



Sociedad Argentina de Pediatría

Dirección de Congresos y Eventos

Filial Córdoba



**38° CONGRESO  
ARGENTINO  
de PEDIATRÍA**

*"Desafío, oportunidad y esperanza"*

26, 27, 28 y 29 de septiembre de 2017

# PROGRAMACION FETAL: LA PLASTICIDAD DE LOS ORGANISMOS EN DESARROLLO Y ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES

Prof. Dr. Pablo Duran

Asesor Regional en Salud Perinatal

CLAP/SMR – OPS/OMS



© 1999 American Society for Clinical Nutrition

« Previous | Next Article »  
Table of Contents

## Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease<sup>1,2,3</sup>

Robert A Waterland and Cutberto Garza

This Article

Published in final edited form as:  
*Mol Aspects Med.* 2013 ; 34(4): 753–764. doi:10.1016/j.mam.2012.07.018.

PMCID: PMC4048093



### Epigenetics: the link between nature and nurture

Stephanie A. Tammen<sup>1,2</sup>, Simonetta Friso<sup>3</sup>, and  
<sup>1</sup>Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging,  
Massachusetts, USA  
<sup>2</sup>Friedman School of Nutrition Sciences, Tufts University, Boston, MA  
*J Physiol.* 2014 Jun 1; 582(Pt 11): 2357–2368.  
Published online 2014 May 30. doi: [10.1113/jphysiol.2014.271450](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2014.271450)

### The biology of developmental plasticity and the Predictive Adaptive Response hypothesis

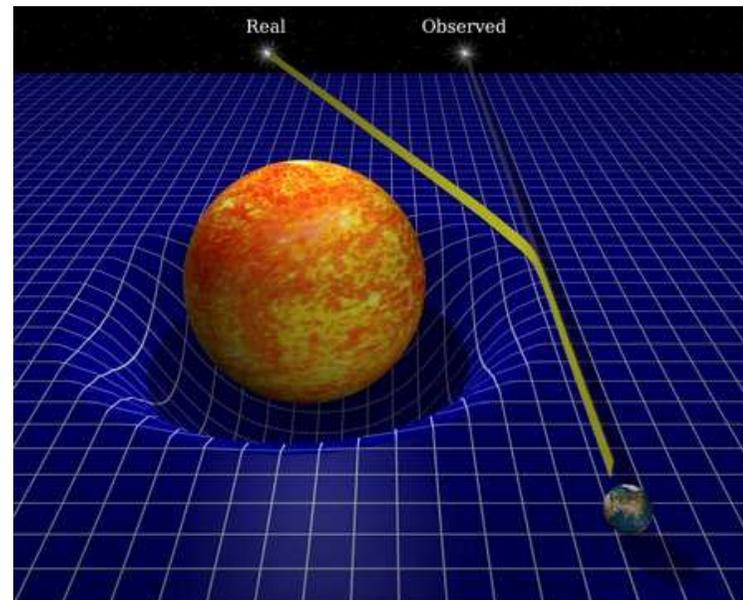
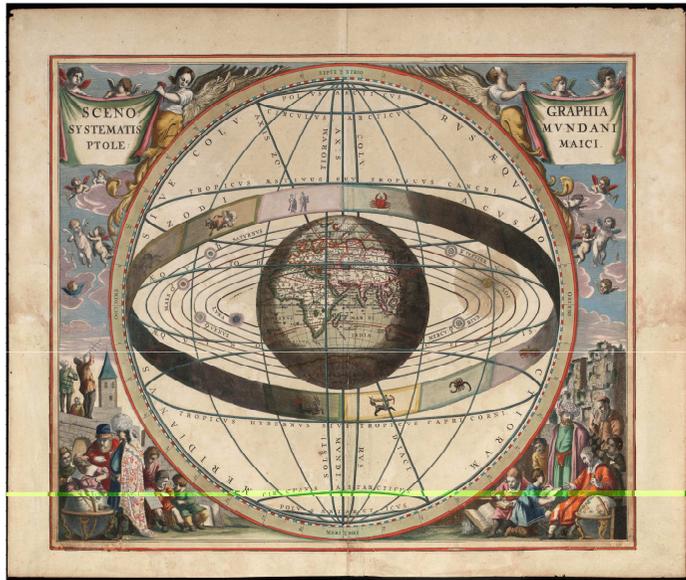
Patrick Bateson,<sup>1</sup> Peter Gluckman,<sup>2</sup> and Mark Hanson<sup>3</sup>

...somatic cells in an organism, there are  
...one type of cell from another. These differences are  
...expression patterns that are determined during cellular differentiation.

Modelos, ...

