

SETMANA
SALUDABLE
I
SOSTENIBLE
De l'1 al 5 d'abril



Facultat
de Biociències

UAB

JORNADA SOBRE TRASTORNOS ALCOHÒLIC FETAL 5 de Abril, 2019

TRASTORNOS DEL ESPECTRO ALCOHOLICO FETAL: Efectos del alcohol durante el desarrollo cerebro y alteraciones en la conducta



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Consuelo Guerri
Centro de Investigación Príncipe Felipe
Valencia

BREVE HISTORIA DEL SINDROME ALCOHOLICO FETAL, SU DESCUBRIMIENTO y ACEPTACION POR LOS CLINICOS

Recognition of FAS



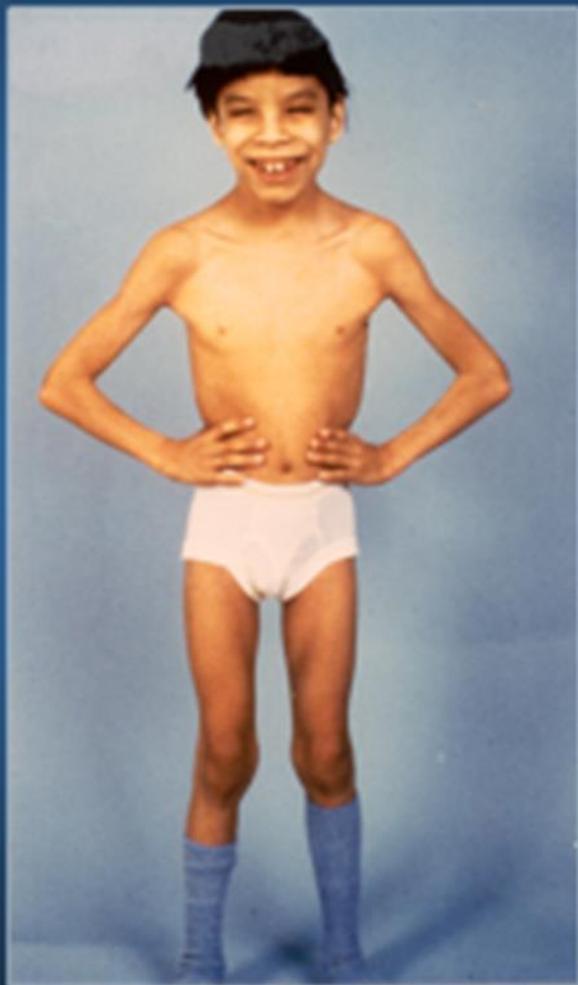
- The pattern of deficits that we now recognize as FAS was first reported in the scientific literature in 1968 by a French pediatrician, **Paul Lemoine**, but no attention was paid to his report.
- In 1973, two American pediatricians (**Ken Jones and David Smith**) also observed this pattern in children of women who had consumed alcohol heavily during pregnancy.
- They introduced the term “**fetal alcohol syndrome.**”
(Lancet 2, 999,1973)



Síndrome Alcohólico Fetal

Principales Características

- Dismorfia facial, patrón específico
- Deficiencias del crecimiento pre y postnatal
- Alteraciones estructurales y funcionales del sistema nervioso central



Características craneofaciales asociadas al Síndrome Alcohólico Fetal

Rasgos Específicos

pliegues palpebrales cortos

cara media plana

nariz corta

Philtrum indistinto

labio superior delgado

Rasgos Asociados

pliegues epicánticos
puente nasal bajo

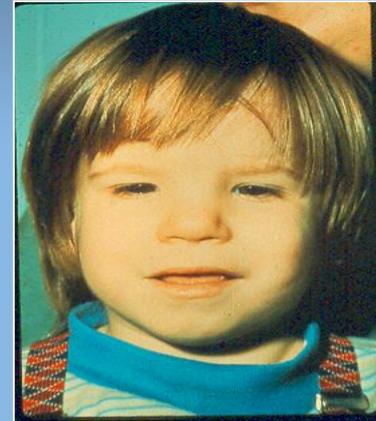
anomalías auriculares menores

micrognatia

En el niño pequeño



Primeros niños descritos de SAF



Dr. Ann Streissguth, University Washington, School of Medicine



Dr. Ann Streissguth and Dr. Paul Lemoine
Nantes, France, 1981



Department of Psychiatry and Behavioural Science,
Seattle, USA

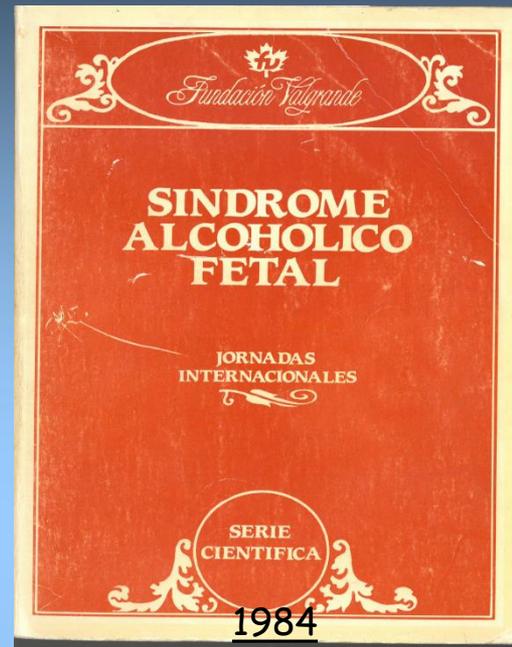
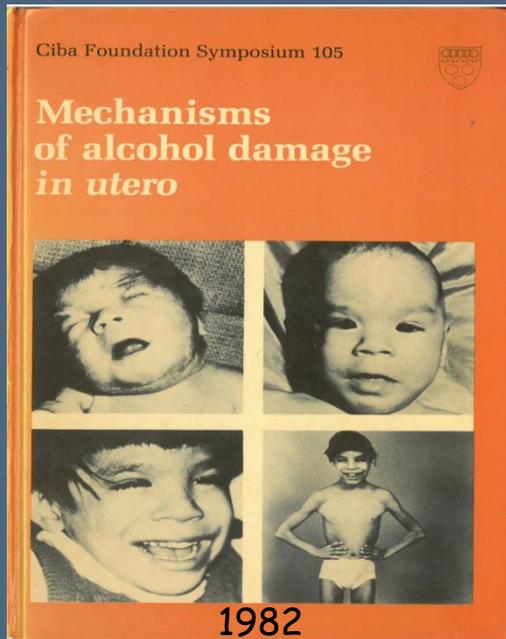
Streissguth et al. Intelligence, behavior, and dysmorphogenesis in the fetal alcohol syndrome: a report on 20 patients. J.Pediatr 92(3):363-7, 1978

Streissguth AP, Landesman-Dwyer S, Martin JC, Smith DW. Teratogenic effects of ethanol in humans and Laboratory Animals, *Science.18;209(4454):353-61, 1980*

SAF España

Cahuana A y Gairi et al. "Embryofetopatía Alcohólica. Estudio de 17 casos. *Acta Esp. Pediatr. 16 302-311, 1982*

Primeros Congresos y libros sobre Síndrome Alcohólico Fetal en Europa, y controversia del consumo de alcohol durante la gestación



- F. Majewski: Sintomatología de la Embryopatía Alcohólica, Fund Valgrade, 1984
- G. Larsson, Programa de identificación de bebedoras y prevención del SAF. Fun. Val
- S. Steissguth, Alteraciones psicológicas y de la conducta en niños con SAF. Fund Val

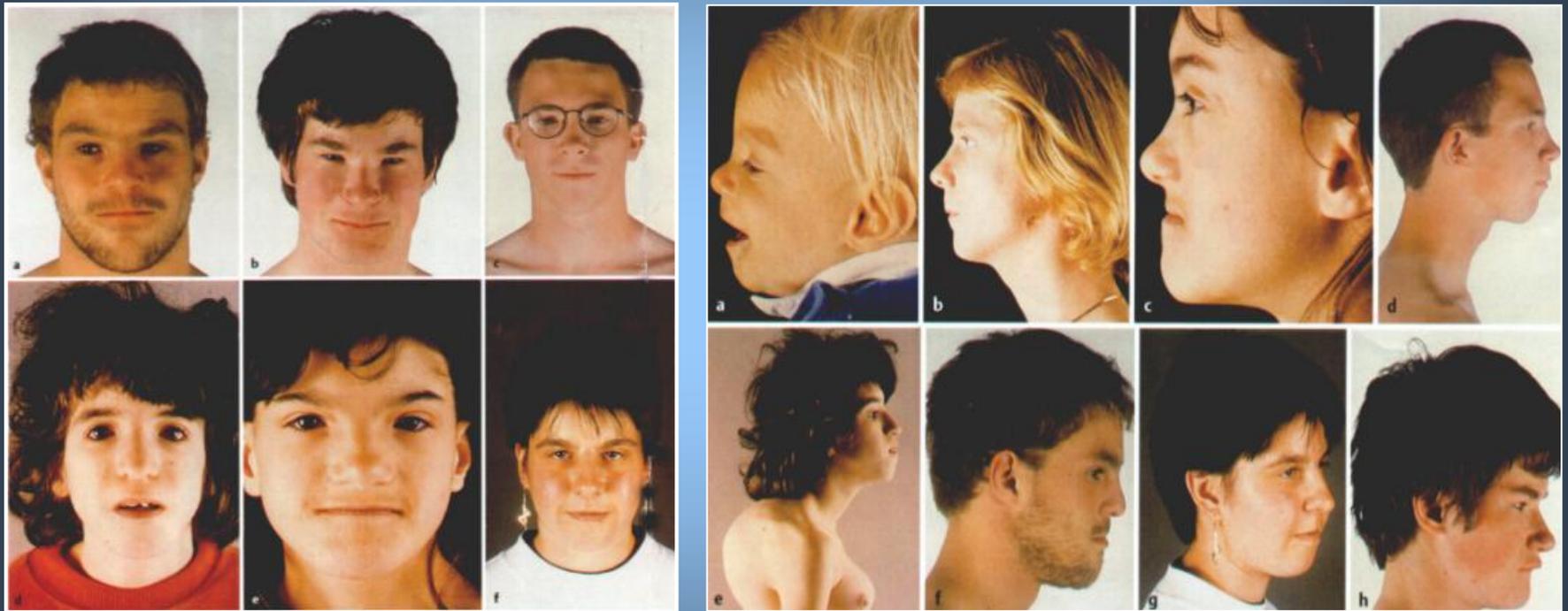
Guerra C, Riley Ed, Stromland K. Commentary on the recommendations of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists concerning alcohol consumption in pregnancy. Alcohol and Alcoholism 34(4):497-501, 1989.

Valencia:

C. Guerra, International Workshop on Alcohol and Fetal Development (1990)

•C Guerra "Prenatal Alcohol Exposure: Advancing Knowledge through International Collaborations", Instituto Nacional de la Salud (NIAAA), (2001). Valencia 8-12 Septiembre, (2001).

