo, P. L., Huang, H. B., Chang, J. W., Chiang, H. C., & Huang, P. C. (2018). Increased risk of phthalates exposure for recurrent pregnancy loss in reproductive-aged women. *Environmental pollution (Barking, Essex : 1987)*, 241, 969–977. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.022>

- Maltepe, E., & Fisher, S. J. (2015). Placenta: The Forgotten Organ. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 31(1), 523–552. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100814-125620>
- Martín-Estal, I., de la Garza, R. G., & Castilla-Cortázar, I. (2015). Intrauterine Growth Retardation (IUGR) as a Novel Condition of Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Deficiency. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*, 1–35. https://doi.org/10.1007/112_2015_5001
- Orru, H., Ebi, K. L., & Forsberg, B. (2017). The Interplay of Climate Change and Air Pollution on Health. *Current environmental health reports*, 4(4), 504–513. <https://doi.org/10.1007/s40572-017-0168-6>
- Ragusa, A., Svelato, A., Santacroce, C., Catalano, P., Notarstefano, V., Carnevali, O., Papa, F., Rongioletti, M., Baiocco, F., Draghi, S., D'Amore, E., Rinaldo, D., Matta, M., & Giorgini, E. (2021). Placenta: First evidence of microplastics in human placenta. *Environment international*, 146, 106274. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106274>
- Roberts, V., & Myatt, L. (2022, 12 mayo). Placental development and physiology. Up to Date. Recuperado 21 de julio de 2022, de https://www.uptodate-com.e-revistas.ugto.mx/contents/placental-development-and-physiology?search=placental%20barrier&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#references
- Saenen, N. D., Martens, D. S., Neven, K. Y., Alfano, R., Bové, H., Janssen, B. G., Roels, H. A., Plusquin, M., Vrijens, K., & Nawrot, T. S. (2019). Air pollution-induced placental alterations: an interplay of oxidative stress, epigenetics, and the aging phenotype? *Clinical Epigenetics*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0688-z>
- Tain, Y. L., Chan, S. H., & Chan, J. Y. (2018). Biochemical basis for pharmacological intervention as a reprogramming strategy against hypertension and kidney disease of developmental origin. *Biochemical Pharmacology*, 153, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.01.014>
- Tarrade, A., Panchenko, P., Junien, C., & Gabory, A. (2015). Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *Journal of Experimental Biology*, 218(1), 50–58. <https://doi.org/10.1242/jeb.110320>
- Tung, P. W., Burt, A., Karagas, M., Jackson, B. P., Punshon, T., Lester, B., & Marsit, C. J. (2022). Prenatal exposure to metal mixtures and newborn neurobehavior in the Rhode Island Child Health Study. *Environmental epidemiology (Philadelphia, Pa.)*, 6(1), e194. <https://doi.org/10.1097/EE9.000000000000194>
- Valencia-Ortega, J., Saucedo, R., Sánchez-Rodríguez, M. A., Cruz-Durán, J. G., & Martínez, E. G. R. (2021). Epigenetic Alterations Related to Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(17), 9462. <https://doi.org/10.3390/ijms22179462>
- Wang, Y. W., Yu, H. R., Tiao, M. M., Tain, Y. L., Lin, I. C., Sheen, J. M., Lin, Y. J., Chang, K. A., Chen, C. C., Tsai, C. C., & Huang, L. T. (2021). Maternal Obesity Related to High Fat Diet Induces Placenta Remodeling and Gut Microbiome Shaping That Are Responsible for Fetal Liver Lipid Dysmetabolism. *Frontiers in nutrition*, 8, 736944. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.736944>