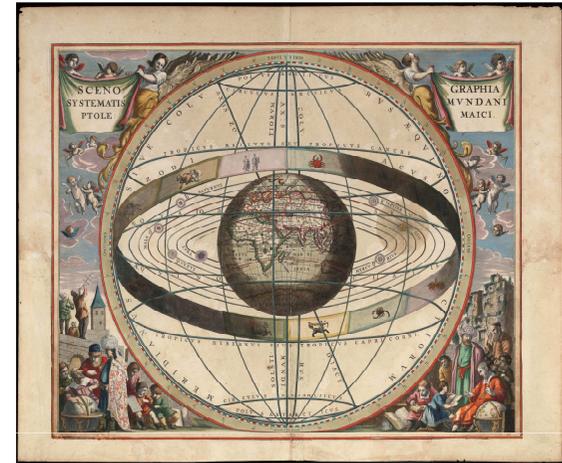


# Modelos, ...

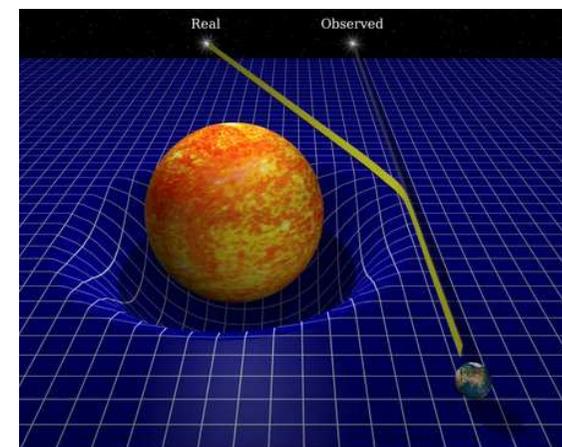


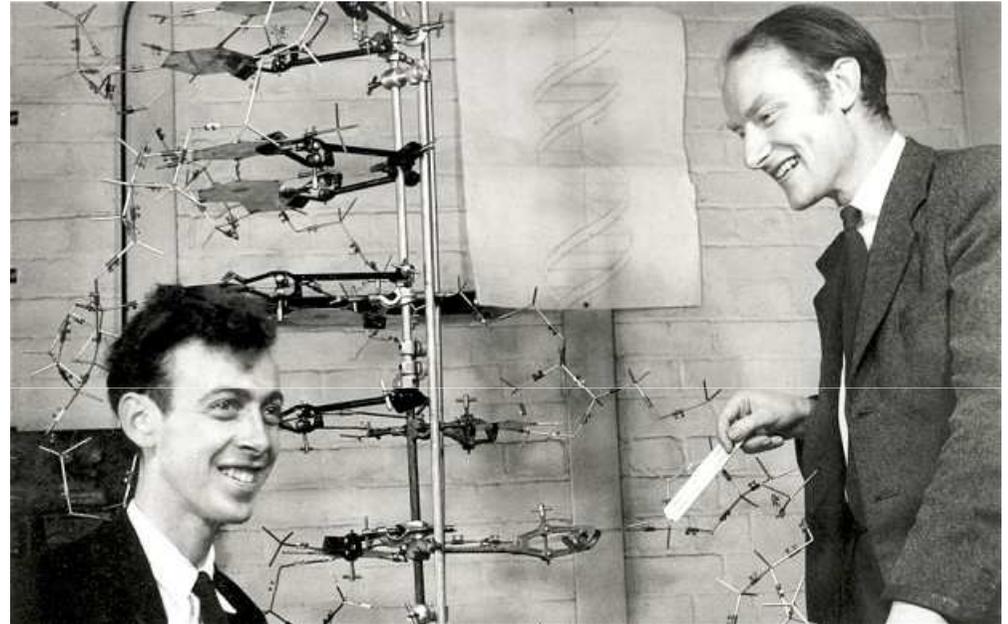
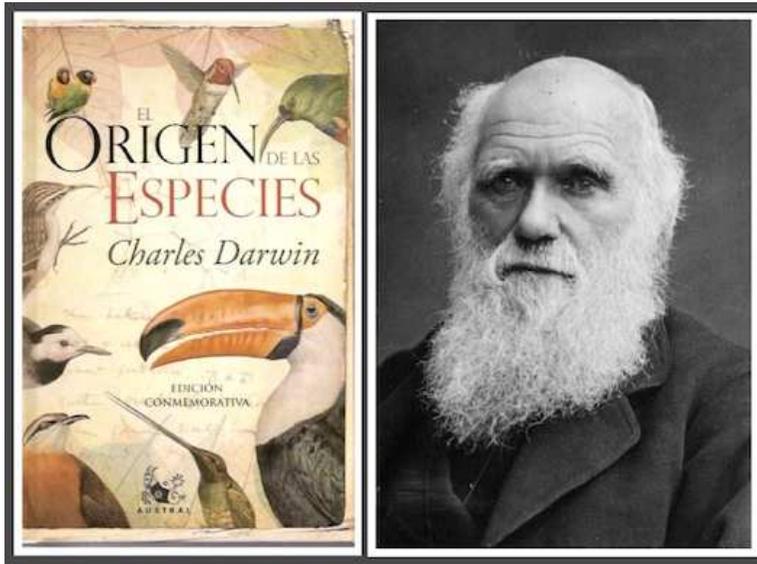
# Modelos, ... ¿Para qué?

- Representar un recorte, una ley o teoría
- Pero ¿con qué finalidad?
  - Describir: como es
  - Predecir: como puede ser
  - Prescribir: como debería ser



*el mundo*





James V Neel  
Diabetes Mellitus: A "Thrifty" Genotype Rendered  
Detrimental by "Progress"?  
*Am J Hum Genet* 14:353 (1962)

# Modelos y realidad, ¿son compatibles?

- Se trate de formulaciones matemáticas o literarias,
- Los modelos incluyen omisiones y/o asunciones específicas, o sea

–Idealización y abstracción –

“Al describir algo, uno puede encontrarse haciendo algo de lo siguiente (Godfrey–Smith):

- Dejar elementos fuera, brindando aun una descripción verdadera literalmente
- Tratando las cosas como si tuvieran características que claramente no tienen”

# Modelos y metáfora

## Conrad Waddington y el paisaje epigenético

- El proceso de desarrollo se lleva a cabo mediante mecanismos de “canalización” o “amortiguación” (buffering), que conducen el proceso de selección natural al moverse por “canales” más profundos en ese “terreno” según se observa en las gráficas.

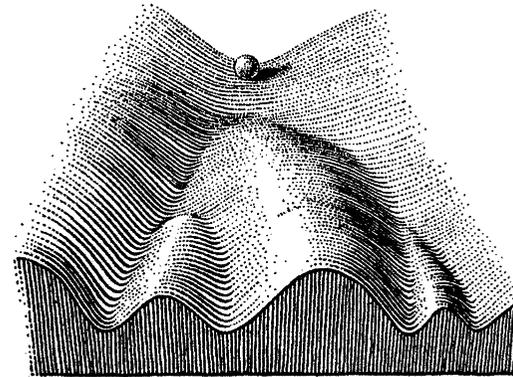


FIGURE 1. Waddington's epigenetic landscape. (Reproduced from Waddington,<sup>5</sup> p. 29, with permission from Taylor & Francis, London.)

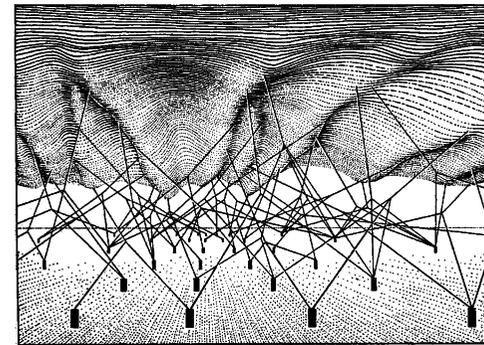
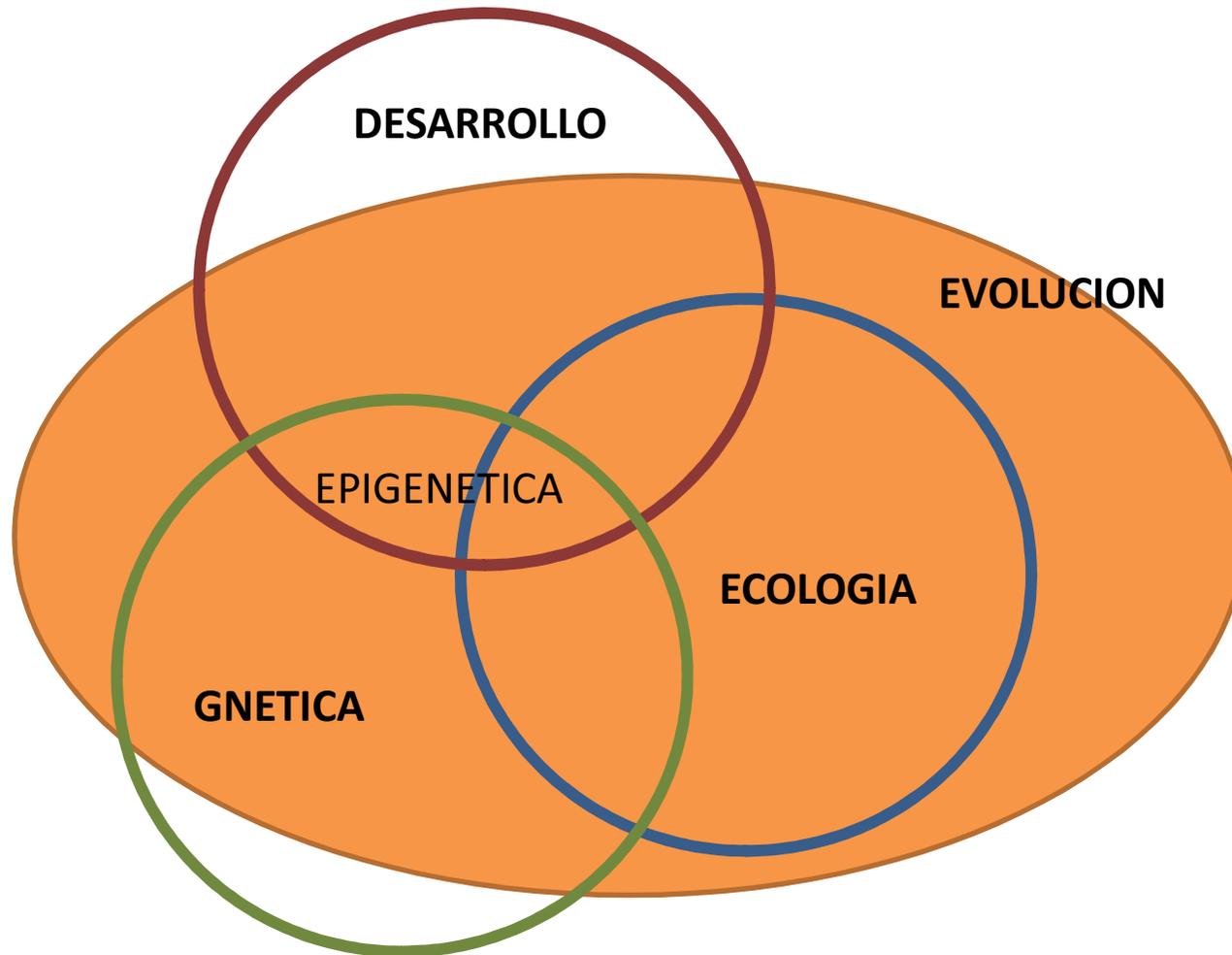


