

GRADU AMAIERAKO LANA

**“INGURUNEA NOLAKOA,
NEUROGARAPENA HALAKOA”:
BURMUINETIK ERATORRITAKO FAKTORE
NEUROTROFIKOAREN ERAGINA FETU
GARAITIK NERABEZARO ARTE**

Ikaslea: Maialen Paniego Salaberria

Tutorea: Aitziber Azurmendi Imaz

AURKIBIDEA

LABURPENA


1. SARRERA	3
2. NEUROGARAPENAREN OINARRIAK	3
2.1. Garun garapena enbrioi fasean	4
2.2. Garun garapena fase fetalean	5
2.4. Genetikaren eta ingurunearen arteko erlazioa: Erregulazio epigenetikoa	6
2.5. Inguruneko faktoreen eragina neurogarapenean	7
3. BURMUINETIK ERATORRITAKO FAKTORE NEUROTROFIKOA (BDNF; brain-derived neurotrophic factor)	9
3.1. BDNF-aren egitura eta neurogarapenean betetzen duen funtzioa	9
3.2. BDNF-aren erregulazioa eta psikopatologia	9
4. HAURDUNALDIKO FAKTOREAK, BDNF MAILAK ETA NEUROGARAPENA	10
4.1. Haurdunaldiko amaren estresa	11
4.2. Amaren nahasmendu mentalak	12
4.3. Amaren tabako eta alkohol kontsumoa	13
4.4. Amaren elikadura	14
4.5. Amaren toxiko esposizioa	16
5. JAIO ONDORENGO FAKTOREAK, BDNF MAILAK ETA NEUROGARAPENA	17
5.1. Haurtzaro goiztiarreko estresa	18
5.2. Elikadura	18
5.3. Nerabeen alkohol kontsumoa	19
5.4. Jarduera fisikoa	20
6. APLIKAZIOAK	21
7. ONDORIOAK	21
8. EZTABAIDA	22
9. BIBLIOGRAFIA	23


LABURPENA

Neurogarapena, nerbio sistemak jasaten duen aldaketa sekuentzia ordenatu, dinamiko, egokitzaile eta konplexu bat bezala definitzen da. Prozesu hau, haurdunaldiko enbrioi garaitik nerabezaro arte luzatzen da eta aurrez zehazturiko osagai genetiko bat badu ere, haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoaz geroztik, inguruneko faktoreek paper garrantzitsua hartzen dute bertan. Bada, garun garapenaren bilakaera faktore genetikoaren eta inguruneko eragin eta esperientzien arteko elkarrekintzan gauzatzen da. Badirudi, haurdunaldia eta haurtzarora bezalako etapa kritikoetan gertaturiko esperientziekin, garunaren egitura eta funtzioa eraldatu dezaketela, eta ondorioz, nahasmenduen zaurgarritasunean inpaktua dutela. Egungo ebidentziak adierazi duenez, genetika eta ingurunearen arteko elkarreagin hau, mekanismo epigenetikoaren bidez gertatzen da. Inguruneko faktoreekiko sentikorra den neurotrofiko bat, burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoa (BDNF; *brain-derived neurotrophic factor*) da. BDNF-ak, neurogarapenean funtsezko zeregina betetzen du; besteak beste, neurogenesian, garapen eta desberdintze neuronalean eta neuroplastizitatean parte-hartuz. BDNF maila egokiak neurogarapena behar bezala gauzatu dadin beharrezkoak direnez gero, eman daitezkeen aldaketek, garun-gune batzuen ezohiko funtzionamendua sorrarazi dezakete, nahaste neuropsikiatrikoen zaurgarritasuna handituz. Lan honetan, neurogarapenean eragina duten haurdunaldiko, haurtzaroko eta nerabezaroko faktore ezberdinak identifikatu dira; hala nola, haurdunaldiko amaren zein haurtzaroko estresa, sustantzia kontsumoa eta elikadura. Bestalde, BDNF-ak inguruneko faktoreen eta neurogarapenaren arteko harremanean duen zeregina aztertu da. Badirudi, ikerketa gehiago behar diren arren, BDNF-a erregulazio epigenetikoaren bitartez, bertan inplikaturik egon daitekeela.

Hitz gakoak: Neurogarapena, BDNF-a, haurdunaldia, haurtzarora eta epigenetika.

Garapen Iraunkorreko Helburuak (GIH):

 3. GIH. Osasuna eta Ongizatea. Lan honek Garapen Iraunkorreko hirugarren helburuari egiten dio ekarpena, neurogarapenean eragina duten inguruneko faktoreen lanketaren bidez.

 10. GIH. Desberdintasunak murriztea herrialdeetan eta herrialde artean. Garapen Iraunkorreko hamargarren helburuari ere egiten dio bere ekarpena, neurogarapenerako kaltegarriak diren faktoreekiko zaurgarrienak diren populazioak identifikatzen lagunduz.

