Sammanställning av infraljudens påverkan av fosterprogrammering
Effekter av mödraspänning på epigenetiska markörer på fostervävnader och neuroutveckling vid olika graviditetsåldrar: En systematisk granskning

Shabana Jassim Shaheen Basheer - omdömen

doi: https://doi.org/10.1101/2025.04.05.25325300
https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2025.04.05.25325300v1.full

Denna artikel är en preprint och har inte blivit peer-reviewed. Det rapporterar ny medicinsk forskning som ännu inte har utvärderats och därför inte bör användas för att styra klinisk praxis.

Sammanfattning

Teorin om utvecklingsmässiga ursprung för hälsa och sjukdom (DOHaD) antog att miljöexponeringar under tidigt liv (särskilt in-utero-perioden) permanent kan påverka hälsa och sårbarhet för sjukdomar senare i livet.

Detta spännande koncept har varit föremål för stort intresse i senare forskning, eftersom mycket viktig utveckling av fostrets neuronala nätverk och hjärncellsdelning sker under fostrets liv. Fosterprogrammering antyder att miljön in-utero nu i allt högre grad tros ha en stor inverkan på långsiktig hälsa och mönster av sjukdomsutveckling senare i livet. Det finns också vissa bevis som visar trans-generationell epigenetisk programmering av gener. Olika biologiska mekanismer är sannolikt involverade. Fosterprogrammering, epigenetiska modifieringar är bara en av dem. Denna systematiska studie syftar till att granska för närvarande tillgängliga primära forskningsdata för att bedöma betydelsen av moderns stress i epigenetisk modifiering som påverkar fostrets neurologiska utveckling, bedömt från foster- eller moderns vävnadsprovtagning.

Resultat

Denna systematiska litteraturöversikt omfattar minst 40 oberoende primärstudier och involverar cirka 19 400 mödrar indikerade att olika typer av maternell stress. De ger distinkta epigenetiska signaturer i vävnader kopplade till fosterutveckling. Faktorer som kronisk psykologisk stress, traumatisk exponering och symtom på ångest eller depression är alla associerade med specifika mönster av DNA-metylering. Stressresponsgener, särskilt NR3C1, FKBP5 och HSD11B2, visar konsekvent förändrad metylering. En undersökning av maternell rökning dokumenterade globala DNA-metyleringsförändringar i fostrets hjärnvävnad, medan de flesta studier undersökte placenta, navelsträngsblod eller kindceller.

I tidiga graviditeter fann man att maternell depression, upplevd stress och negativa livshändelser relaterar till förändrad metylering av NR3C2, MEST och andra markörer berikade för neurologiska utvecklingsfunktioner. Däremot var maternell stress under senare trimestrar associerad med förändringar i NR3C1, FKBP5, BDNF och relaterade gener, ibland även med könsspecifika effekter. Traumatisk och särskilt krigsrelaterad stress ger kraftiga ökningar av NR3C1-metylering som kan bestå senare i livet. Dessa fynd stöder att typen och tidpunkten för maternell stress selektivt driver epigenetiska modifieringar i gennätverk som är avgörande för neuroendokrin funktion och neural utveckling.

Slutsats

Tidpunkten och typen av maternell stress avgör vilka specifika gener som genomgår metyleringsförändringar i fostrets vävnad, där tidiga och sena graviditetsperioder uppvisar tydliga epigenetiska signaturer. Även om flera viktiga likheter noterades, fanns det vissa motstridiga resultat, vilket kan tillskrivas begränsad urvalsstorlek eller heterogenitet mellan studierna. Ytterligare forskning med mer robust standardisering och mer storskaliga randomiserade studier behövs för att validera den exakta mekanismen och effekten på epigenetik på grund av maternell stress.

Diskussion

De flesta studier som undersökte traumatisk stress ansåg exponering under graviditeten, troligen på grund av den ihållande karaktären hos de studerade stressorerna (t.ex. krig, naturkatastrofer). Det konsekventa deltagandet av stressrelaterade gener (NR3C1, FKBP5) tyder på att traumatisk stress kan påverka utvecklingen av det fetala stressresponssystemet.