FIGURE 2. The interactions underlying the epigenetic landscape. (Reproduced from Waddington,<sup>5</sup> p. 36, with permission from Taylor & Francis, London.)

- Waddington y plasticidad: Células genéticamente similares (ej. riñón, hígado o piel) se diferencian fenotípicamente, pero su variación es epigenética.
- Canalización o plasticidad se refieren a aspectos diametralmente opuestos del proceso de desarrollo, pero que en definitiva responden al mismo fenómeno de desacoplamiento entre expresión fenotípica y genética.

# Epigenética desde la mirada de Waddington





blems and paradigms

## Bridging the gap between developmental systems theory and evolutionary developmental biology

Jason Scott Robert,<sup>1\*</sup> Brian K. Hall,<sup>2</sup> and Wendy M. Olson<sup>2</sup>

### Summary

Many scientists and philosophers of science are troubled by the relative isolation of developmental from evolutionary biology. Reconciling the science of development with the science of heredity preoccupied a minority of biologists for much of the twentieth century, but these efforts were not corporately successful. Mainly in the past fifteen years, however, these previously dispersed integrating programmes have been themselves synthesized and so reinvigorated. Two of these more recent synthesizing endeavours are evolutionary developmental biology (EDB, or "evo-devo") and developmental systems theory (DST). While the former is a burgeoning and scientifically well-respected biological discipline, the same cannot be said of DST, which is virtually unknown among biologists. In this review, we provide overviews of DST and EDB, summarize their key tenets, examine how they relate to one another and to the study of epigenetics, and survey the impact that DST and EDB have had (and in future should have) on biological theory and practice. *BioEssays* 23:954–962, 2001. © 2001 John Wiley & Sons, Inc.

### Developmental systems theory

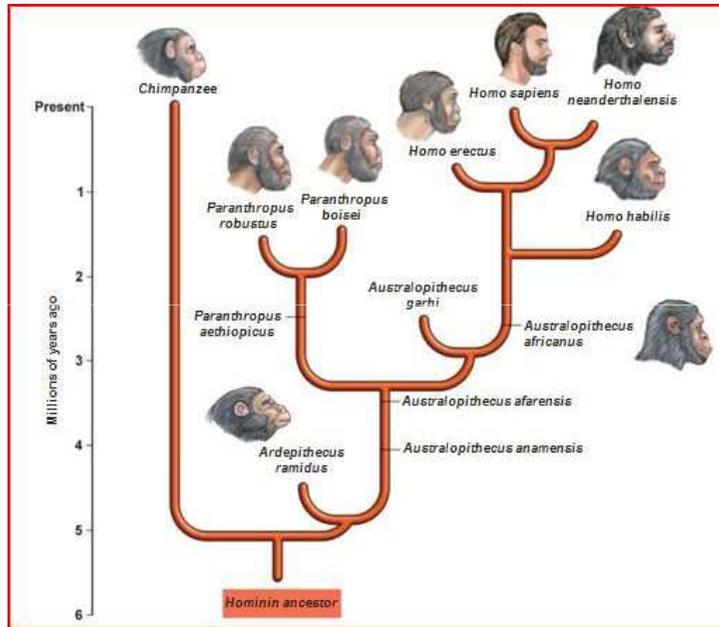
Developmental systems theory is not so much a single theory as a set of theoretical and empirical perspectives on the development and evolution of organisms. The developmental systems approach has its roots primarily in developmental and behavioural psychology,<sup>(1–9)</sup> expanded and amended more recently primarily by philosophers of biology and molecular biologists.<sup>(10–15)</sup> For many, the *locus classicus* of developmental systems theory is Susan Oyama's 1985 book, *The Ontogeny of Information*,<sup>(4)</sup> wherein Oyama rejected dichot-

omous views of development relying on the division of ontogenetic causes into genetic causes and generic (everything else, but usually mainly environmental) causes. For Oyama, as for other adherents to DST, developmental information resides neither *in* the genes nor *in* the environment, but rather emerges from the *interactions* of disparate, dispersed developmental resources—hence, the *ontogeny* of information. As against the usual interpretation of evolution as the transmission of genetic information between successive generations, DST underscores the ontogenetic construction of developmental information in each generation from both genetic and generic sources. Accordingly, ontogenetic processes are responsible for both the relatively reliable reproduction of type and the introduction of potentially evolutionarily significant variation. Developmental systems theory thus offers an alternative to the gene's-eye view of evolution and development held by many reductionists.

For DSTheorists, genes must be *deeply* contextualized. "If development is to reenter evolutionary theory, it should be development that integrates genes into organisms, and organisms into the many levels of the environment that enter into their ontogenetic construction" (p. 113).<sup>(5)</sup> In this task of deep contextualization, a central construct of DST is the *developmental system*, defined as "a mobile set of interacting influences and entities" comprising "all influences on development" at all levels, including the molecular, cellular, organismal, ecological, social and biogeographical (p. 72).<sup>(5)</sup> This interactive matrix of resources is contingent and may be spatiotemporally discontinuous, but the fluid components of the matrix share the evolutionary task of reliably (though not unfailingly) reproducing the organism/niche dyad.