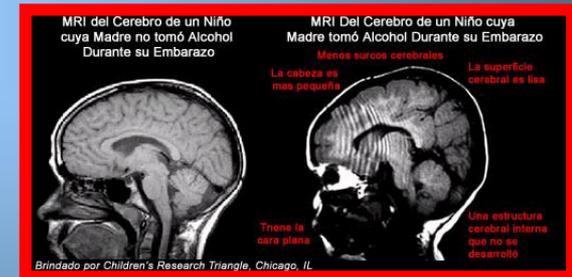
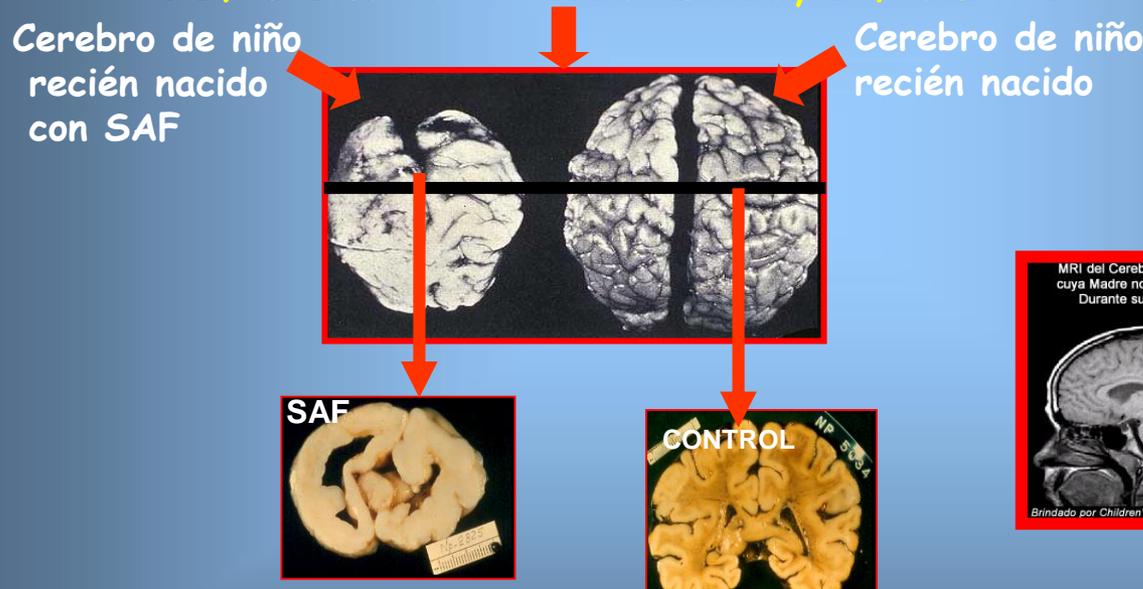
Embriofetopatía Alcohólica, Alemania diferentes edades



Löser, et al., Dtsch Med Wochenschr. 1999

EL CEREBRO EN DESARROLLO ES EL ORGANOS MAS VULNERABLE A LOS EFECTOS DEL

- Estructurales (reducción del tamaño cerebral y alteraciones en su estructura)
- Neurológicas
- Funcionales (retraso del desarrollo psicomotor, deficiencias intelectuales, dificultad de aprendizaje)



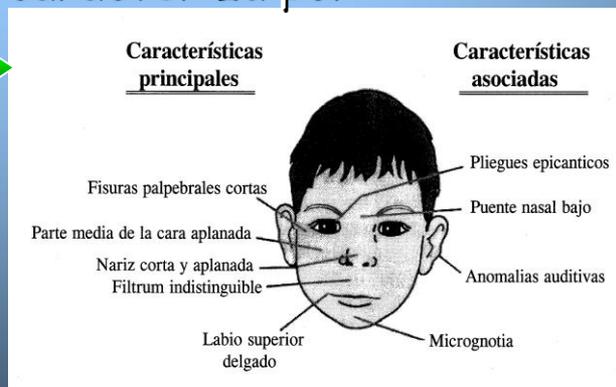
En el cerebro de niños con Síndrome Alcohólico Fetal, además de una reducción en su tamaño, se observan deficiencias en la formación de zonas cerebrales, reducción en los pliegues superficiales, etc. Estas malformaciones cerebrales estructurales conllevan a problemas mentales graves, retraso mental, hiperactividad, problemas de conducta, memoria y aprendizaje

El alcohol es un neuro-teratógeno y altera el desarrollo de cerebro

- * El alcohol es uno de los tóxicos más importantes que afecta el desarrollo de cerebro.
- * Su consumo durante el embarazo puede producir un amplio rango de deficiencias cognitivas y conductuales así como anomalías físicas, siendo una de las primeras causas evitables de defectos en el nacimiento y deficiencias cognitivas y de conducta (Acad. Pedi. EEUU, 2000)
- * Las alteraciones más graves se observan en niños de madres que han consumido altas cantidades de alcohol durante el embarazo y que puede conllevar al Síndrome Alcohólico Fetal.

El Síndrome Alcohólico Fetal se caracteriza por:

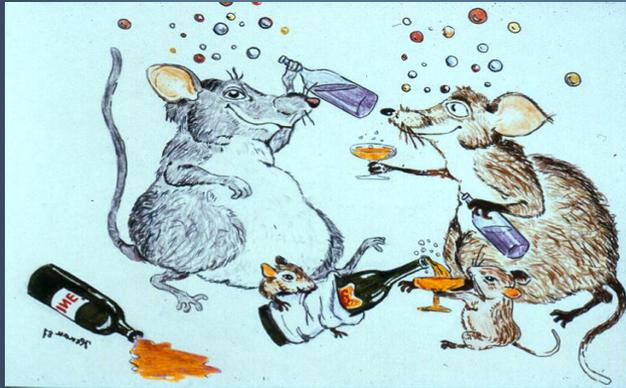
1) DISMORFIA FACIAL



2) DEFICIENCIAS DEL CRECIMIENTO



LOS MODELOS ANIMALES DEMOSTRARON QUE EL ALCOHOL ES UN TERATOGENO Y CAUSA ALTERACIONES EN EL DESARROLLO CEREBRAL



Alcohol and acetaldehyde levels in the fetuses and ethanol metabolism, Hormonal dysfunctions.

Nutrition



Maternal behavior

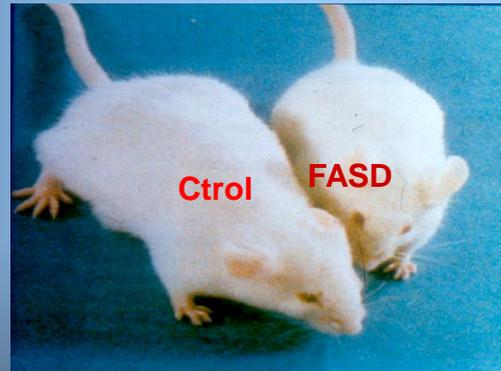


Guerri et al., 1982,1985,1986, 1989,1992)

Reducción corporal y cerebral



Maternal alcohol damage on Ethanol Teratogenicity (Sanchis et al., Teratology ,1987)



FASD offspring's /FASD children

- Liver alterations and dysfunctions (Renau-Piqueras et al., 1985, 1987,1987, 1992)
- Ocular dysfunctions, Optic nerve hypoplasia (Pinazo-Duran et al., 1993,1996,1997)

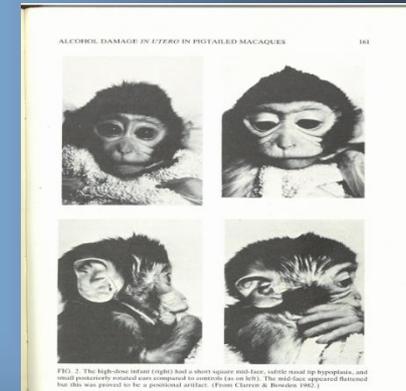
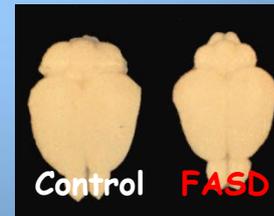
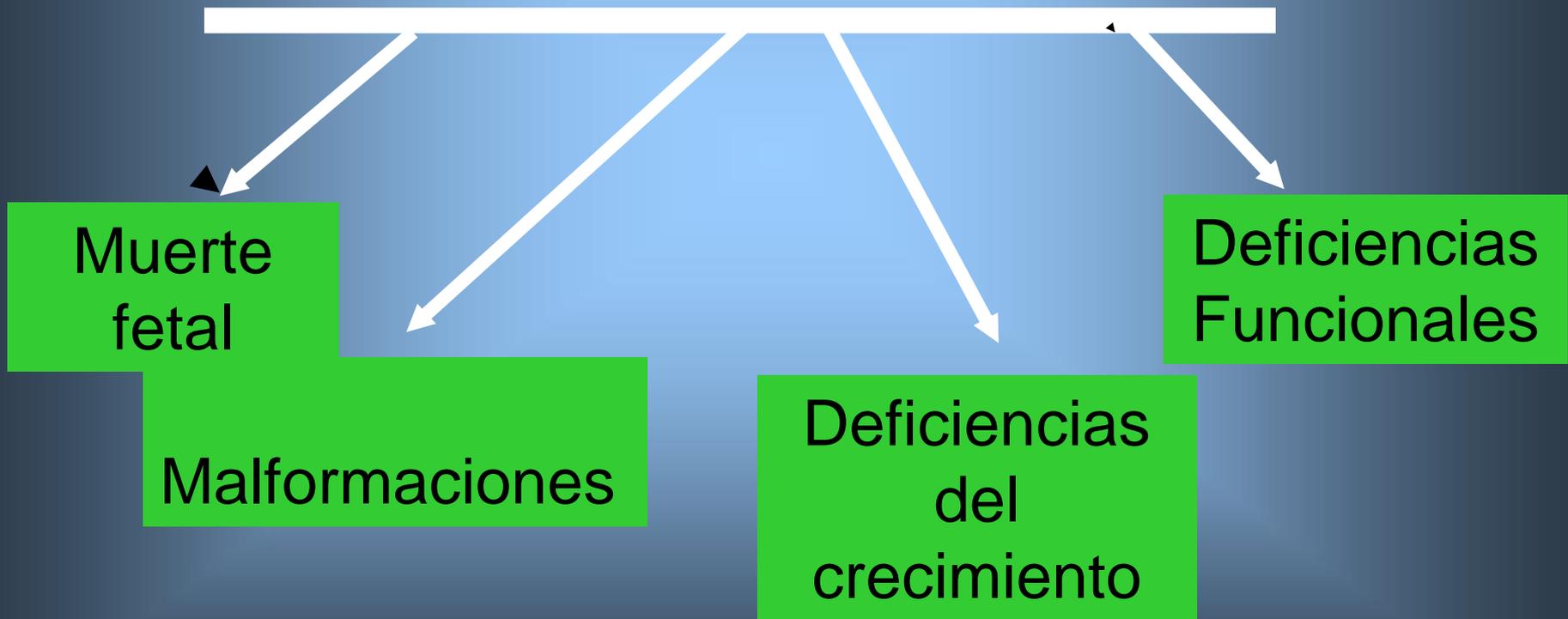


FIG. 2. The high-dose infant (right) had a short square mid-face, subtle nasal tip hypoplasia, and small, posteriorly rotated ears compared to controls (as on left). The mid-face appeared flattened but this was proved to be a postnatal artifact. (From Chazotte & Rowden 1982.)