1. SARRERA

Gizakion garun garapena, haurdunaldiko hirugarren astean zelula amen bereizketarekin hasten den eta gutxienez nerabezaro arte luzatzen den prozesu dinamiko bat da (Stiles & Jernigan, 2010). Bizitza fetalaren lehen sei hilabeteetan jada, garun egitura orokor bat lortzen da, eragin genetikoek bultzatuta. Haatik, genetikaren pisuak behera egiten du haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoan zehar eta inguruneko faktoreen rola funtsezko garrantzia hartzen du, batez ere jaio aurreko garun garapenaren azken faseetan eta jaio osteko fase goiztiarrean, non faktore hauek modu esanguratsuan eragiten duten (Förster & López, 2022). Badirudi, denboraldi hauetan gertaturiko esperientziek, besteak beste, garunaren egitura eta funtzioa eraldatu dezaketela aldaketa epigenetikoaren bidez, eta ondorioz, nahasmenduen zaugarritasunean inpaktua izango dutela (Miguel et al., 2019).

Zehazki, burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoa (BDNF; *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) izeneko neurotrofinak, funtzio garrantzitsua betetzen du jaio aurretiko eta jaio ondorengo garun garapen prozesuetan; hala nola, neurogenesian, migrazio neuralean eta sinapsien formakuntzan (Ghassabian et al., 2017). BDNF mailak dinamikoak eta ingurunearekiko sentikorrak direnez (Gray et al., 2013), haurdunaldiko zein haurtzaroko faktoreek BDNF kantitatean eragiten dituzten aldaketen inguruko ikerketak hainbat izan dira.

Honenbestez, lan honek hiru helburu nagusi ditu: neurogarapenean eragina duten haurdunaldiko eta haurtzaroko inguruneko faktoreak zehaztea (1), BDNF-ak garun garapenaren eta aipaturiko faktoreen arteko loturan duen rola ikustea (2) eta guzti honek haurren neurogarapenean eta ondorengo nahasmenduetan izan ditzakeen ondorioen eta etorkizuneko aplikazioen inguruan hausnarketa bultzatzea (3).

2. NEUROGARAPENAREN OINARRIAK

Giza garuna, sistema biologiko guztien artetik konplexuenetakoa izan arren, azken hamarkadetan zehar, ugaztunen garun garapenaren oinarritzko etapa eta mekanismoak ulertzeko bidean aurrerapen esanguratsuak egin dira. Lan sorta hauek, neurogarapena, genetikoki antolatua dagoen baina testuinguruarekin elkarrekintzan dagoen prozesu konplexu, dinamiko eta egokitzaileen emaitza gisa ulertzea ahalbidetzen digute (Stiles & Jernigan, 2010). Prozesu hau haurdunaldiaren enbrioi fasean hasten bada ere, fase fetalean

ematen diren aldaketa garrantzitsuek jarraipena ematen diote. Haurdunaldian ez ezik, garapenak jaio ondoren ere denbora luzez jarraitzen du, nerabezaro arte luzatuz gutxienez (Johnson et al., 2009). Horregatik, garun garapena hiru fasetan banatuko dut: enbrioi fasea, fase fetala eta jaio ondorengo fasea (haurtzaroa eta nerabezaroa).

2.1. Garun garapena enbrioi fasean

Garun garapenaren prozesuari, enbrioi fasean ematen diren oinarrizko aldaketek ematen diote hasiera. Izan ere, enbrioi fasearen bukaerarako (gizakietan zortzigarren haurdunaldi astea) garuna eta nerbio sistema zentralaren zein periferikoaren oinarrizko egiturak finkatzen dira (Stiles & Jernigan, 2010).

Prozesuari dagokionez, enbrioi faseko bigarren astearen amaieran, enbrioiaren egitura sinplea, obalatua eta bi geruzaz osaturikoa da. Geruza horietako bakoitza zelula primitibo ezberdinez osaturik dago: goi-geruza epiblasto zelulez osatua dago eta behe-geruza hipoblasto zelulez. Hirugarren astean, gastrulazio izeneko prozesu baten bidez, hiru geruzetako egitura batean bihurtzen da enbrioia (ektodermoa, mesodermoa eta endodermoa). Aldaketa sinple bat dirudien arren, enbrioiaren ondorengo garapenerako bidea ezartzen du, goi-geruzan kokatzen diren epiblastoak, ama zelula neuraletan ezberdinduz. Ama zelula neural hauek, nerbio sistema zentrala eratzen duten neurona eta glia zelulak ekoizteko gai izango dira. Zehazki, ekoizpen neuronala, enbrioi fasearen 42. egunean hasten da eta haurdunaldiaren erdialdera arte luzatzen da garun gune gehienetan (Stiles & Jernigan, 2010).