### Central tenets of DST

DST is not a specific theory, nor do all developmental systems theorists adopt an identical framework. This duality forces the imaginative abstraction (or reconstruction) of the central themes of DST. We have identified seven interrelated theses, which appear to be accepted by most proponents of the developmental systems approach (Table 1). A conceptually similar table also appears in the Introduction to the most recent book on DST.<sup>(15)</sup>



DESARROLLO

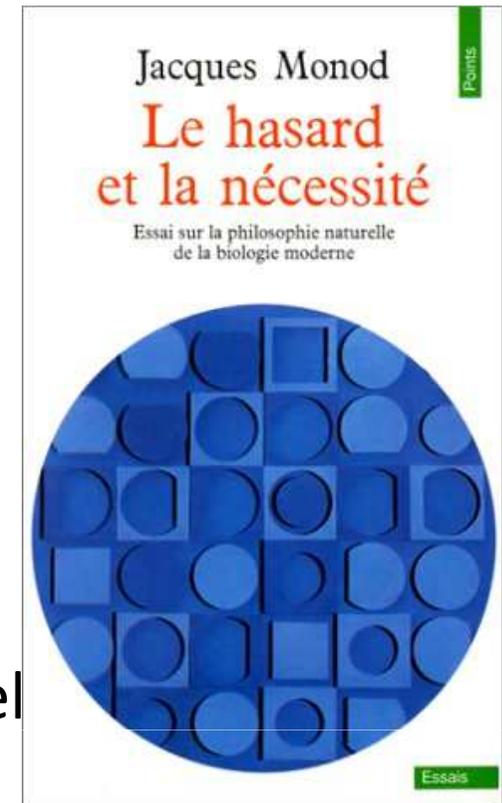
<sup>1</sup>Department of Philosophy and <sup>2</sup> Department of Biology, Dalhousie University, Halifax, NS Canada B3H 4J1.

Funding agencies: J.S.R. is supported by SSHRC and the Killam Trusts; B.K.H. and W.M.O. are supported by NSERC and the Killam Trusts.

Order of authors is random; the authors contributed equally to this paper.

\*Correspondence to: Jason S. Robert, Department of Philosophy, 1355 Dalhousie University, Halifax NS Canada B3H 4H6. E-mail: Jason.Robert@dal.ca

- “En la diversidad infinita de los fenómenos singulares, la ciencia solo puede buscar las invariantes”
- “La única fuente posible de modificaciones del texto genético, único depositario, a su vez de las estructuras hereditarias del organismo, se deduce necesariamente que solo el azar esta en el origen de toda novedad, de toda creación en la biosfera”.
- Pero una vez escrito en la estructura del ADN, el accidente singular y como tal esencialmente imprevisible, va a ser mecánica y fielmente replicado y traducido



- Sacado del mundo del puro azar, entra el de la necesidad, el de la certidumbres mas implacables. Pues la selección opera a escala macroscópica, la del organismo.
- Para la física, dice Monod, microscópica o cosmológica, vemos la causa de la incomprensión intuitiva: la escala de los fenómenos considerados trasciende las categorías de nuestra experiencia inmediata.
- SOLO LA ABSTRACCION PUEDE COMPENSAR ESTA INCAPACIDAD, SIN ANULARLA.

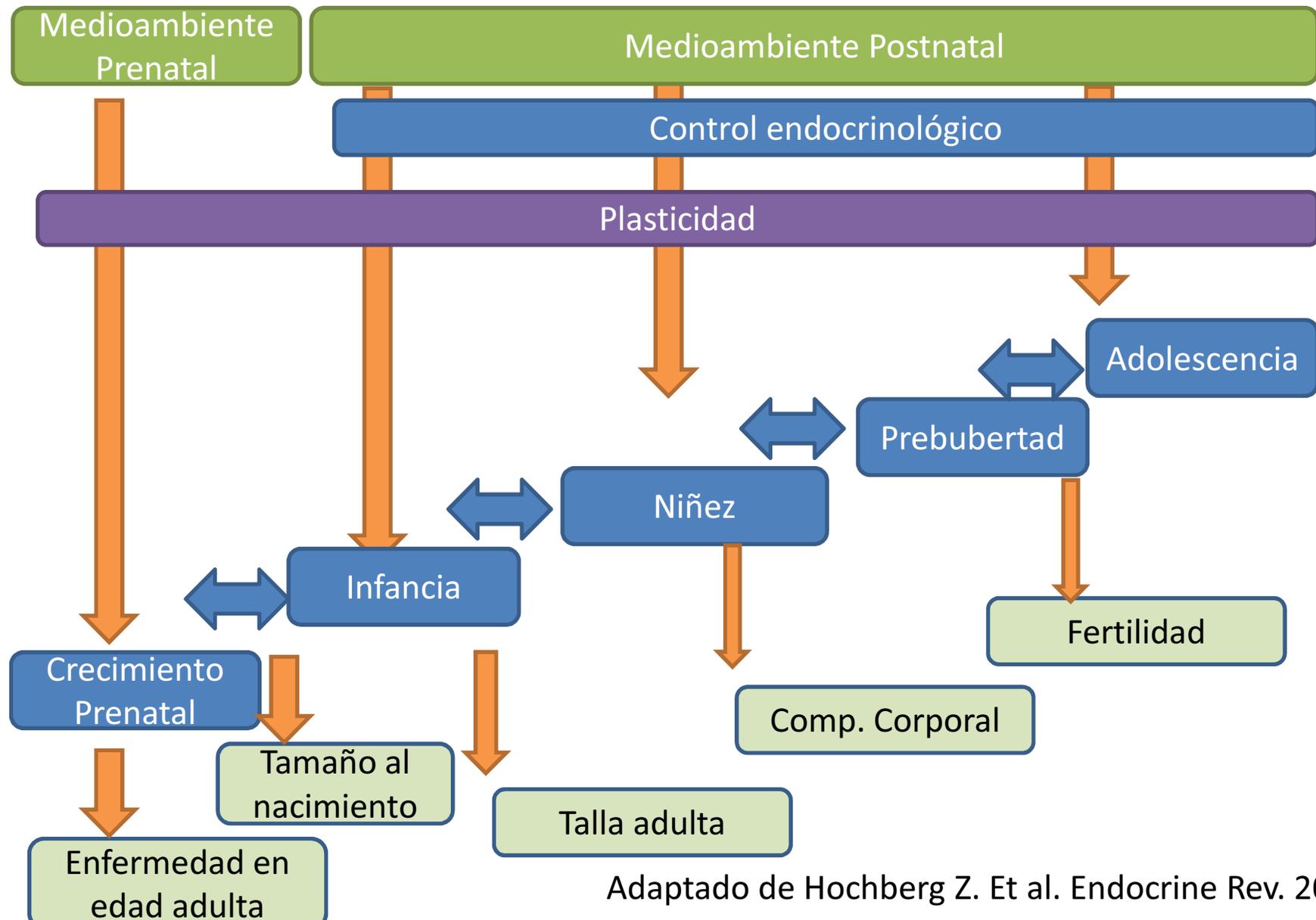
# Teleonomía

- La calidad de aparente propósito y de orientación a objetivos de las estructuras y funciones de los organismos vivos, la cual deriva de su historia y de su adaptación evolutiva para el éxito reproductivo.
- Los organismos vivos tienen dos historias:
  - Historia evolutiva, en escala de miles de años y
  - Historia del desarrollo individual, desde la concepción

# PLASTICIDAD

- La habilidad del genotipo en producir diferentes fenotipos en respuesta a diferentes condiciones medioambientales
- El tiempo de máxima plasticidad se da durante el desarrollo
- Sin embargo, variaciones fenotípicas heredables son igualmente posibles en etapas posteriores debido a la capacidad individual de responder al medioambiente.
- La capacidad del organismo de facilitar cambios es llamada adaptabilidad
- La plasticidad en la programación del desarrollo ha evolucionado para proveer las mejores chances de supervivencia y éxito reproductivo

# Periodos de plasticidad adaptativa



Adaptado de Hochberg Z. Et al. Endocrine Rev. 2011

# DOHaD: ejemplo de plasticidad del desarrollo

- Las variaciones fenotípicas son consideradas como anticipatorias de condiciones posteriores y son denominadas respuesta predictiva adaptativa que el organismo induce con expectativas de futuro beneficio (aptitud).