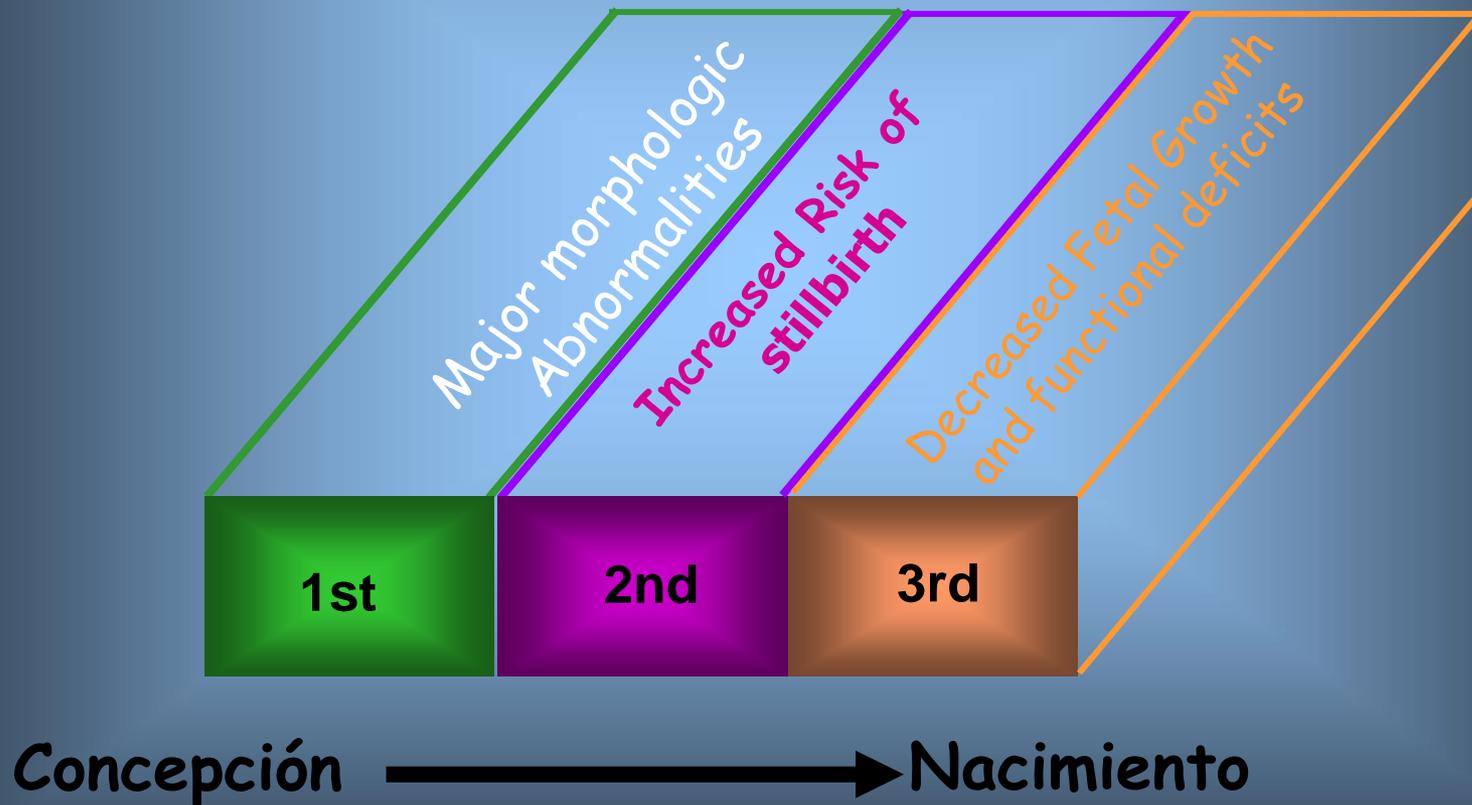


Alcohol como Teratógeno

La exposición Prenatal al etanol causa:



Efectos de la exposición al alcohol Y malformaciones fetales

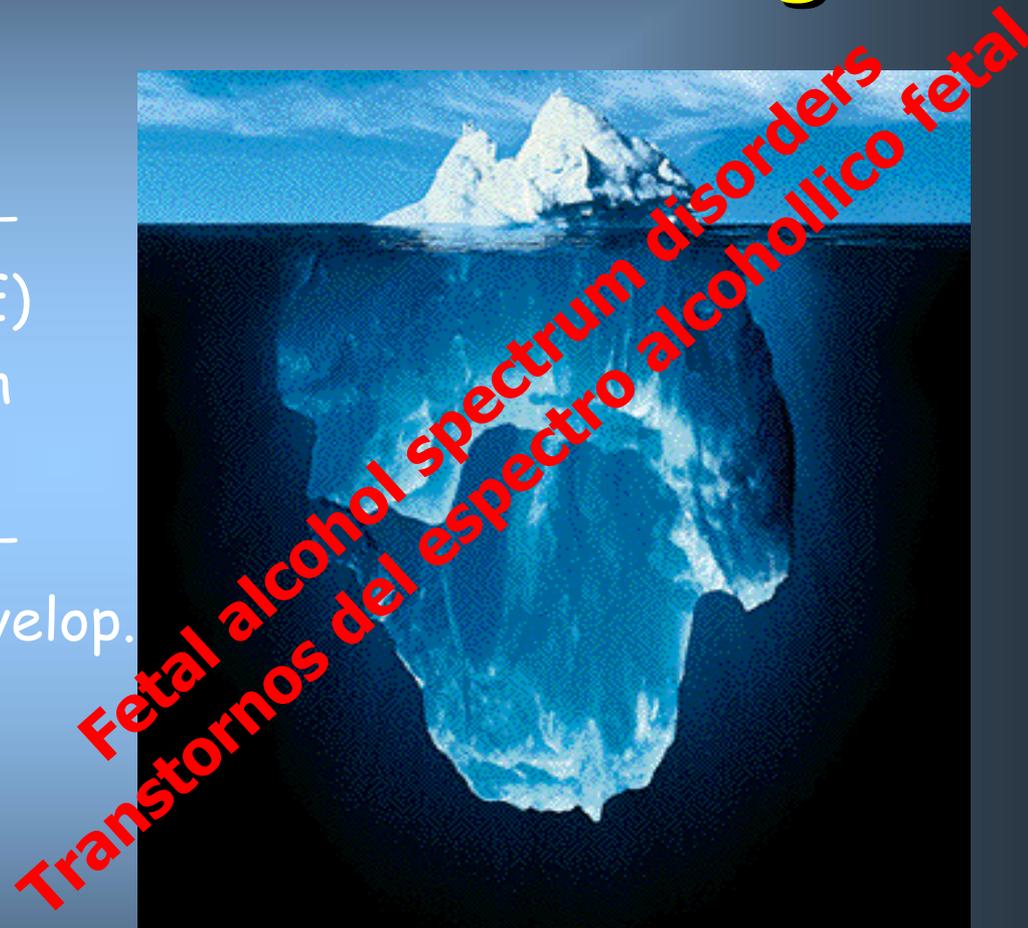


SAF, solo la punta del Iceberg

- SAF

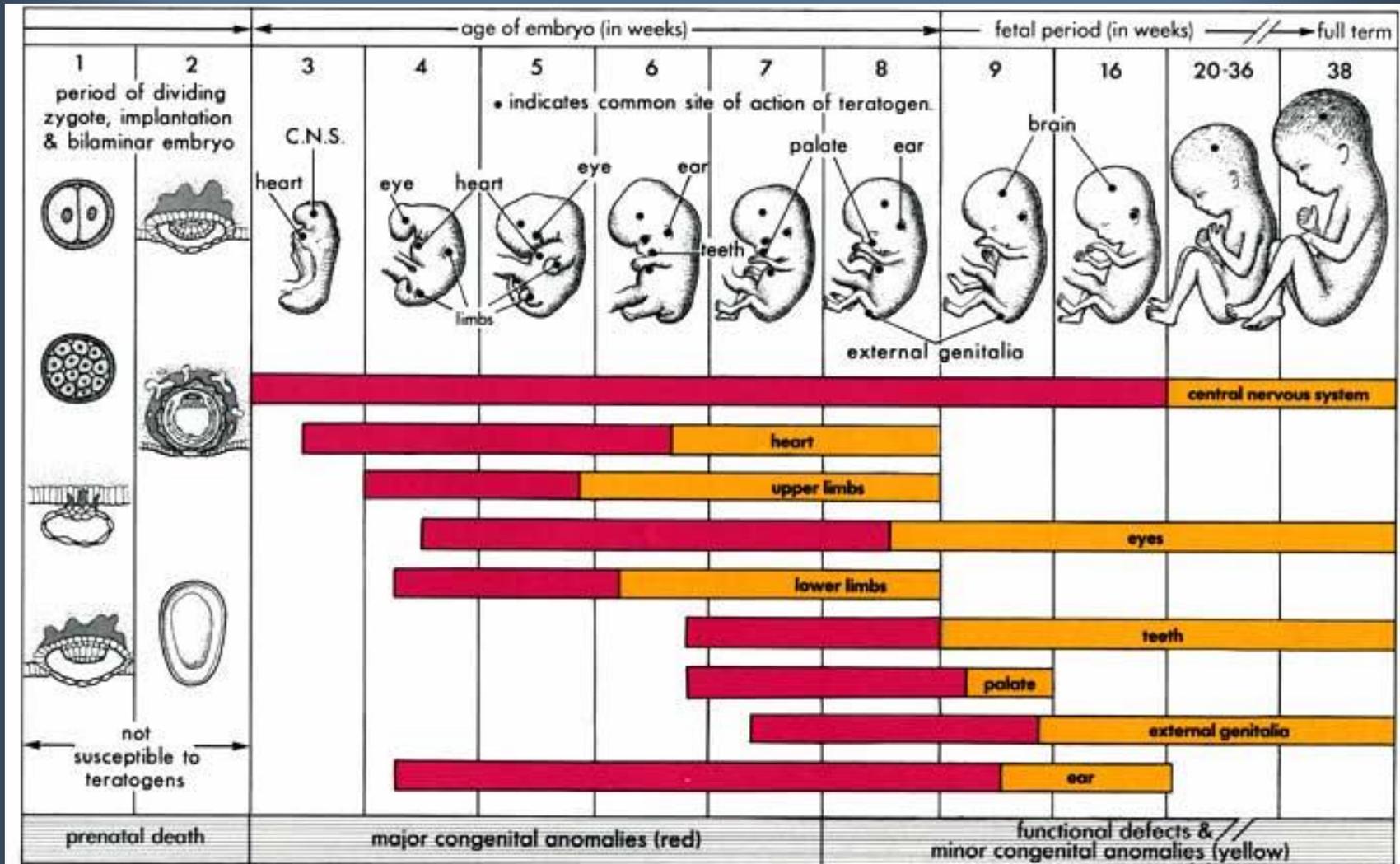
-
- SAF Parcial FAS (FAE)
 - Alcohol-Related Birth Defects(ARBD)

-
- Alcohol-Related Neurodevelop. Disorders (ARND)



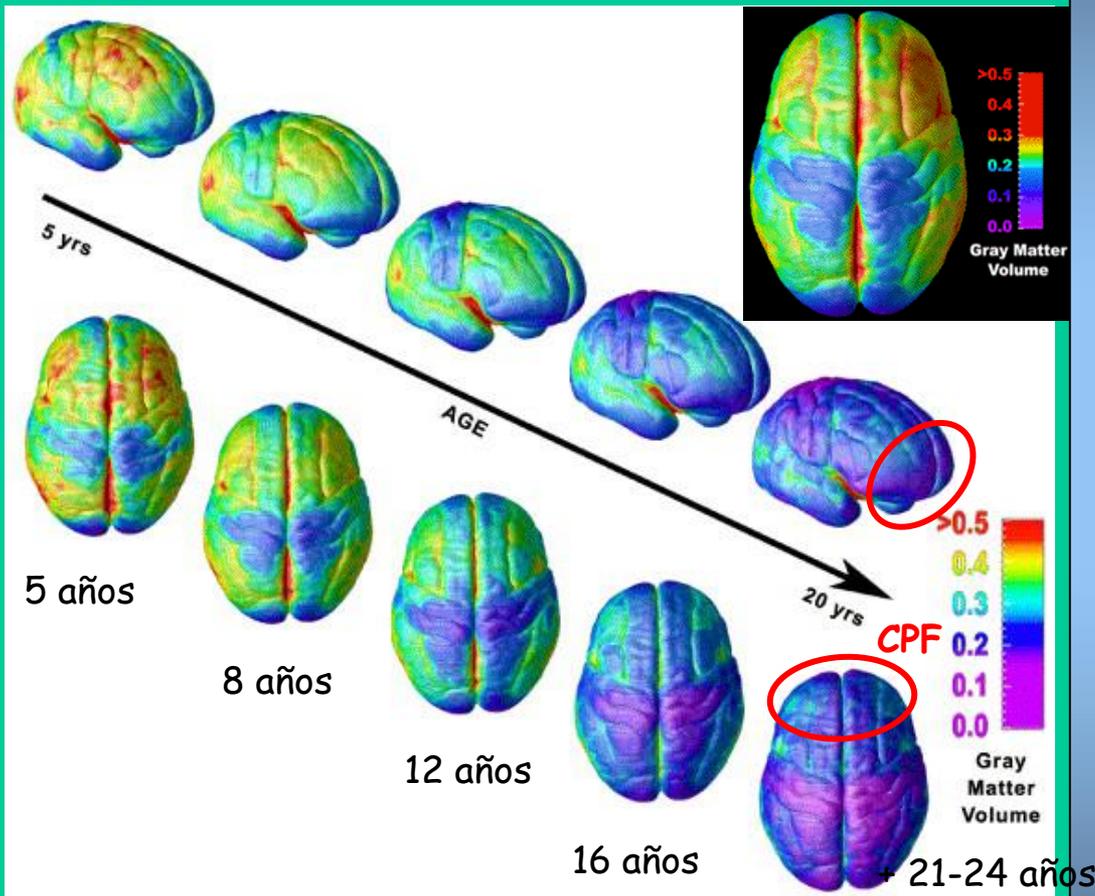
FASD, Transtornos del espectro alcohólico fetal .
(Sokol et al, JAMA 2003).