Garun garapenaren hurrengo urrats nagusia hirugarren gestazio astean ematen da. Neurulazio izeneko prozesu baten bidez, hodi-neural deritzon lehen egitura neurala osatzen da eta hau, jarraian garatuko den nerbio sistema osoaren oinarri izango da (Lenroot & Giedd, 2006). Aipaturiko hodi-neuralak zilindro forma duen arren, hurrengo hilabeteen zehar jasaten duen hazkuntza azkarraren ondorioz, nerbio sistema primitibo honen forma zeharo aldatzen da. Konkretuki, hodi-neuralaren hedapenaren bitartez, etorkizuneko garuna osatuko duten hiru garun besikula primario sortzen dira. Aurreko besikula, presentzefaloa, garun hemisferio eta dientzefaloaren aitzindari izango da. Erdiko besikulak, mesentzefaloak, garun pedunkuluak sortaraziko ditu. Azkenik, atzeko besikulak, erronbentzefaloak, protuberantzia, erraboila eta zerebeloari paso emango die (Stiles & Jernigan, 2010).

2.2. Garun garapena fase fetalean

Gizakion fase fetala haurdunaldiaren bederatzigarren astetik haurdunaldi bukaera arte luzatzen da. Hazten doan garunaren morfologiak, hein handi batean aldaketa nabarmena jasaten du etapa honetan zehar. Lisoentzefalikoa den hasierako garunak, garun garatuaren bereizgarri diren zirkunboluzio eta ildoak lortzen ditu gradualki. Era berean, garun fetalean ematen diren aldaketa anatomiko hauek, maila zelularrean islatzen dira. Hori dela eta, fetu garaiko garunaren garapenaren zati handi bat neuronon ekoizpen, migrazio eta desberdintze-prozesuetan zentratzen da (Stiles & Jernigan, 2010).

Aurretik aipatu bezala, enbrioi fasearen 42. egunean neuronon ekoizpenari hasiera ematen zaio. Halaber, giza garunaren bilioi neuronetatik gehienak haurdunaldi erdialderako sortzen dira, 108. egunerako neurogenesi kortikala osatuz, hain zuzen ere. Neuronon ekoizpen prozesuan, kontuan izan beharreko ezaugarri bat honakoa da: enbrioi fasearen gastrulazio prozesuaren amaieran lortu diren ama zelula neuralen kopurua neuronon ekoizpena eskala honetara egokitzeko txikiegia da. Hortaz, neurona ekoizpenaren lehen pausua ama zelula neuralen populazioa handiagotzea da. Hori dela eta, lehenik, ama zelula neuralen zatiketa simetrikoki bat ematen da, bi zelula berdinetatik sortuz. Ondoren, zatiketa simetrikotik asimetrikora aldatzen da, bi zelula mota sortuz: ama zelula neural bat eta neurona bat. Ama zelulek zatitzen jarraitzen duten arren, neuronak, apurka-apurka garatzen doan neokortexean beraien kokalekua hartzen joaten dira, neuronon migrazioa deituriko prozesu baten bidez. Gauzak horrela, garun helduak dituen sei kortex geruzak osatzen joaten dira, barnealdeko geruzatik hasi eta azalekoenera arte. Kortexean behin betiko posizioa hartu ostean, neurona berri hauek sare neuraletan integratuak izan behar dira, axoiak eta dendritak garatuz, komunikazioa bermatzeko asmoz (Stiles & Jernigan, 2010).

2.3. Garun garapena jaio ondorengo fasean

Giza garun garapenak osteraz, jaio ondorengo fasean jarraitzen du denbora luzez, nerabezaro arte hedatuz gutxienez. Garunaren bolumenak gora egiten du hurrengo urteetan, eskolaurre garaian tamaina lau aldiz handituz eta 6 urtera iristean heldu baten garun bolumenaren % 90 batera iritsiz (Lenroot & Giedd, 2006). Era berean, egitura aldaketak, hala nola materia gris eta zuriaren bolumenak, haurtzaro eta nerabezaroan zehar aldaketak jasaten dituzte. Garunaren konektibitate mailari dagokionez, dentsitate sinaptikoak gora egiten du

jaio ondorengo etapa goiztiarrean eta bi urterekin helduen konektibitate maila gainditzen dute. Dena den, konektibitate oparo honek gradualki behera egiten du esperientziaren eraginaren ondorioz (Stiles & Jernigan, 2010). Esperientziaren eskakizunei erantzunean, erabili gabeko konexioak galdu egiten dira, garun eremuak espezializatuz, garuna eraginkorrago bilakatuz eta materia grisaren bolumenaren galeran islatuz (Johnson et al., 2009).

Hari beretik, garrantzitsua da aipatzea beraz, garun garapenak jaio ondorengo lehen urteetan ez ezik, nerabezaroan zehar ere ibilbide esanguratsua betetzen duela. Neuroirudi bidezko ikerketek erakutsi dutenez, garunaren heltze prozesua hogeitaz arte luzatzen da. Hau da, hastapena aurrez izan duten zenbait prozesu nerabezaro garai arte ez dira amaitutzat ematen. Zehazki, aurrez azalduriko konektibitate galerak nerabezaroan zehar jarraitzen du, bizirik dirauten neurona loturen mielinizazio prozesuarekin batera. Gainera, badirudi garun bolumenaren gailurra emakumezkoetan 10.5 urterekin eta gizonezkoetan 14.5 urterekin heltzen dela; materia zuria, amigdala eta hipokanpoaren bolumenak ere gora egiten jarraitzen dutela eta kortex prefrontalak heltzen jarraitzen duela nerabezaroan zehar (Lenroot & Giedd., 2006; Giedd, 2008; Uytun, 2018).