# DOHaD: ejemplo de plasticidad del desarrollo

- Las variaciones fenotípicas son consideradas como anticipatorias de condiciones posteriores y son denominadas respuesta predictiva adaptativa que el organismo induce con expectativas de futuro beneficio (aptitud).
- Con que fin?

SUPERVIVENCIA Y REPRODUCCION

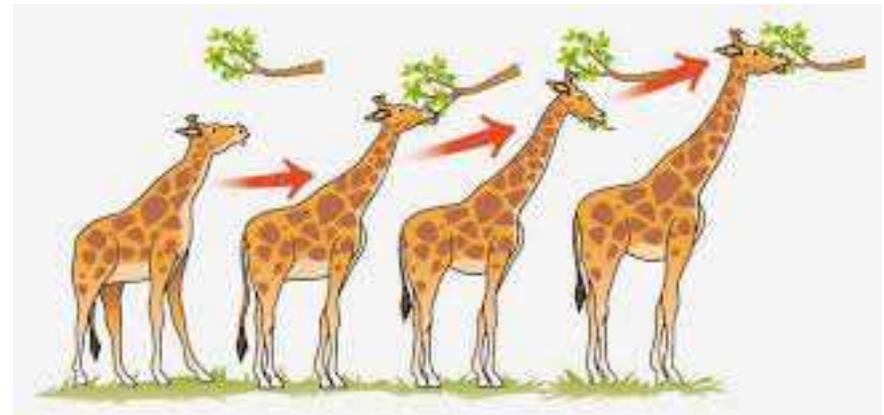
- DOHaD desafía la interpretación simplista del fenotipo como resultado directo e invariable del genotipo, que ha dominado gran parte de la historia, aunque fuera planteado por científicos como Waddington
- La incompatibilidad o desfase se da cuando la evolución como especie y la evolución como individuo no se condice.
  - LA ENFERMEDAD METABOLICA ES UN EJEMPLO DE ELLO

- Una especie se considera bien adaptada y se adecua en términos evolutivos cuando puede sobrevivir para reproducir y desplegar la consistencia relativa a través de generaciones
- La estabilidad del fenotipo ocurre mas frecuentemente cuando las especies se han adaptado a un rango variable de condiciones ambientales que se mantienen relativamente estables a escalas generacionales

- Los caminos fenotípicos pueden ocurrir con cambios rápidos como en el caso de situaciones de aclimatación, o bien a lo largo de generaciones, como selección natural
- La plasticidad adaptativa permite a las especies responder a cambios en el medioambiente con el fin de **reproducirse y sobrevivir**

# Desde la perspectiva de la evolución

- Si miramos desde la óptica de Darwin y la teoría de selección natural, los fenotipos que sobreviven son mejor adaptados a las condiciones prevalentes que las formas alternativas



# Sin embargo, existen dos tipos de fenómenos asociados a plasticidad

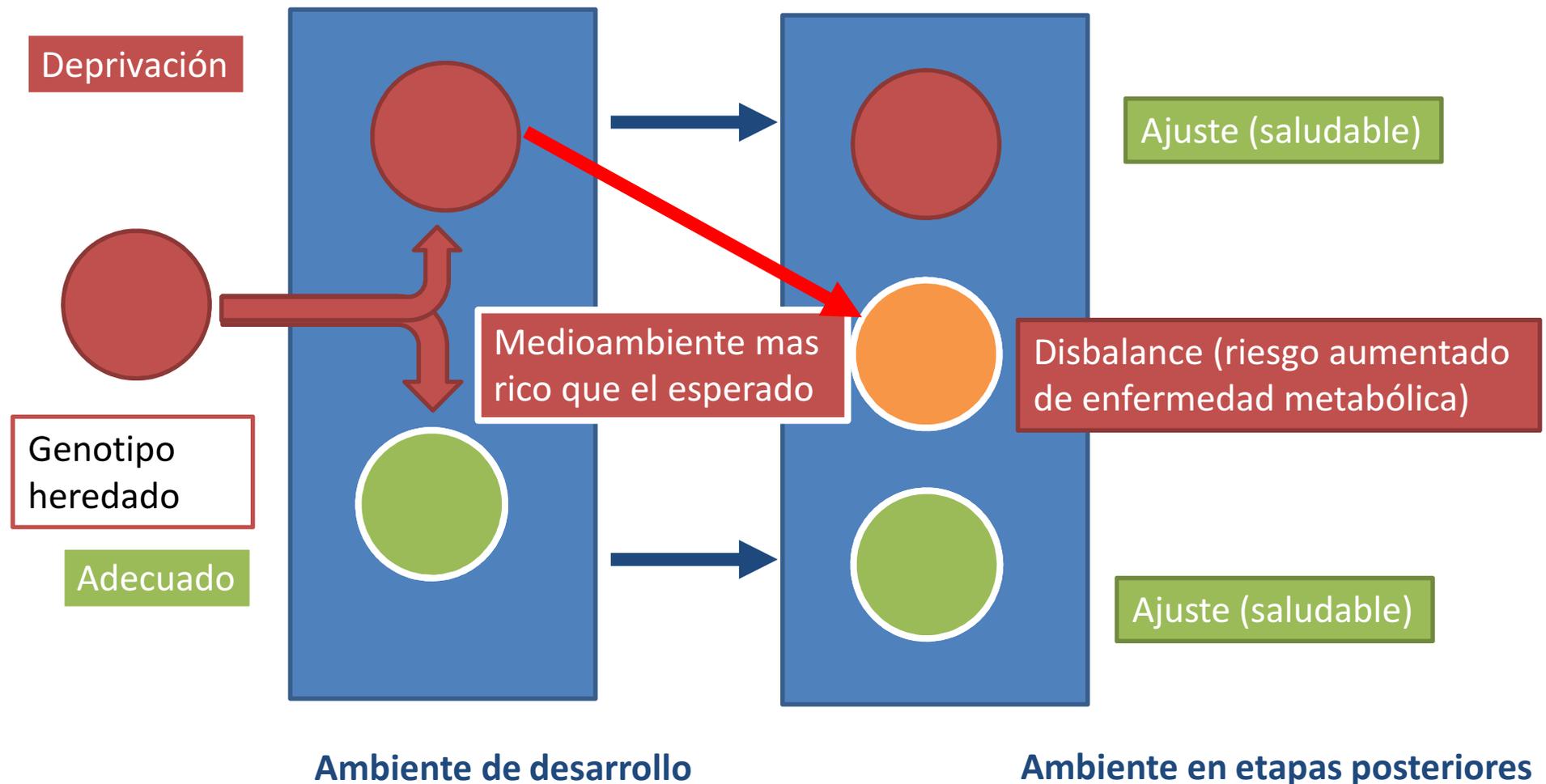
- Respuesta adaptativa predictiva o anticipatoria:
  - el organismo prevé el ambiente y adapta y ajusta su trayectoria fenotípica de acuerdo a ello
- Respuesta adaptativa inmediata:
  - promueve la respuesta a corto plazo, adaptativa, en etapas de crecimiento fetal y postnatal, previendo mayores beneficios en etapas posteriores
- Se dan mecanismos de adaptación y compensación, en virtud de “costos y beneficios” que implican un costo significativo, que aseguren la supervivencia a corto plazo a expensas de ventajas a largo plazo

# Éxito o fracaso

- Desde esta perspectiva, la RCIU ¿cómo puede considerarse?