Periodos sensibles a los efectos del alcohol durante el desarrollo fetal y cerebral



El cerebro es el órgano más vulnerable a los efectos tóxicos del etanol

La adolescencia es una fase en el desarrollo y maduración del cerebro



Maduración de las diferentes áreas de cerebro:

- 1.- Áreas relacionadas con los sentidos y el movimiento.
- 2.- Áreas: orientación espacial, lenguaje y atención (11-12 años).
- 3.- Áreas: Funciones de integración de los sentidos, razonamiento y funciones de ejecución (lóbulos frontales o corteza prefrontal) (13-21a)

Disminuye la sustancia gris (amarillo/rojo) y aumenta la sustancia blanca (azul)

Toga et al., Mapping brain maturation, *TRENDS Neurosci*, 2006

Regiones de cerebro más afectadas por la exposición prenatal al alcohol

Cuerpo calloso

- Procesa la información entre la zona derecha e izquierda del cerebro

Cerebelo

- Coordinación, movimiento, comportamiento y memoria

Hipotálamo

- Control del apetito, emociones, dolor

Ganglio basal

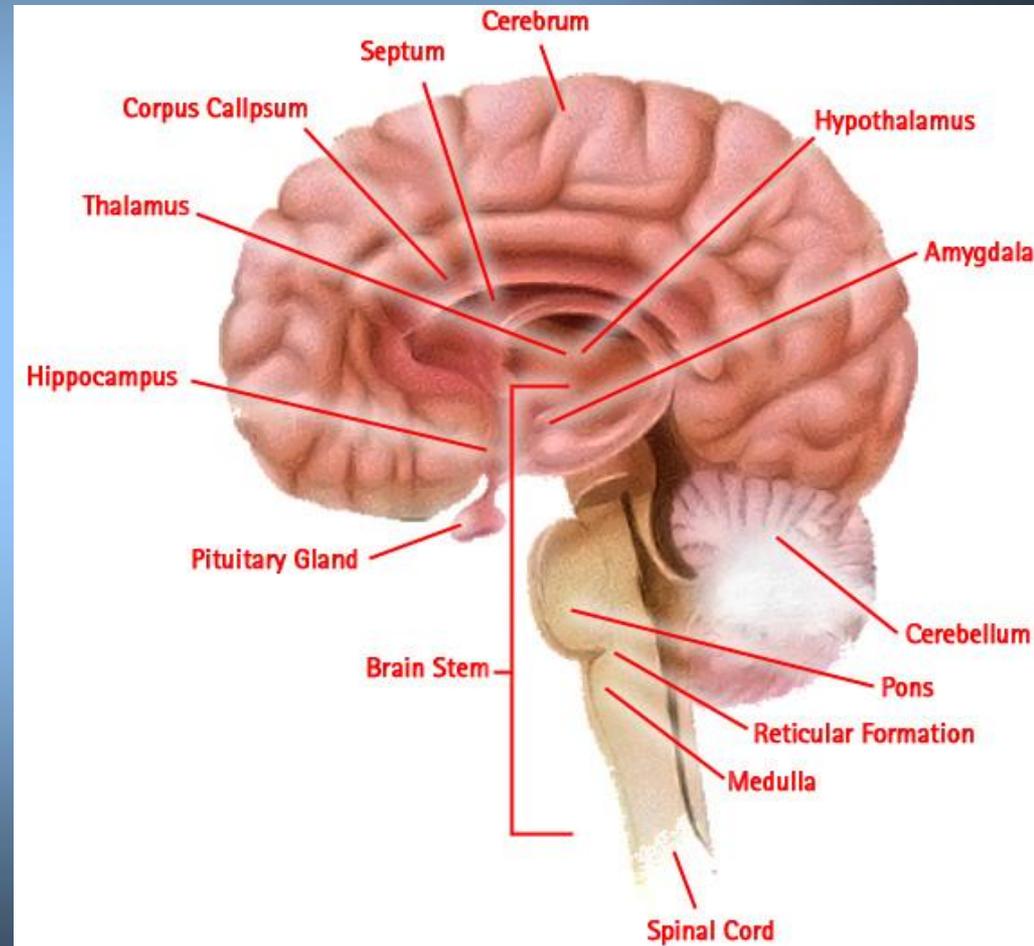
- Memoria espacial, percepción, predicción, perseveración.

Hipocampo

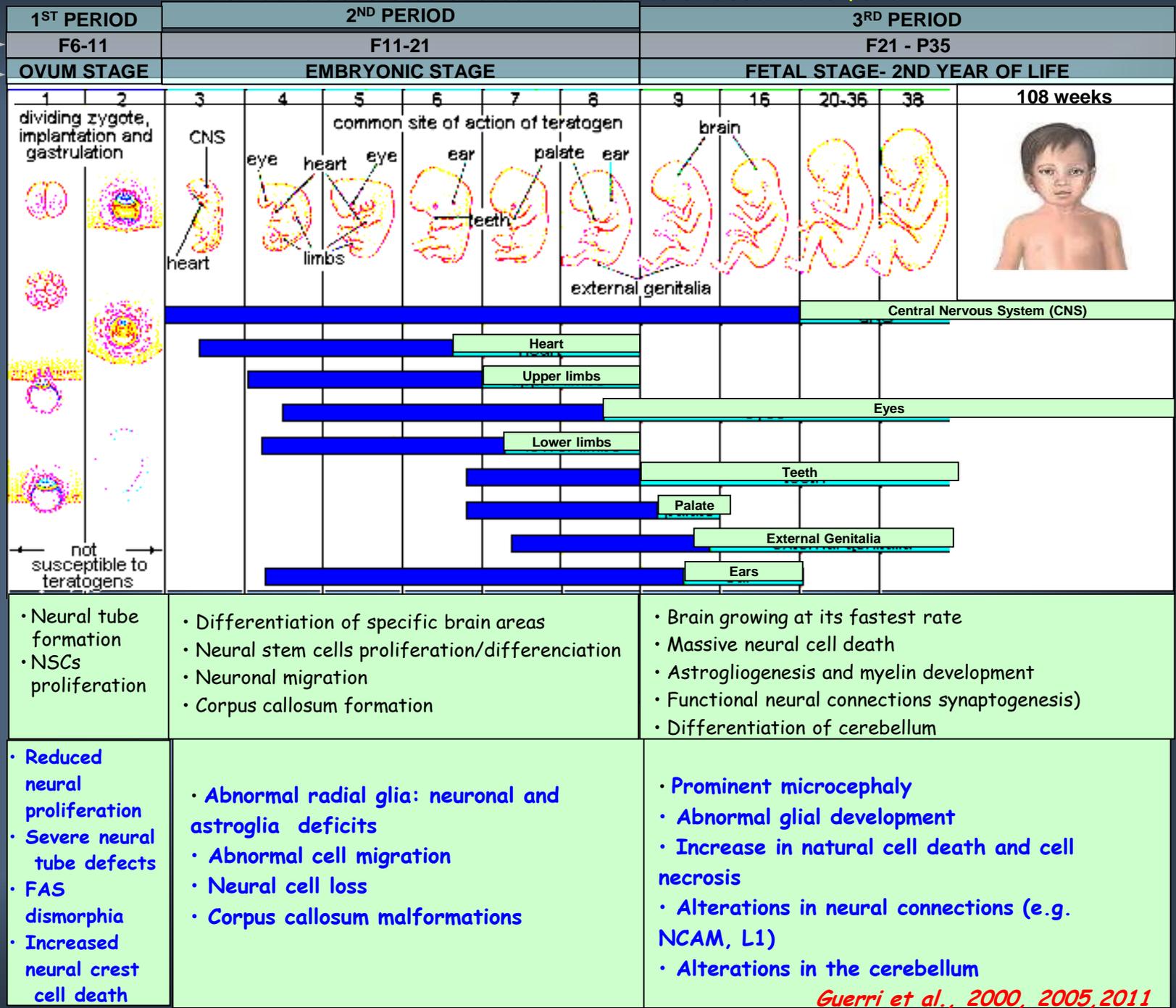
- Aprendizaje y memoria, emociones

Lóbulo frontal

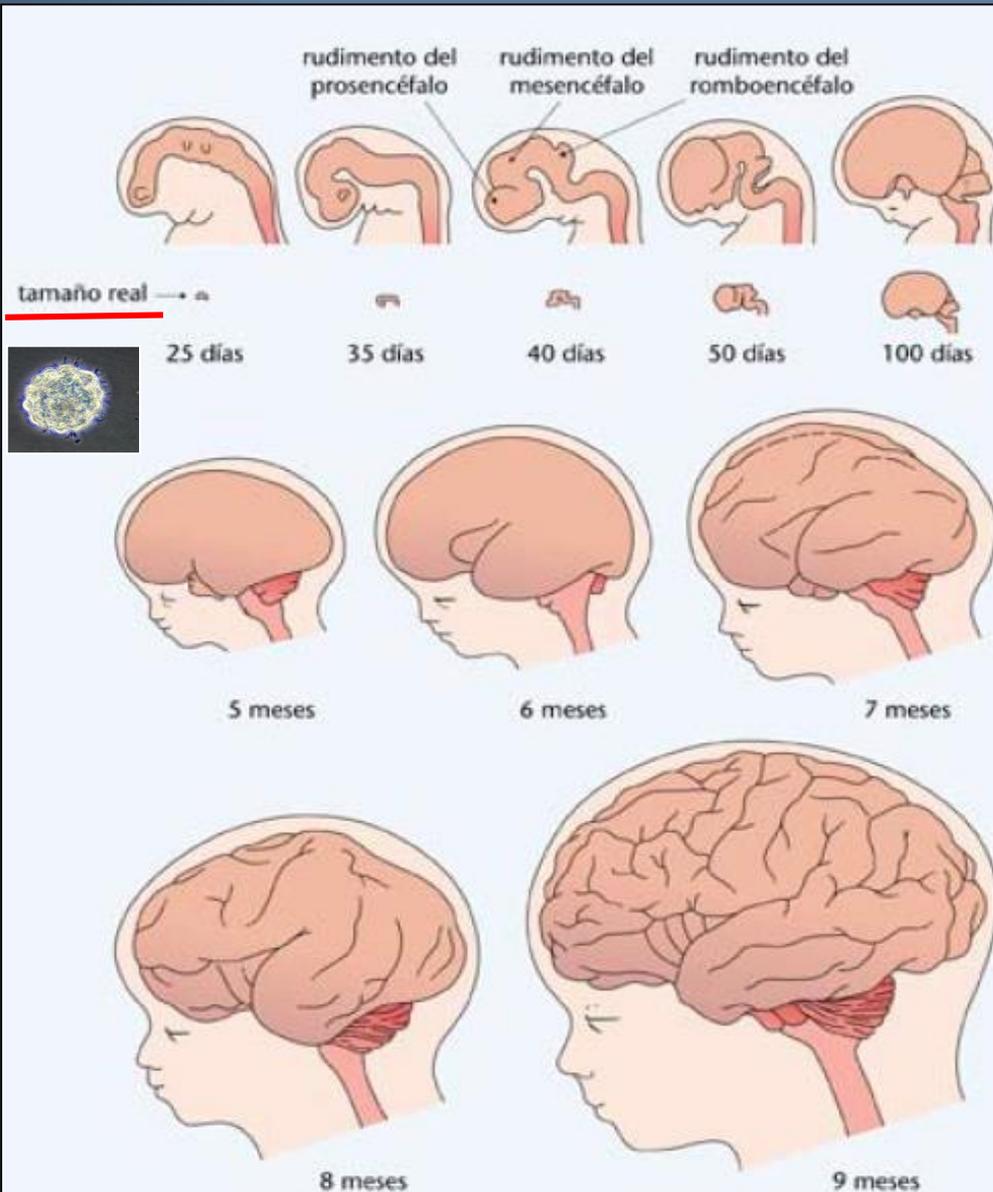
- Funciones ejecutivas, control de impulso y juicio