2.4. Genetikaren eta ingurunearen arteko erlazioa: Erregulazio epigenetiko

Aurretik azaldutakoaren harira, argi dago beraz, neurogarapena etengabeko prozesu bat dela, hasiera enbrioi fasean duen arren, bizitzan zehar luzatzen dena. Hasiera faseetan, denbora laburrean aldaketa asko gertatzen dira eta hauek beti kode genetiko batek aktibatzen ditu. Hau da, garun garapena prozesu dinamiko eta arautu bat da, modu sinergiko eta koordinatuan elkarreragiten duten gene adierazpen ezberdinak behar dituen (Legüe, 2022). Herentziaren unitate oinarrikoena diren geneak, DNA (azido desoxirribonukleikoa) nukleotido sekuentzietan kokatzen dira, gorputzeko zelula bakoitzaren nukleoan. Aipagarria da gainera, gene adierazpenaren emaitza proteina molekula baten ekoizpena dela. Beste modu batera esanda, geneak proteinak ekoizteko informazioa gordetzen dute eta proteina hauek izango dira hain zuzen ere, garapen biologikoan parte hartuko duten eragile aktiboak (Stiles & Jernigan, 2010).

Neurogarapenak aurrez zehaztutako osagai genetiko bat badu ere, haurdunaldiaren hirugarren hiruhilekoaz geroztik, genetikaren pisuak behera egiten du eta inguruneak inpaktu

esanguratsua izango du prozesu honetan. Garun garapenaren bilakaera beraz, faktore genetiko/biologikoen eta inguruneko eragin eta esperientzien arteko interakzioek gidatzen dute (Förster & López, 2022).

Egungo ebidentziak adierazi duenez, elkarreragin hau, garun garapen osoan zehar ematen diren mekanismo epigenetikoaren bidez gertatzen da (Legüe, 2022). Emaitza hauek iradokitzen dutenez, birmoldaketa epigenetikoek, plastizitate fenotipikoaren mekanismo gisa jokatzen dute (Bagot & Meaney, 2010). Epigenetika, denbora-escala luzeetan zehar, DNA-k transmititzen duen informazioa eraldatzen duen prozesua da, adierazpen genetikoaren aktibazio eta desaktibazio bidez (Meng et al., 2019). Hau da, mekanismo epigenetikoek gene bakoitzaren adierazpena erregulatzen dute, organismoaren baldintzen eta garapeneko etaparen arabera. Giza garunaren garapen prozesuan, enbrioi eta fetu-garaitik hasi eta jaio ondorengo garun heldura iritsi arte, gene ezberdinak modu koordinatuan adierazten dira inguruneko faktoreen eraginpean. Mekanismo epigenetiko hauek, funtsezko eginkizuna betetzen dute garun garapena dinamikoki erregulatzeko eta neurogarapenaren fenotipoa inguruneko ezaugarrien bidez modulatzeko. Mekanismo epigenetikoak azken hamarkadetan oso aztertuak izan dira eta badirudi, neurogarapenean sortutako fenotipoek, helduaroan eta hurrengo belaunaldietan iraunkorrak diren efektuak ekar ditzaketela (Legüe, 2022).

2.5. Inguruneko faktoreen eragina neurogarapenean

Ingurunearen eraginez ematen diren aipaturiko garun-mailako aldaketak, bizi-zikloaren ia edozein puntutan gerta daitezke, arrakasta maila ezberdinekin bada ere (Ismail et al., 2017). Izan ere, inguruneko faktoreekiko esposizioa garapen prozesuan zehar ematen bada, garun mailako asaldurak pairatzeko zaurgarritasuna handiagoa izango da, esposizioa garuna garatu ondoren ematen bada baino (Rice & Barone, 2000). Hau horrela izanik, inguruneko faktoreen inpaktua jasateko aldi kritikoak, haurdunaldi aurreko fasea, haurdunaldia eta jaio ondorengo aro goiztiarra dira (Legüe, 2022).

Konkretuki, umetoki barneko bizitzan eta haurraren lehen urtean garatzeko bidean dagoen garuna inguruneko estimuluekiko erabat zaurgarria da, eta aldaketa epigenetikoaren bidez, garun egituraren eta funtzionamenduan aldaketa iraunkorrak eragin ditzaketen ingurumen-faktoreen eraginpean dago. Garun goiztiarraren bolumena, mikroegitura eta konektibitatea inguruneko faktore kaltegarriengatik moldagarria den bezala, litekeena da,

halaber, esperientzia goiztiar positiboek haurren neurogarapenari onura egitea (Förster & López, 2022). Hortaz, aldi kritikoetan arrisku eta babes-faktoreak ezberdintzen dira, neurogarapenean duten inpaktu negatibo edo positiboaren arabera.