# ¿Deprivación o Disbalance?



Adaptado de Hochberg Z. Et al. Endocrine Rev. 2011

# Señales de balance energético

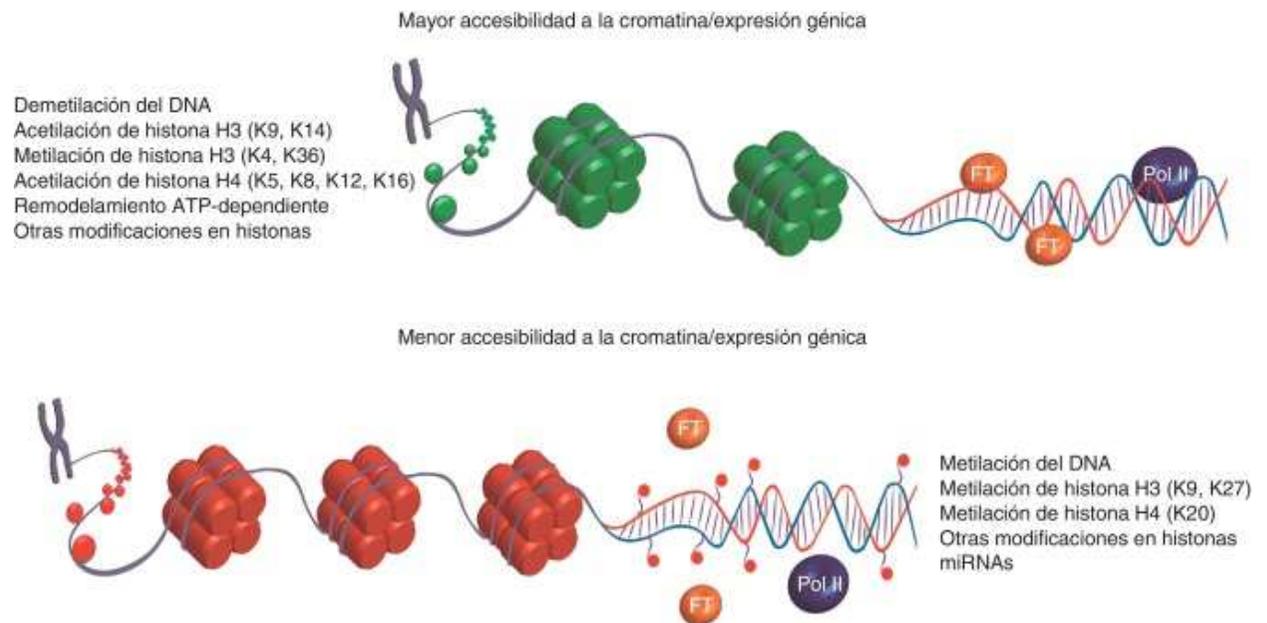
- Intrínsecas: leptina, IGF I, GH, grelina, hormona tiroidea, insulina, eje cortisol-cortisona
- Extrínsecas: nutrición pre y postnatal, estresores, químicos, etc.

# Mecanismos adaptativos que influyen sobre el fenotipo

- Cambios en la secuencia de genes y frecuencia en una población o especie, que ocurre a lo largo de cientos de miles de años
- Cambios en la homocigocidad (alelos similares en cromosomas homólogos) que se da en varios cientos de años
- Plasticidad adaptativa fenotípica, que ocurre a lo largo de la vida de una persona
- Aclimatación a corto plazo, que puede alcanzar meses o años