Periodos sensibles al alcohol durante el desarrollo fetal



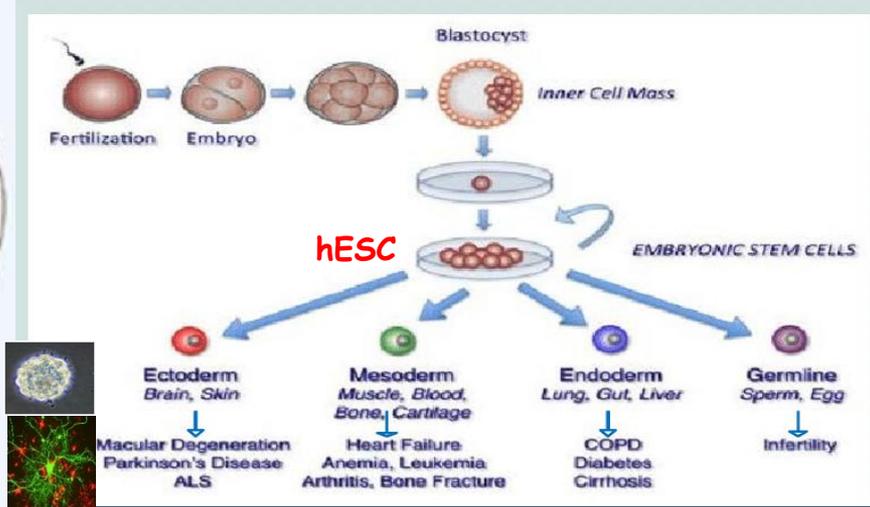
Primer periodo critico en el Desarrollo del cerebro humano



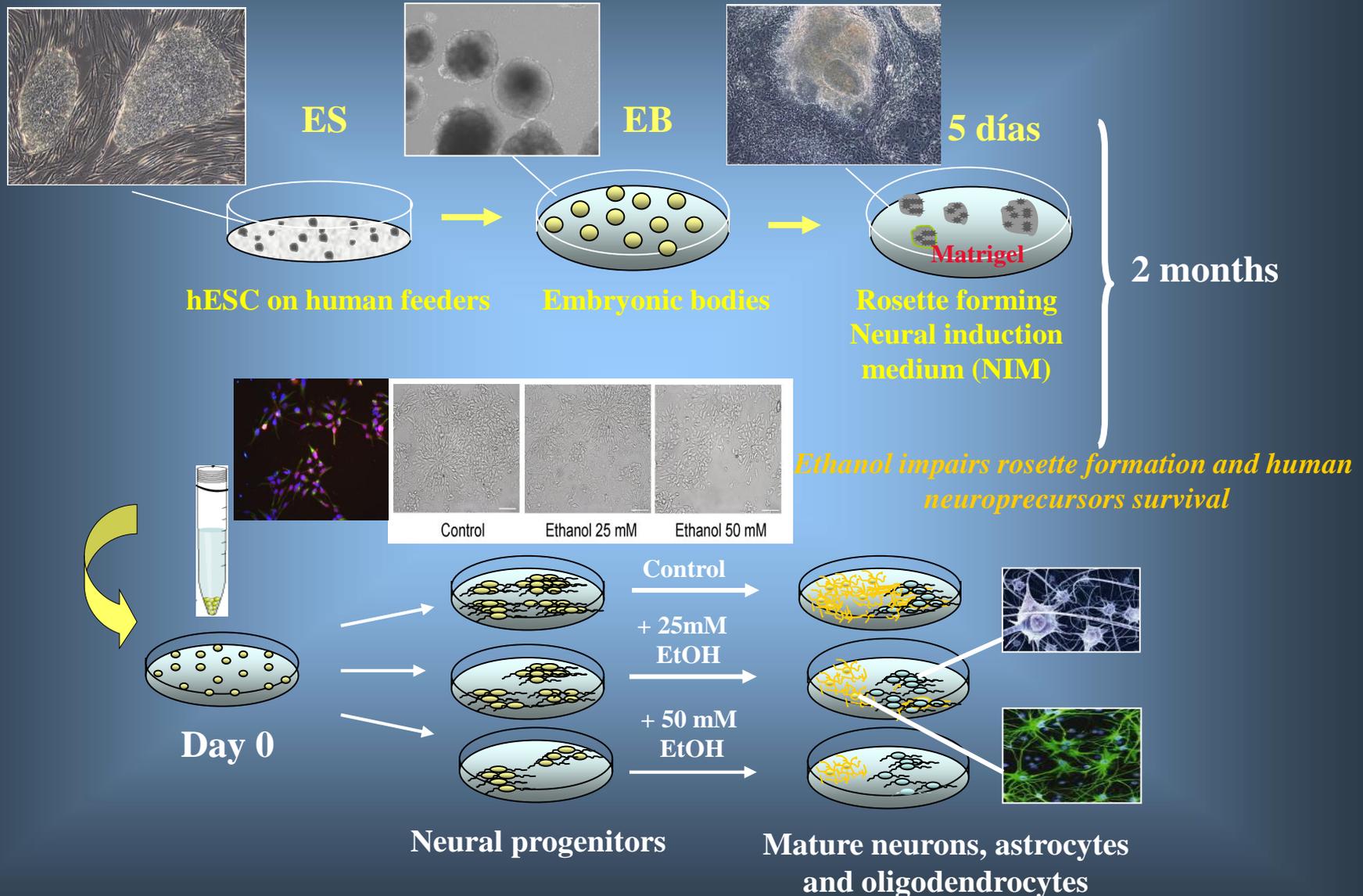
Formación del tubo neural y proliferación y diferenciación de las células trocales neurales

EFFECTOS DEL ALCOHOL

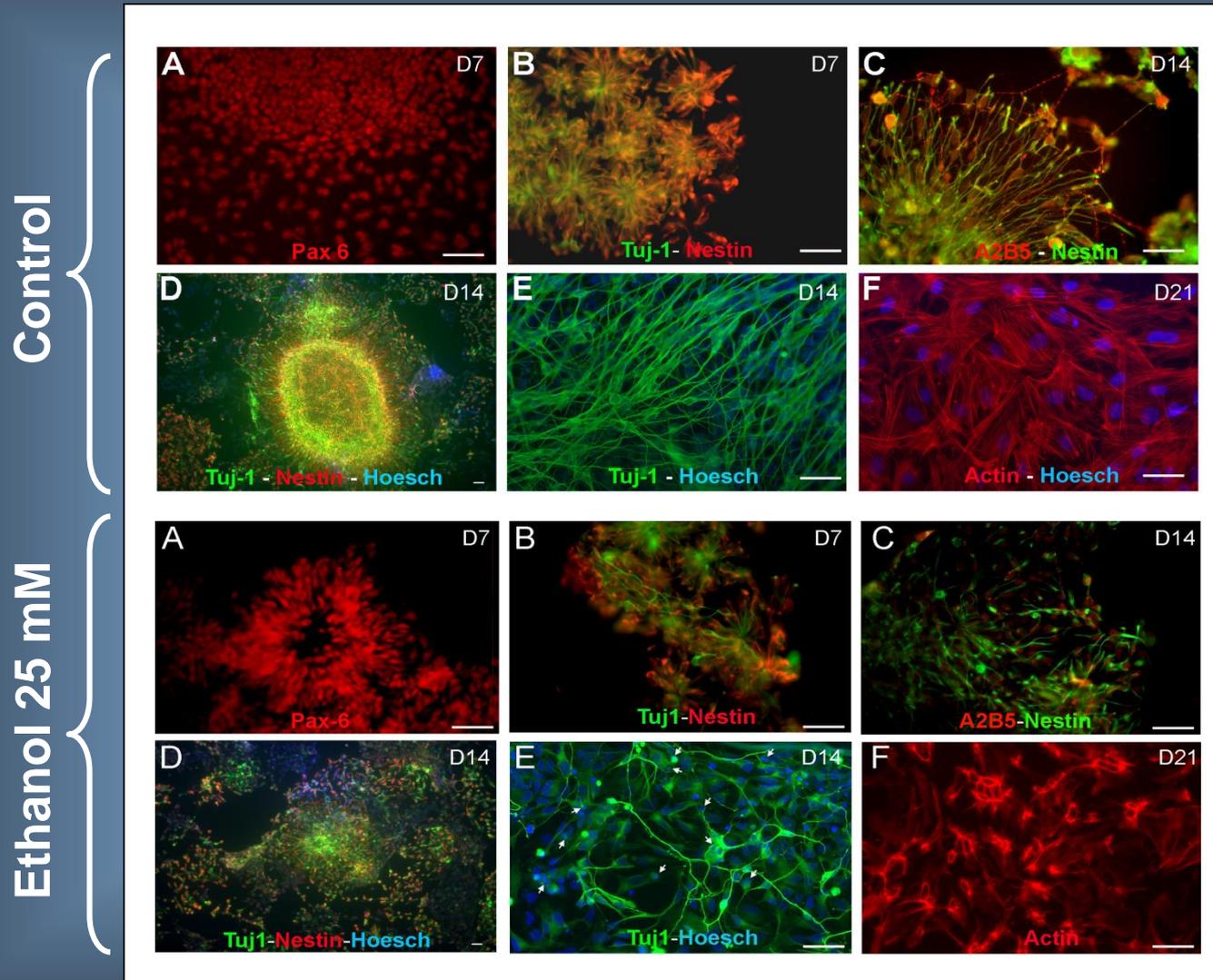
- Afecta en la formación del tubo neural
- Altera la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células progenitoras neurales (hESC) y cresta neural
- Causa la dismorfia facial en el SAF



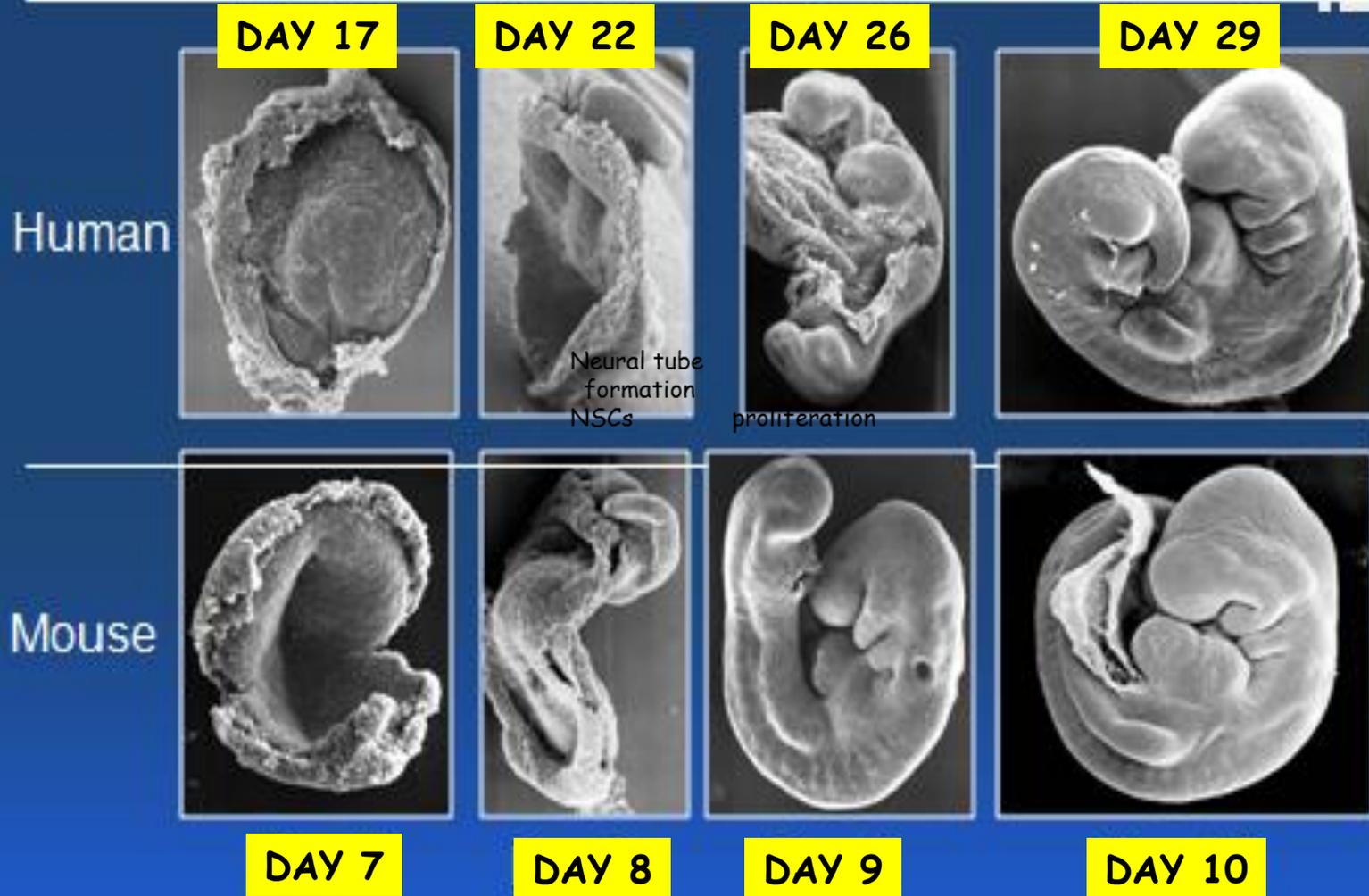
Células embrionarias multipotentes humanas y su diferenciación a células neurales: Acciones del alcohol