Honenbestez, garapen goiztiarreko esperientziek eragin esanguratsua dute garun funtzioan, eta jokabide-disfuntzioak eta psikopatologia ulertzeko ezinbestekoak diren ezberdintasun indibidualak azaltzen ditu. Hau da, geneen eta ingurunearen arteko etengabeko interakzioak, hein handi batean, pertsonen desberdintasun indibidualen arteko bariantza azaltzen du (Förster & López, 2022). Gainera, badirudi, zenbait nahaste kliniko (adb., eskizofrenia, dislexia, epilepsia eta espektro autistaren nahastea) garapen prozesuan ontogenia normalarekiko ematen diren interferentzien ondorio izan daitezkeela (Rice & Barone, 2000).

Egun, ingurune faktore ezberdinek neurogarapenean duten inpaktua ikertzen diharduten ikerketa-lerroak ugariak dira. Alde batetik, haurdunaldian zehar paper garrantzitsua betetzen duten faktore anitz izan dira ikerketen jomuga. Haurdunaldian haurraren garun-garapenaren lehen faseak ematen direnez, kontuan izan beharreko etapa nagusi bat da. Hauen artean, badirudi haurdun dagoen amaren ezaugarriek haurraren garun-garapenean eragin garrantzitsua izan dezaketela. Gehien ikertu diren faktoreak honakoak izan dira: amaren gorputz masa indizea (GMI), elikadura, gogo-aldartea, nahasmendu psikologikoak, droga kontsumoa eta gurasoen adina. Aipaturiko amaren ezaugarriak ez ezik, haurdunaldiaren beraren ezaugarriek haurraren neurogarapenean izan dezaketen inpaktua ere ikertu izan da. Hala nola, haurdunaldiko zailtasunak (preeklampsia, plazentaren hantura, etab.), erditze mota (erditze baginala edo zesarea bidezko erditzea) eta haurraren goiztiartasuna izan dira gehien ikertu diren faktoreetariko batzuk (Miguel et al., 2019).

Bestalde, haurdunaldiko faktoreez gain, garun-garapena nerabezaro arte luzatzen denez, jaio ondorengo hainbat faktoreen eta neurogarapenaren arteko erlazioa ere ikertu izan da. Hala nola, ingurumen faktoreak (toxikoen esposizioa, ingurune fisikoa, hots-kutsadura, bizilekuaren baldintzak, etab.), adin goiztiarreko zailtasunak (abandonua, sexu-abusuak, indarkeriarekiko esposizioa, pobrezia, etab.) eta elikadura izan dira gehien ikertu diren jaio ondorengo gertaerak (Förster & López, 2022).

3. BURMUINETIK ERATORRITAKO FAKTORE NEUROTROFIKOA (BDNF; *brain-derived neurotrophic factor*)

3.1. BDNF-aren egitura eta neurogarapenean betetzen duen funtzioa

Burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoak, ingelesezko BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) siglengatik ezaguna, hazkunde-faktore diren neurotrofinen familiako proteina bat da. Neurotrofinak (BDNF, NGF, NT-3 eta NT-4), nerbio sistema zentralerako zein periferikoko neuronen biziraupenean, garapenean eta funtzionamenduan parte hartzen duten proteina talde bat dira. BDNF proteina, izen berea duen 11. kromosoman kokatzen den geneak kodetzen du eta *trkB* hartzailarekiko afinitate altua adierazten du. Konkretuki BDNF-a, ugaztunen nerbio sistema zentralerako eta zehazki hipokanpoan, kortexean, amigdalari eta zerebeloan, gehien adierazten den trofikoak da (Sahay et al., 2020). Garun helduan neurotrofiko ugariena izan arren, neurogarapenean zehar, jaio aurreko denboraldian BDNF mailak baxuak izaten dira eta jaio ondoren jada maila altuagoak lortzen dira (Liu et al., 2015). Proteina honen purifikazioak (proteina bat gainontzeko zelula-osagaietatik banatzeko prozesua) *in vitro* analisia baimendu zuen; geroztik, garun garapenean, fisiologian eta patologian duen eginkizunaren inguruko ebidentzia argia izan da (Balaratnasingam & Janca, 2012).

Hain zuzen ere, BDNF-ak neurogarapenean funtzio garrantzitsua betetzen du; ama zelula neuralen biziraupen eta desberdintzean, hipokanpoaren neurogenesian, garapen eta desberdintze neuronalean, sinapsien konektibitatean eta formakuntzan, neuroplastizitatean eta nerbio sistema heldu zein heldugabearen biziraupenean parte-hartuz (Uguz et al., 2013; Yeom et al., 2016). Beraz, behar bezalako neurogarapena lortzeko, BDNF maila egokiak ezinbestekoak ditugu (Sonmez et al., 2019).