# Marcadores epigenéticos

- Metilación ADN
- Modificación de histonas
- RNA no codificante



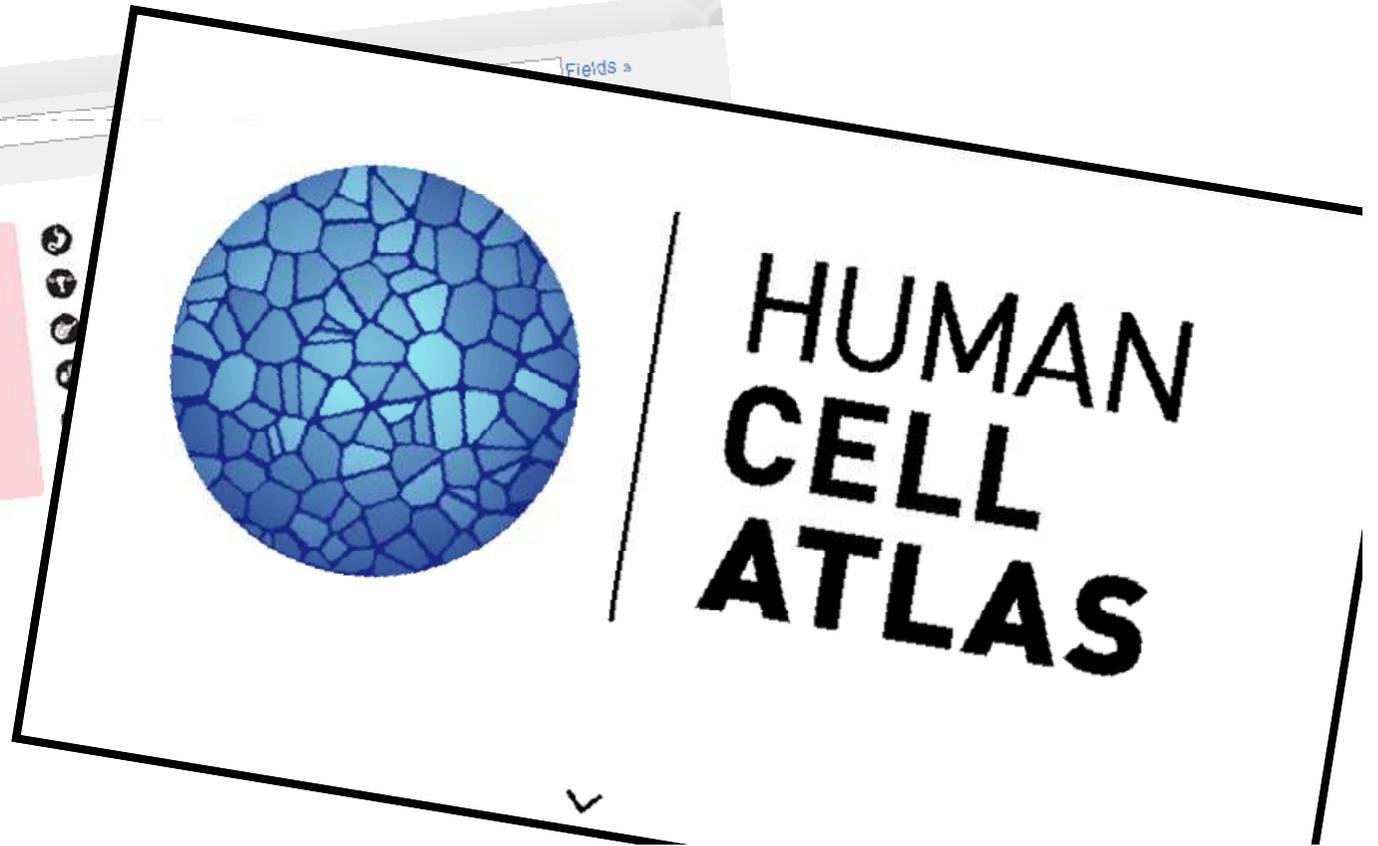


# Niveles de abordaje

analysis

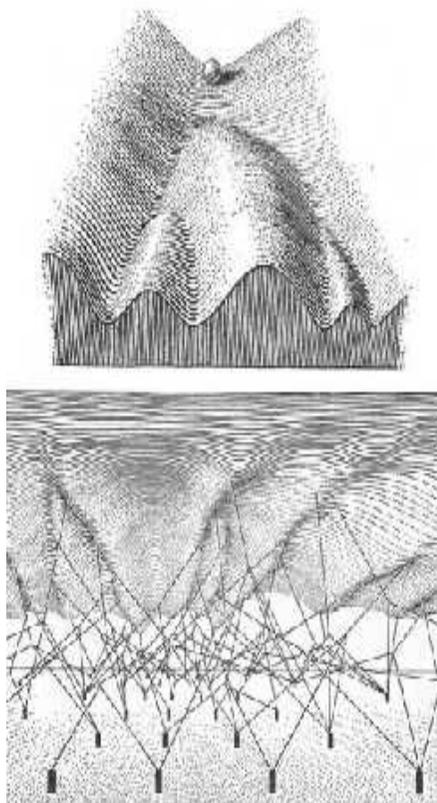
## THE HUMAN PROTEIN ATLAS

ABOUT HELP BLOG



# Desafíos para el abordaje

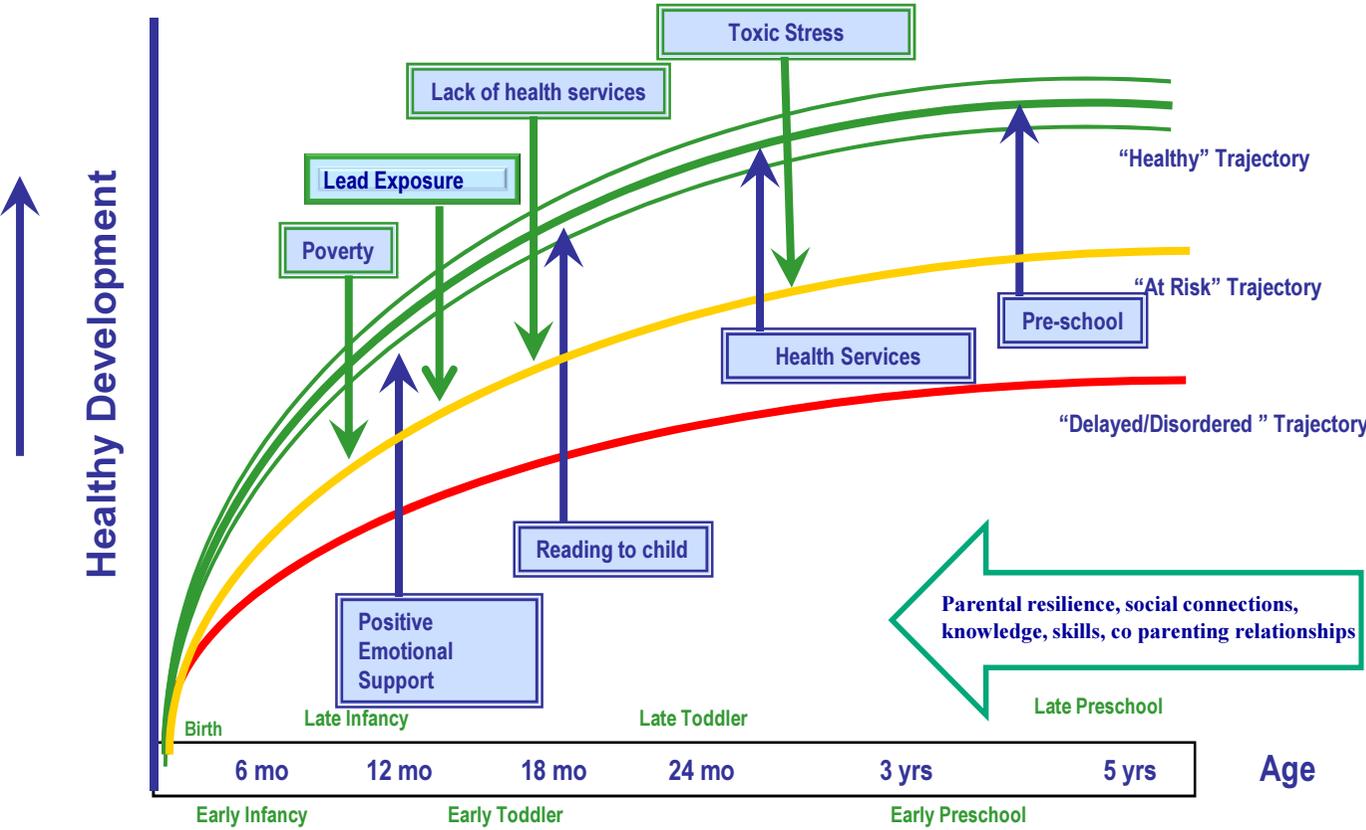
- Momentos
- planos
- mecanismos
- Mirada estática o dinámica