Efecto de la exposición al alcohol en precursores neurales humanos (hESC)

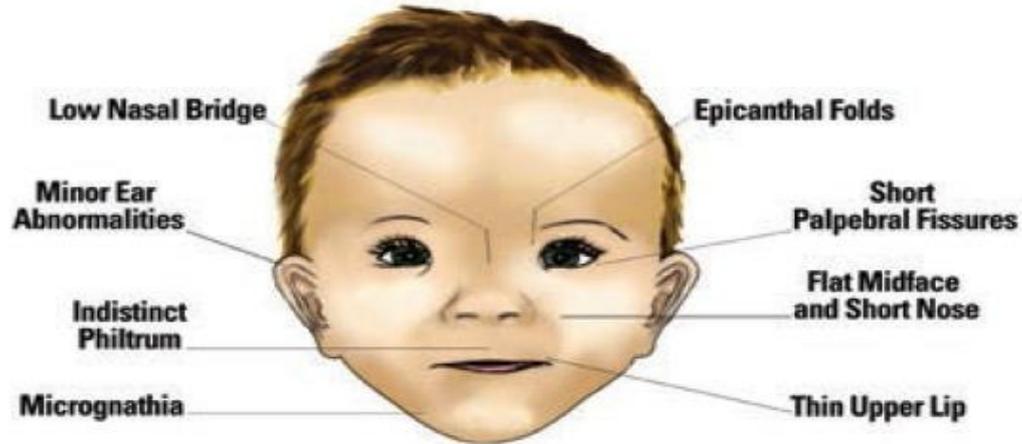


Human Development From Day 17-29 Post-fertilization Corresponds to Day 7-10 in the Mouse



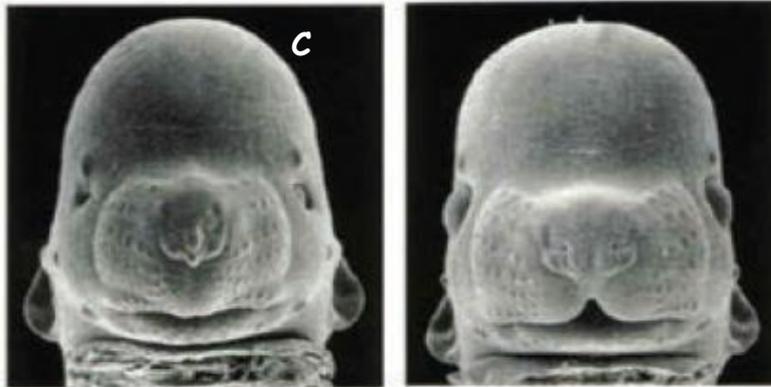
Anomalías faciales asociadas con la exposición prenatal al alcohol , en humanos y animales experimentales

A

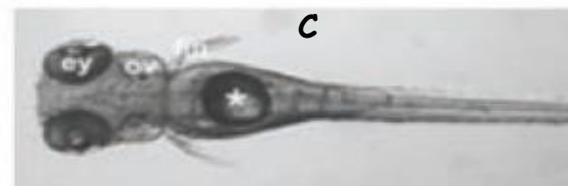


Raton; administración alcohol día 7 gestación

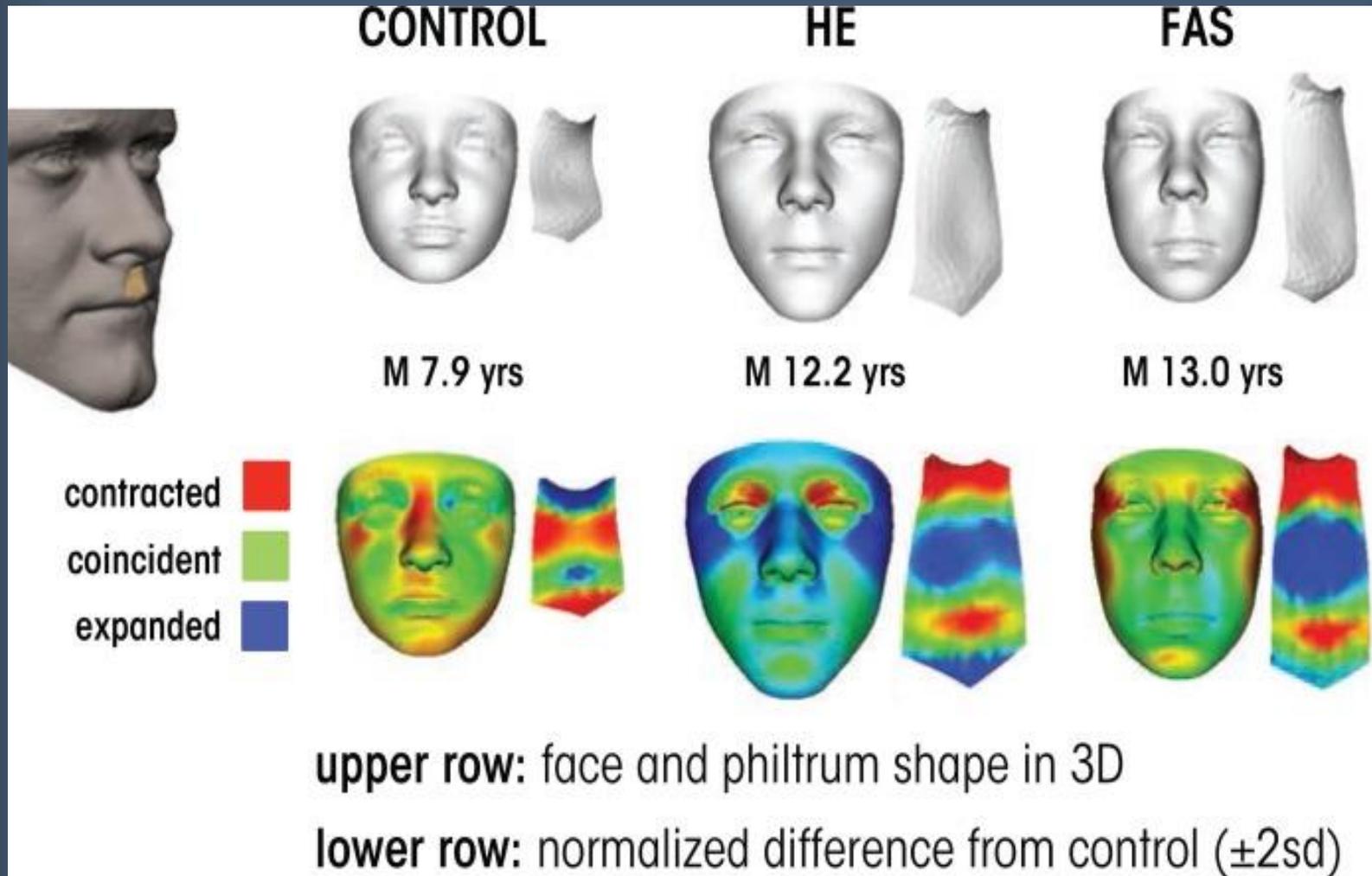
B



Pez Cebra,



Imágenes tridimensionales faciales que se usan para detectar alteraciones faciales asociadas a los efectos de la exposición al etanol



JAMA Pediatrics | Original Investigation June 5, 2017.

Association Between Prenatal Alcohol Exposure and Craniofacial Shape of Children at 12 Months of Age

Evelyne Muggli, MPH; Harold Matthews, BPsych(Hons); Anthony Penington, MDBS; Peter Claes, PhD; Colleen O'Leary, PhD; Della Forster, PhD; Susan Donath, MA; Peter J. Anderson, PhD; Sharon Lewis, PhD; Cate Nagle, PhD; Jeffrey M. Craig, PhD; Susan M. White, MBBS; Elizabeth J. Elliott, MD; Jane Halliday, PhD

2nd periodo critico en la ontogenia del cerebro

2rd Periodo

Rat

F11-21

Humans

2nd trimester gestation

- * Diferenciación de áreas específicas del cerebro (corteza cerebral., hipocampo, hipotalamo..)
- * Proliferación de los neuroprogenitores (radial glia) y su diferenciacion a neuronas y astrocitos
- * Migracion neuronal

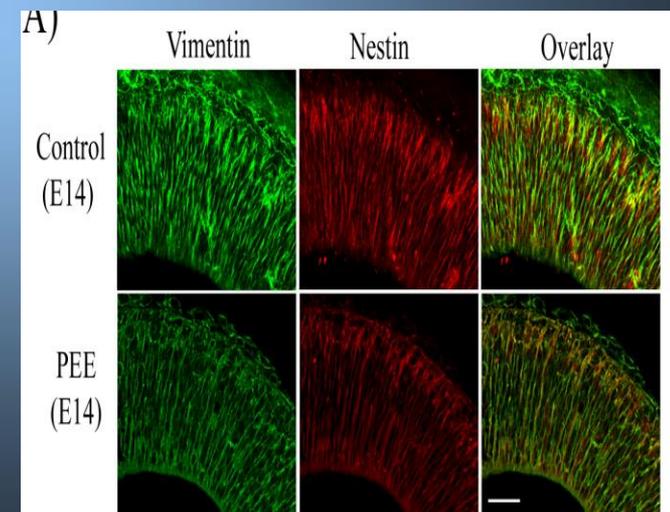
Efecto del Alcohol

Disfunciones
En la migracion

alteraciones
neuronales

Astroglia deficits

- Alteraciones en la migracion
- Perdida neuronal



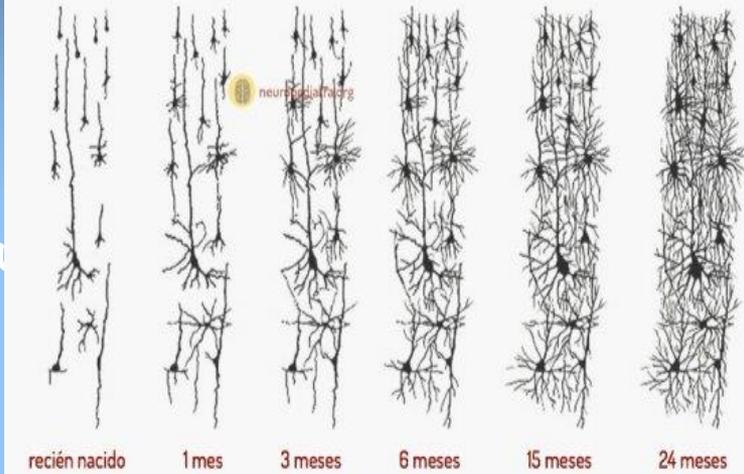
3rd Periodo

Ratas
F21-P10

Humanos
3rd trimestre gestacion-
2nd año de vida

- * El cerebro crece a máxima velocidad
- * Muerte celular masiva
- * Astrogliogenesis y desarrollo de la mielina
- * Se establecen conexiones funcionales
- * Se desarrolla el cerebelo