3.2. BDNF-aren erregulazioa eta psikopatologia

Garuneko BDNF mailak aldakorrak direnez gero, badirudi BDNF adierazpenean eman daitezkeen aldaketek, garun-gune batzuen ezohiko funtzionamendua sorrarazi dezaketela. BDNF adierazpenaren inguruan azken bolada honetan egin diren ikerketek, interes berezia izan dute BDNF genearen erregulazio epigenetikoan. Zehazki,

ingurune-faktoreek BDNF genean duten eragina neurtu izan dute, eta ondorioz, bere adierazpenean aldaketa iraunkorrak eragiten ote dituzten ere bai.

Zentzu honetan gauzatu diren ikerketek adierazi dutenez, aldaketa epigenetikoak, ingurune-faktoreek gene-adierazpenean aldaketa iraunkorrak eragiten dituzten funtsezko mekanismoak direnak, zenbait nahaste psikiatrikoren agerpenean parte hartzen dute. Hau da, zenbait ingurune faktorek, batez ere garapenean ematen direnean, BDNF genean iraunkorrak diren aldaketa epigenetikoak eragiten dituzte eta hauek, BDNF-aren adierazpena erregulatzen dute, nahaste psikiatrikoen zaurgarritasunean inpaktua izanik. Beraz, badirudi normala ez den BDNF proteina mailak, nahaste psikiatriko eta neurologikoen garapenean paper garrantzitsua betetzen duela (Boulle et al., 2012).

Gizakietan, BDNF-a zenbait nahaste neuropsikiatrikoen garapenean inplikaturik dagoenaren hainbat ebidentzia argitaratu izan da azken urteotan. Zehazki, BDNF maila desorekatuen eta depresioa (Lee & Kim, 2009; Sözeri-Varma et al., 2012), eskizofrenia (Gratacòs et al., 2007; Han & Deng, 2020), alzheimer gaixotasuna (Laske et al., 2006; Tapia-Arancibia et al., 2008), espekto autistaren nahasmendua (Ricci et al., 2013; Garcia et al., 2020) eta arreta gabezia eta hiperaktibitatea nahasmenduaren (Liu et al., 2015) arteko erlazioak aurkitu dira.

4. HAURDUNALDIKO FAKTOREAK, BDNF MAILAK ETA NEUROGARAPENA

Azken urteetan egindako ikerketek, haurdunaldiak haurraren hazkunde eta garapenean duen garrantzia azpimarratu dute (Badihian et al., 2020). Bada, jaio aurretiko ingurune faktore kaltegarriek, hala nola amaren estresak eta toxiko esposizioak, fetuaren garun garapen normala eragotzi dezakete eta bide batez, neurogarapeneko nahasmenduekiko zaurgarritasuna handitu. Jaio aurreko ingurune faktore ezberdinekiko esposizioak garun egitura eta funtzioan dituen epe labur eta luzerako ondorioak, mekanismo epigenetiko bidez erregulatzen direla adierazi du ebidentziak. Animalia ikerketek erakutsi dutenez, estresarekiko, toxinekiko eta drogekiko esposizioak, besteak beste, garuneko BDNF genean aldaketa epigenetiko iraunkorrak eragiten dituzte. Programazio epigenetikoaren aldaketa hauek, neurogarapen eta portaera mailako defizitak sorrarazi ditzake haurraren. Era berean, efektu hauek haurdunaldiko fasearen, sexuaren eta esposizio-mailaren arabera ere direla ikusi izan da (Kundakovic & Jaric, 2017).

Garun garapenean zehar, neurotrofinek eta zehazki BDNF-ak, funtsezko eginkizuna betetzen dutela jakinik, interesekoa litzateke haurdunaldiko faktoreen, fetuaren eta jaioberriaren BDNF mailen eta neurogarapenaren arteko asoziazioa aztertzea.

4.1. Haurdunaldiko amaren estresa

Haurdunaldian zehar jasandako estresaren ondorioak azaltzen dituzten mekanismoak konplexuak direnez gero, egun argitzeke daude. Haatik, badirudi haurdunaldian zehar bizi-gertaera estresagarriekiko esposizioak haurraren ondorio sakonak dituela, neurogarapeneko nahasmenduak garatzeko arriskua handituz halaber (Zheng et al., 2016). Zehazki, BDNF-ak neurogarapenean betetzen duen funtzio garrantzitsuaren ondorioz, baliteke jaio aurretiko estresarekiko esposizioak neurogarapenean duen eragina gene honen erregulazio eta adierazpenagatik azaldua izatea (Kundakovic & Jaric, 2017). Ildo honetatik, badira zenbait lan BDNF genearen erregulazio epigenetiko haurdunaldiko estresaren ondorioak azaltzeko mekanismo gisa ikertzen dutenak.