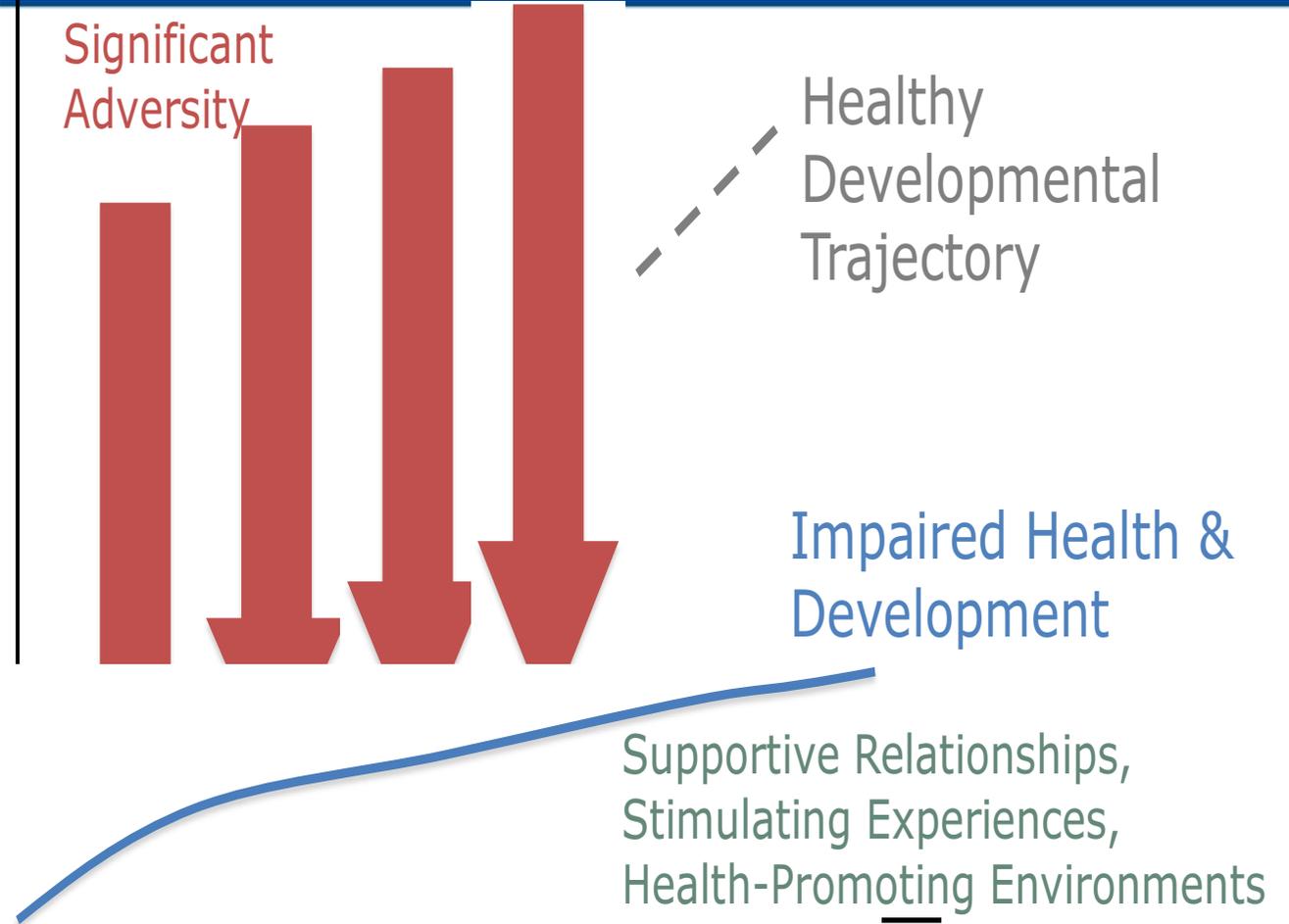


---

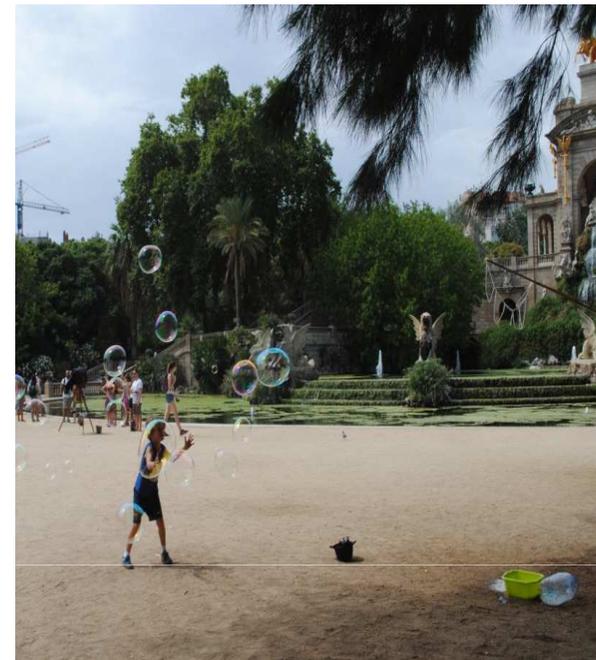
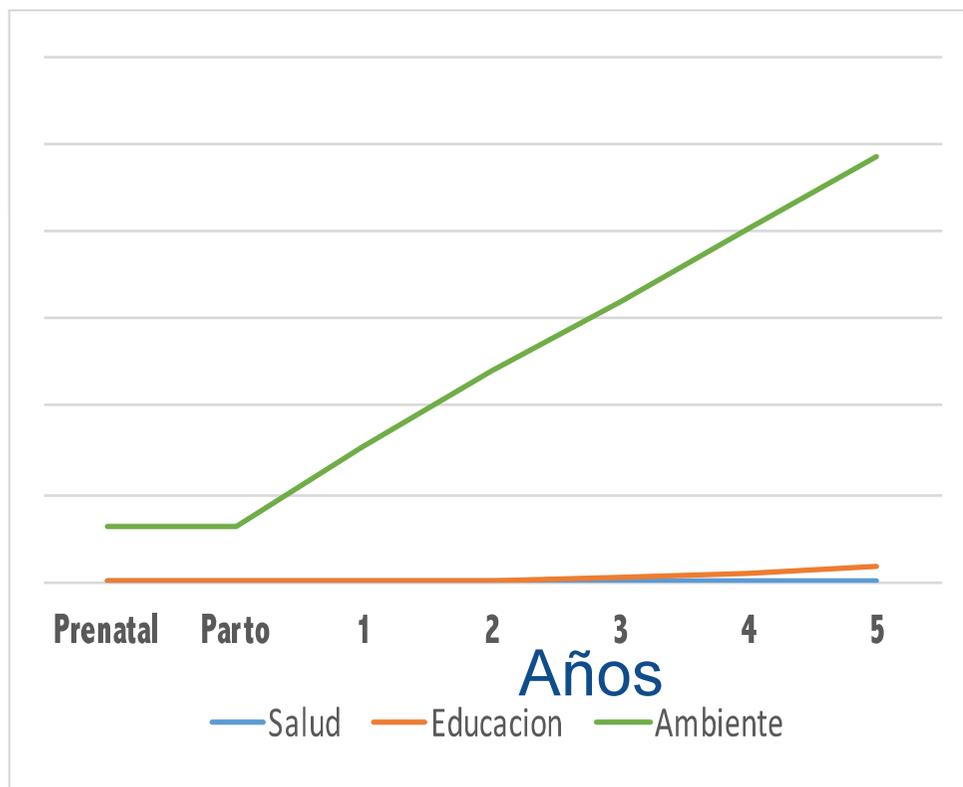
PLASTICIDAD  
DESDE LA  
PERSPECTIVA  
DEL CURSO  
DE VIDA – QUE  
IMPLICA PARA  
LA PEDIATRIA

# Optimizing Health Development: Reducing Risk & Enhancing Protective Factors





# ¿Qué lugar ocupa el ambiente?



# Plasticidad y mecanismos epigenéticos

- ¿Culpables y responsables?



- Mecanismos orientados a favorecer la supervivencia y la reproducción de los individuos y especies, se tornan, ante condiciones de desigualdad, en medios que :
- Profundizan tales desigualdades,
- Afectan la calidad de vida
- Imprimen costos en múltiples aspectos

**MUCHAS GRACIAS!**



**Organización  
Panamericana  
de la Salud**



**Organización  
Mundial de la Salud**



**Centro Latinoamericano de Perinatología  
y Salud de la Mujer y Reproductiva - CLAP/PAHO**