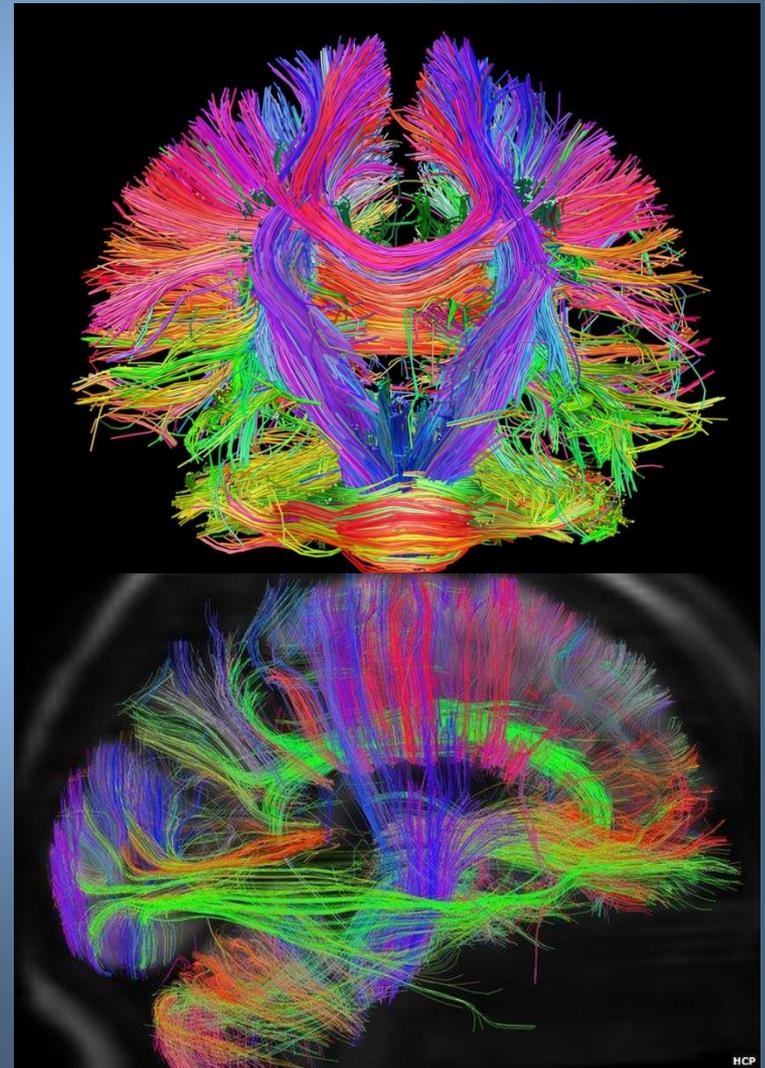
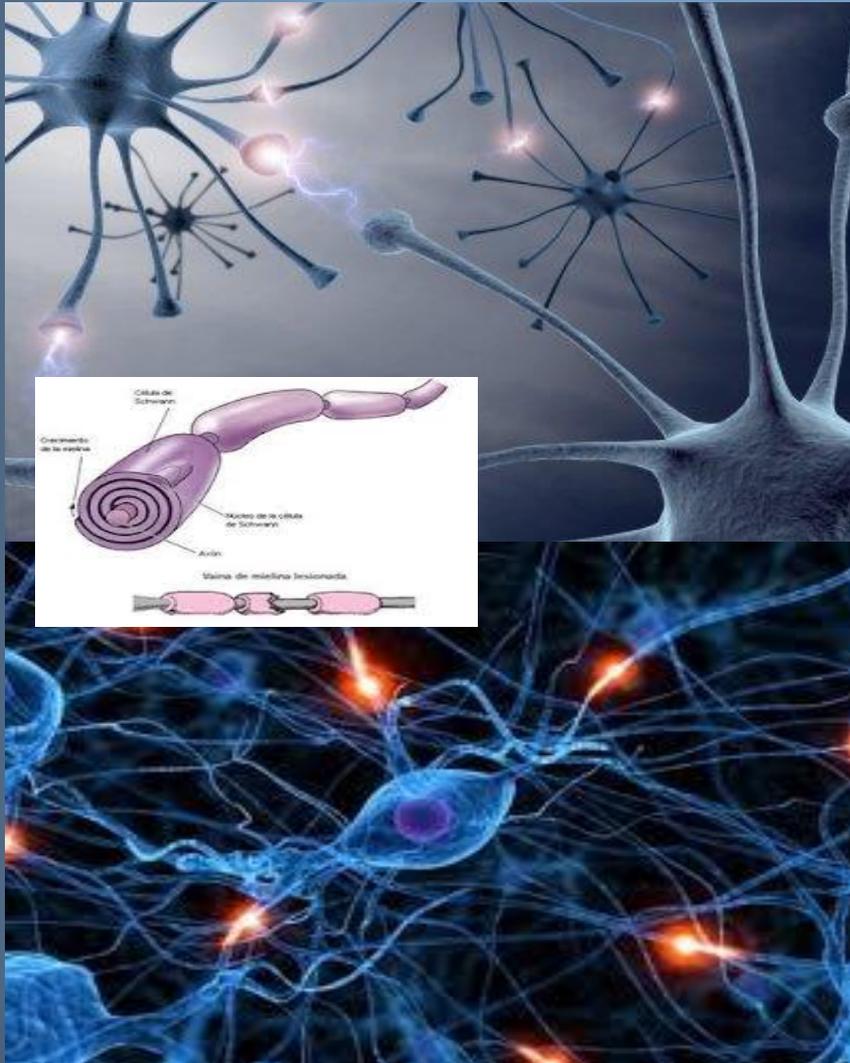
desarrollo de la corteza cerebral: formación de conexiones neuronales



- Microcefalia (Reduccion del tamaño cerebral),
- Alteraciones en la mielina y en el desarrollo de la astroglia
- Muerte de neuronas y neurodegeneracion (inhibition of NMDA and activation of GABA-A receptors)
- Alteraciones en las conexiones neuronales (e.g. NCAM) y de la mielina (materia blanca)
- Disfunciones en el desarrollo del cerebelo

Efectos del Alcohol

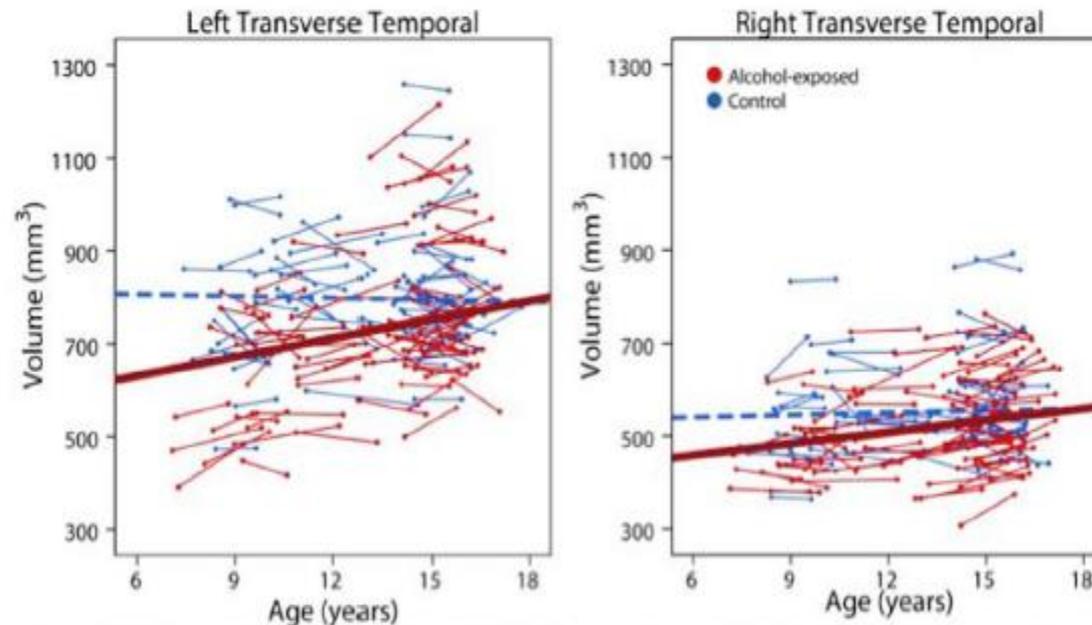
LA MIELINA (materia blanca) recubre los axons formando una capa como un aislante del hilo conductor que le permite aumentar la velocidad de la transmission y las funciones nerviosas



Volume changes and brain-behavior relationships in white matter and subcortical gray matter in children with prenatal alcohol exposure

P. Gautam^{1,*}, C. Lebel^{2,*}, K.L. Narr³, S.N. Mattson⁴, P.A. May⁵, C.M. Adnams⁶, E.P. Riley⁴, K.L. Jones⁷, E.C. Kan¹, and E.R. Sowell¹

¹Developmental Cognitive Neuroimaging Laboratory, Department of Pediatrics, Keck School of Medicine at USC/Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, CA



2. Age-related changes in transverse temporal white matter regions

Factores que influyen en los efectos teratogénicos del alcohol

- Dosis de alcohol.
- Patrón de Consumo, "binge o atracon"" vs consumo crónico
- Periodo en el del desarrollo embriofetal
- Susceptibilidad genética, de la madre y del feto (variaciones de la ADH)*.
- Aspectos patológicos de la madre
- Interacciones sinérgicas con otras drogas (Ej. Tabaco, cannabis, cocaína..).
- Deficiencias nutritivas maternas (ácido fólico, deficiencias en Zn...)

Deficiencias en el neurodesarrollo asociadas con la exposición fetal al alcohol

Neonatos

- Problemas en el sueño, alimentación, tono muscular, procesamiento de la información sensorial.

Niños

- Hiperactividad, pobre coordinación, problemas de aprendizaje, memoria y atención, impulsividad, bajo rendimiento escolar, deficiencias en las relaciones sociales

ADOLESCENTES/ADULTOS

- Problemas de atención, de aritmética, memoria, abstracción, frustración/enfado, pobre juicio.

Alteraciones en la conducta en jóvenes con trastornos asociados a la exposición prenatal al alcohol

Comportamiento

Comportamiento antisocial

Comportamiento delincuente

Comportamiento en el aula / escuela

Comportamientos de aprendizaje

Comportamiento agresivo

Impulsividad y propensión consumo de drogas

Conducta sexual inapropiada

Salud mental

Problemas con el alcohol

Desorden de ánimo

Desorden bipolar

Depresión

Trastorno de pánico

Trastornos hipercinéticos

Trastornos emocionales y del sueño

Hábitos anormales

Función Ejecutiva

Socialización

Dificultades en el empleo

Dificultades de vivir de forma independiente

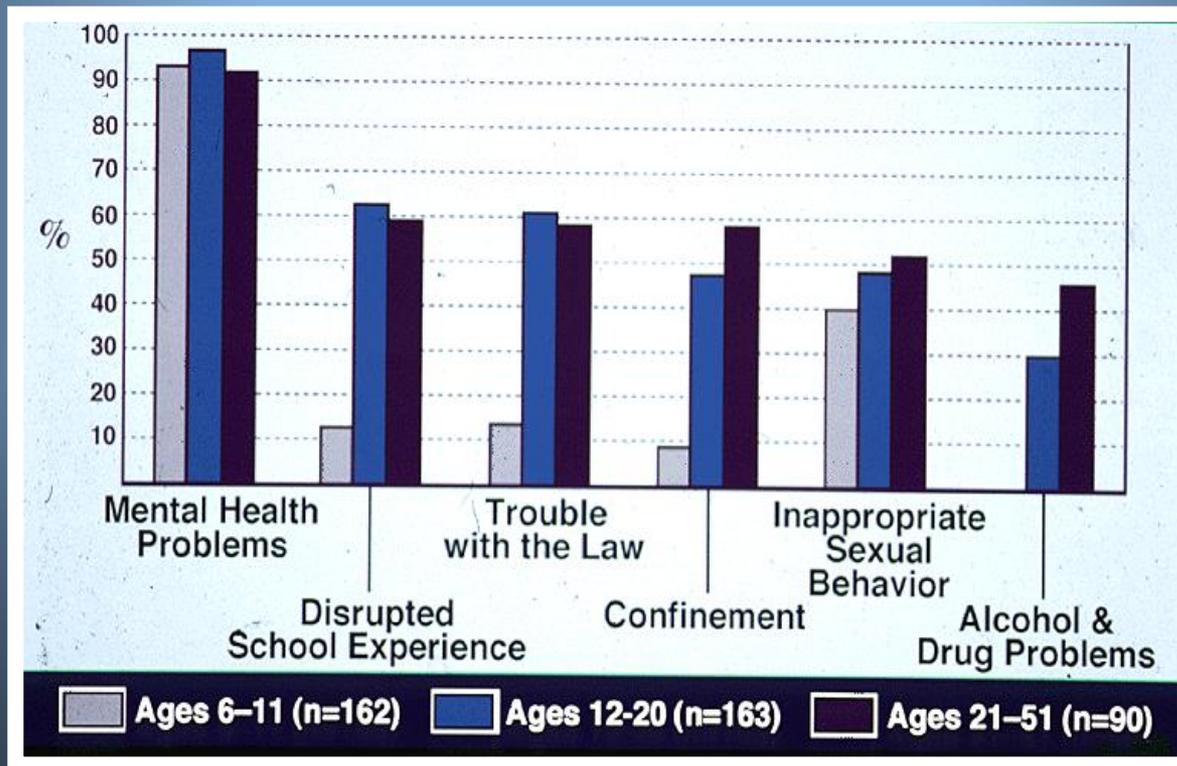
Control inhibitorio

Razonamiento de causa y efecto

Dificultades en la planificación y organización

Discapacidades secundarias

Los individuos con SAF/FASD presentan discapacidades secundarias que pueden ser prevenidas con intervenciones y tratamientos apropiados.