Animalia ikerketei dagokienez, Dong eta kideek (2015) zazpigarren haurdunaldi egunetik hogeita bat egunera arteko estresa neurtu zuten saguetan. Emaitzek erakutsi zuten, jaio aurretiko estresak, hipokanpo eta garun-azalean BDNF genearen adierazpena murrizten zuten. Jaio aurretiko estresak eragindako aldaketa molekular hau gainera, hiperaktibitatearekin eta interakzio sozial urritasunarekin erlazionaturik agertu zen, jaio aurreko estresaren ondorio epigenetikoaren eta neurogarapeneko nahasmenduen arteko lotura posible bat azalduz.

Hari beretik, Zheng eta kideek (2016) frogatu zuten, haurdunaldiko amaren estresak haurraren antsietatea eta depresioarekin loturiko jokabideak eragiten ditu saguetan, BDNF genearekin loturiko aldaketa epigenetikoaren ondorioz. Zehazki, jaio aurretiko estresa hipokanpoko BDNF-aren adierazpen murriztuarekin erlazionaturik zegoela erakutsi zuten emaitzek.

St-Cyr eta McGowan-ek (2015), haurdunaldiaren bigarren erdian aurkitzen ziren saguekin lan egin ondoren, amaren estresak ondorengoengan jokabide aldaketak eragiten zituztela frogatu zuten. Espresuki emeetan, portaera mailako aldaketa hauek estres erantzun handiagoekin (kortikosterona maila altuagoak) eta hipokanpoko BDNF adierazpen baxuagoarekin lotu ziren.

Boersma eta kideek (2014) ere, jaio aurretik estresatutako arratoietan amigdala eta hipokanpoan BDNF espresio gutxiagotu bat aurkitu zuten, bai eta tendentzia honek helduaro arte irauten zuela ere.

4.2. Amaren nahasmendu mentalak

Amaren haurdunaldiko ongizate psikologikoak halaber, epe luzerako ondorioak izan ditzake ondorengo osasun mental zein fisikoan (Braithwaite et al., 2015). Prebalentziei erreparatuz, Gregorio Marañon Unibertsitate Ospitale Orokorrek jasotako datuen arabera (2022), haurdun dauden emakumeen % 20ak nahaste psikologikoren bat pairatzen du. Haurdunaldian zehar nahasmendu mentalen bat jasaten duten emakume kopurua nabarmena dela eta, honako galdera erantzutea zilegi da: nahasmendu psikologikoez fetuaren hazkunde eta garapenean inpaktu negatiboa al dute?

Bestalde, aurretik aipatu bezala, nahasmendu mentalen eta BDNF mailen asaldura arteko erlazioak aurkitu dira. Era berean, animalia ikerketek erakutsi dutenez, amaren BDNF neurotrofina garun fetalera heltzen da hesi utero-plazentala gaindituz (Kodomari et al., 2009). Puntu honetan beraz, bigarren galdera hau planteatu dezakegu: amaren nahasmendu mentalak haurraren neurogarapenean duen inpaktua BDNF adierazpenaren erregulazio bidez azal al daiteke?

Galdera hauei erantzunean, badirudi amaren haurdunaldiko aldarte nahasteek, fetuaren garun garapena funtzionalki eta estrukturaliki asaldatu dezaketela; arazo emozional, arreta gabezia eta hiperaktibitatea, garapen kognitibo urritasuna eta espektro autistaren nahasmendurako zaurgarritasuna handituz (Amgalan et al., 2021). Harreman hau azaltzen duten mekanismoak egun gehiago ikertzeke dauden arren, badira BDNF-aren eragina azaltzen dituzten ikerketak.

Amaren depresio nahasmenduari erreparatuz, jaiotzatiko pisu baxuarekin eta haurdunaldiaren iraupen laburrekin erlazioa izan dute ikerlan ezberdinek (Ghimire et al., 2021). BDNF-aren adierazpenari dagokionez, ikerketa eskas eta emaitza kontraesankorrak lortu dira. Batetik, Sonmez eta kideek (2019) lortutako emaitzek adierazi zuten, depresioa pairatzen duten amen haurrek BDNF maila esanguratsuki baxuagoak dituzte ama osasuntsuen haurrekin konparatuz, neurogarapena oztopatuz bide batez. Braithwaite eta kideek (2015)

ostera, kontrako emaitzak aurkitu zituzten, jaioaurreko gertaera kaltegarriek heldze azkar bat eragiten dutela arrazoituz.

Hari beretik, antsietate orokortuko nahasmenduaz diagnostikaturiko emakumeekin eginiko ikerketa baten emaitzek adierazi zuten, ama hauen haur jaioberrien BDNF mailak esanguratsuki baxuagoak ziren ama osasuntsuen hurrekin alderatuz. Gainera, nahasmenduaren iraupena negatiboki erlazionatu zen jaioberrien BDNF mailekin (Uguz et al., 2013).