Clukay et al. (2018) fann metyleringsförändringar i gener som är involverade i metylering/demetyleringskomplexet (DNMT1, DNMT3A, TET3, MBD2), vilket tyder på att traumatisk stress kan förändra epigenetiska mekanismer själv.

Långsiktiga effekter

Radtke et al. (2011) visade att mödraexponering för våld i nära relationer under graviditeten var förknippad med ökad NR3C1-metylering hos ungdomars avkomma, vilket tyder på långvariga epigenetiska effekter av prenatal traumaexponering. Mödraångest och depression visade sig ha könsspecifika effekter.

Braithwaite et al. (2015) fann ökad NR3C1 1F metylering endast hos manliga spädbarn.

Nazzari et al. (2023) rapporterade ökad BDNF-metylering hos män i samband med moderlig ångest.

Wiley et al. (2022) rapporterade lägre metylering av OXTR2 (oxytocinreceptor) associerad med mödraångest, vilket tyder på en potentiell roll för oxytocinsystemet i "intergenerational överföring" av stresseffekter.

Medan Wu et al. (2020) undersökte cytokingenvarianter snarare än metylering, vilket belyser den potentiella rollen av inflammatoriska vägar för att förmedla effekterna av mödrade depression på fosterutveckling

Det konsekventa deltagandet av HPA-axelrelaterade gener tyder på att förändringar i stressresponssystem kan vara en nyckelmekanism genom vilken mödrastress påverkar fosterutvecklingen.

Förändringar i HSD11B2-metylering kan förändra placentalbarriärfunktionen, vilket kan utsätta fostret för högre nivåer av moderkortisol.

Det konsekventa deltagandet av HPA-axelrelaterade gener (NR3C1, FKBP5) tyder på att förändringar i stressresponssystem kan vara en nyckelmekanism genom vilken maternell stress påverkar fosterutvecklingen.

Metylationsförändringar i präglade gener (t.ex. IGF2/H19) kan påverka tillväxt och utveckling av fostret.

Inblandning av stressrelaterade gener (CRH, FKBP5) och tillväxtrelaterade gener (IGF2/H19) tyder på att mödrastress kan påverka både stresshanteringssystem och tillväxtreglering.

Resultaten relaterade till immunrelaterade gener (FOXP3, TNF-) belyser den potentiella rollen av immunsystemets modulering i moderns stressrespons.

Inblandning av stressrelaterade gener (NR3C1, NR3C2) tyder på att tidig graviditetsstress kan påverka utvecklingen av fosterstressresponssystemet. De omfattande effekter som observerats av Lund et al. (2021) indikerar att tidig graviditetsstress kan ha en bred inverkan på fetal epigenetisk programmering. Medan de flesta studier inte undersökte långsiktiga resultat, tyder sambandet med spädbarns-kortisolreaktivitet (Galbally et al, 2020) på att tidig graviditetsstress kan ha varaktiga effekter på avkommans stressfysiologi.

Flera studier kopplar placenta-metyleringsförändringar till viktiga utvecklingsresultat.

Appleton et al, 2015. Spädbarns neurobeteende.

Hoffman, 2016; Monk et al, 2016. Fostrets koppling och beteende.

Kertes et al, 2016; Williamson et al. Födelsevikt.

Miranda et al, 2019. Fostertillväxtbegränsning.

Galbally et al, 2020; Stroud et al, 2014; Wang et al, 2022. Spädbarns cortisolreaktivitet.

Resultaten visade att ihållande NR3C1 metyleringsförändringar var förknippade med lägre visuospatial minnesprestanda i vuxen ålder.

De andra studierna angav inte utvecklingseffekter, vilket belyser behovet av mer forskning om de funktionella konsekvenserna av dessa ihållande epigenetiska förändringar.