Algunos retos en el FASD a nivel clínico y de investigación

- ★ Búsqueda de biomarcadores durante la gestación que nos indiquen consumo materno alcohol y daño fetal.
- ★ Diagnostico correcto de niños con TSAF, cuanto antes se haga mejor pronostico pueden tener.
- ★ Tratamientos para paliar las alteraciones cognitivas, conductuales y psiquiátricas
- ★ A nivel experimental, búsqueda de nuevas dianas y mecanismos de las acciones del alcohol durante el desarrollo del cerebro y evaluar nuevos tratamientos efectivos

Mecanismos postulados de los efectos del alcohol

- Alteración de la progresión del ciclo celular.
- Alteración en el desarrollo y migración de la astrogliá, y en el desarrollo de células gliales en corteza cerebral.
- Incremento en la muerte por apoptosis.
- Alteraciones en la adhesión celular.
- Interferencia en la producción y respuesta de factores tróficos que regulan el crecimiento y división celular.
- Mayor producción de radicales libres y citokinas.
- Alteraciones epigenéticas que se mantendrían a largo plazo
- Factores indirectos, inflamación maternal asociada con el consumo de alcohol durante la gestación

Conclusiones

--Los estudios de neuroimagen en humanos muestran que el etanol afecta, de forma irreversible, diferentes regiones cerebrales, afectando tanto a la materia gris (neuronas) como a la materia blanca (mielina y células gliales), efectos que conducen a disfunciones cognitivas y conductuales en niños con TEAF

-Los estudios experimentales han proporcionado evidencia directa de : 1) la vulnerabilidad del cerebro a los efectos neuroteratogénicos del alcohol, 2) de los efectos sobre los diferentes estadios de su desarrollo y 3) su relación con las alteraciones cognitivas y conductuales de niños con TEAF..

Conclusiones

--Nuevas hipótesis proponen el papel de la respuesta del sistema neuroinmunitaria en los efectos del etanol durante el desarrollo y sugieren que tratamientos con compuestos naturales anti-oxidantes y anti-inflamatorios por la madre podrían paliar ciertas disfunciones cognitivas y conductuales asociadas a la exposición prenatal al etanol.

-Las evidencias en animales indican que ciertos tratamientos nutricionales y en la madre y en los niños con FASD así como ejercicios motores en los niños paliar o disminuir los efectos neuroconductuales y cognitivos de la exposición al etanol al alcohol durante el desarrollo



CIFASD

Collaborative Initiative on
Fetal Alcohol Spectrum Disorders



The purpose of this consortium is to inform and develop effective interventions and treatment approaches for Fetal Alcohol Spectrum Disorders (FASD), through multidisciplinary research involving basic, behavioral and clinical investigators and projects. We hope to develop an infrastructure to foster collaboration and coordinate basic, clinical and translational research on FASD.



PRINCIPE FELIPE
CENTRO DE INVESTIGACION

Gracias por su atención

Proyectos

- Ministerio de Ciencia, Investigación y Universidades
- Ministerio de Sanidad, PNSD
- RETICS-RTA, Instituto de Salud Carlos III

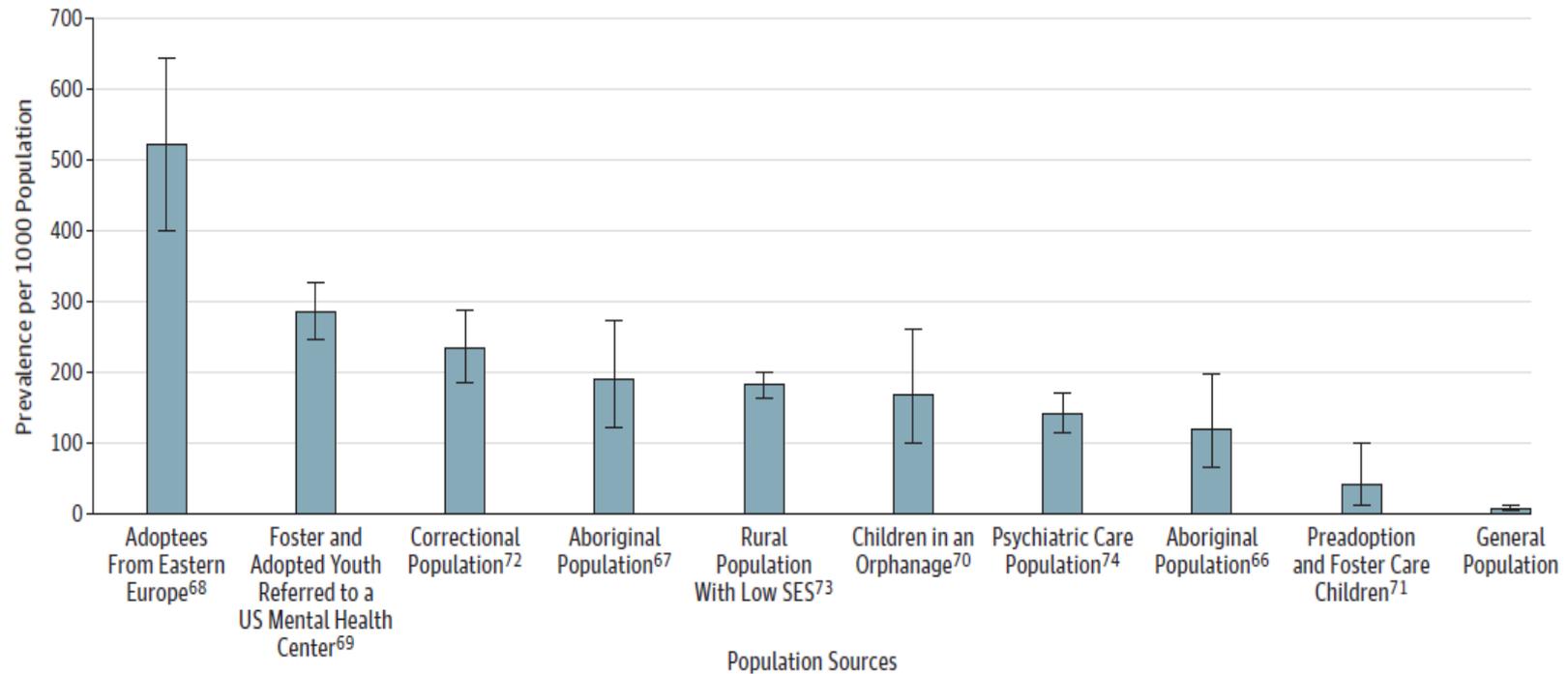


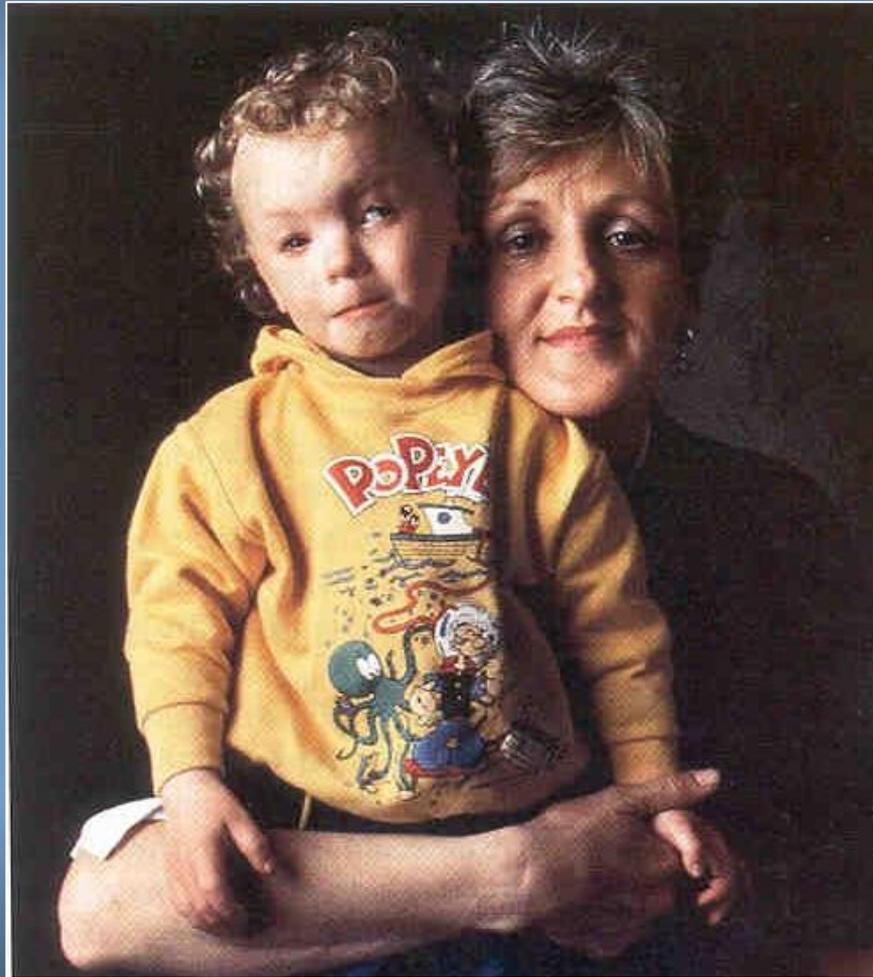
Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth

A Systematic Review and Meta-analysis

Shannon Lange, MPH; Charlotte Probst, MSc; Gerrit Gmel, MSc; Jürgen Rehm, PhD;
Larry Burd, PhD; Svetlana Popova, PhD

Figure 2. Comparison of the Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder in Special Populations With the Global Prevalence Among Children and Youth in the General Population





Activación del sistema immune materno y alteraciones en el desarrollo del cerebro fetal

- Inflammation is increasingly recognized as being a critical contributor to both normal development and injury outcome in the immature brain
- Perinatal immune activation, in the mother and/or the fetus, could adversely affect neurodevelopment
- Maternal immune activation by viral infection is associated with schizophrenia and autism in offsprings
- Inflammation during preterm labour affects the immature brain during critical phases of brain development, with serious consequences for myelination and cortical development.
- The initial inflammatory response is thought to depend on **activation of innate immune receptors TLRs**, which are induced during recovery from neonatal hypoxia-ischaemia. Knocking out TLR4, TLR2 in mice provides neuroprotection.

- The role of inflammation in perinatal brain injury. Hagberg H et al., Nat Rev Neurol. 11(4):192, 2015

- Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. Knuesel I et al., Nat Rev Neurol. 10(11):643-60., 2014

- Activation of the maternal immune system during pregnancy alters behavioral development of rhesus monkey offspring Bauman MD et al., Biol Psychiatry. 75(4):332-41, 2014

- Prenatal infection, maternal immune activation and risk for schizophrenia Canetta SE, Brown AS., Transl Neurosci. 3(4):320-327, 2012

Embryo and Fetal Growth