4.3. Amaren tabako eta alkohol kontsumoa

Haurdun dauden emakumeen substantzia kontsumo prebalentziak esanguratsuak direnez gero (% 15ak tabakoa, % 8.5ak alkohola eta % 5.9ak legez kanpoko substantziak kontsumitzen dituzte haurdunaldian zehar) (Marangoni et al., 2022), kontsumoak fetuaren garun garapenean izan ditzakeen ondorio eta mekanismoen inguruko ikerketak anitzak izan dira. Egun, ebidentziak adierazi duenez, haurdunaldian zehar ematen den droga kontsumoa arrisku faktore garrantzitsutzat jotzen da amaren zein haurraren osasunari begira. Batetik, erditze goiztiarra eta fetu-hazkundearen murrizketa bezalako haurdunaldiko zailtasunak abiarazi ditzake, eta bestetik, fetuaren garun egitura eta funtzioan inpaktua izan dezake, haurtzaro eta helduaroan hainbat ondorio neurokonduktual sorraziz (Carmona et al., 2022). Era berean, jaio aurretiko drogekiko esposizioak neurogarapenean duen eragina ulertzeko asmoz, besteak beste, BDNF-aren rola ikertu izan da garun garapenean betetzen duen funtsezko paperaren ondorioz.

Tabako kontsumoa izan da gehien ikertu den faktoreetariko bat, bada, osasun publikoko programa ugarik haurdunaldian zehar erretzeak dituen arriskuen inguruan ohartarazi izan duten arren, erretzaileak diren emakumeen % 25ak soilik uzten diote erretzeari haurdun geratzean (Yochum et al., 2014). Badirudi, garun egiturari dagokionean, jaio aurretiko nikotinarekiko esposizioak garun hazkundean, garun gune espezifikoetako bolumenean eta mikroegituran inpaktua duela (Ekblad et al., 2015). BDNF genearen adierazpenari dagokionez, animalia zein gizakiekin eginiko ikerketa ezberdinak ildo beretik doaz, haurdunaldian zehar tabakoa kontsumitu duten amen hurrek BDNF maila baxuagoak zituztela ondorioztatuz (Toledo-Rodriguez et al., 2010; Yochum et al., 2014; Xiao et al., 2016; Ghassabian et al., 2017). Jokabide asaldurei dagokienez, BDNF maila baxuagoak

zituzten sagu arrek, hiperaktibitatea eta agresio jokabide gehiago azaldu zituzten Yochum eta kideen (2014) ikerketa baten arabera.

Haatik, tabakoaren ondorioez gain, haurdunaldiko alkohol kontsumoak fetuaren neurogarapenean duen inpaktuaren inguruko bibliografia ere zabala da. Bada, jaio aurretiko alkohol kontsumo esposizioak, nerbio sistema zentraleko zelulen ugaritze eta desberdintzean eragina izan dezakeela adierazi dute zenbait ebidentzia-lerrok (Fiore et al., 2009). Alkoholak fetuaren garun garapenean duen inpaktua, jaio ondorengo osasun eta gaitasun kognitibo urriarekin eta zenbait jokabide asaldurekin lotu izan da. Haurdunaldian zehar irentsitako alkoholak ondorengoarengan dituen ondorio bortitz hauek, helduaro arte irauten dute. Alkohol kontsumoaren inpakturik latzenari *fetuaren alkohol sindromea* deritzo eta garun anomaliarekin, jaio ondorengo hazkuntza mugatuarekin, aurpegi dismorfologiarekin eta jokabide eta kognizio mailako urritasunekin lotu izan da (Lees et al., 2020).

Haurdunaldiko amaren alkohol kontsumoak fetuaren garapen-programazioan eragina duenez gero, badira BDNF-aren eginkizuna ikertu dutenak. Adibidez, Lees eta kideek (2020), haurdunaldiko etanolarekiko esposizioa aztertu zuten sagu eredu batean. Emaitzek, etanolarekiko esposizioa izan zuten saguen hipokanpoan, garun-azalean eta zerebeloan, BDNF maila esanguratsuki baxuagoak azaldu zituzten kontrol taldearekin alderatuz gero.

4.4. Amaren elikadura

Amaren haurdunaldiko elikadurak haurraren neurogarapenean betetzen duen papera ikerketa-gai garrantzitsua izan zen XX.mendean zehar, eta gaur egun argi esan daiteke amaren elikadurak fetuaren garun garapen eta funtzio kognitiboan funtsezko eginkizuna betetzen duela (Freitas-Vilela et al., 2018; Li et al., 2019; Cortés-Albornoz et al., 2021). Badirudi, jaio aurreko denboraldian eskuratutako mantenugaiek, garunaren oinarrizko egitura-funtzionalak hornitzeaz gain, fetuaren garuna mekanismo epigenetiko bidez “programatu” dezaketela, neurogarapena baldintzatuz (Li et al., 2019).

Zehazki, jaio aurreko neurogarapenean paper garrantzitsua duten hainbat mantenugai identifikatu dira. Adibidez, folatoa (B9 bitamina), funtsezkoa da ama zelula neuralen ekoizpen eta biziraupenerako. Animalia ikerketek adierazi dutenez, folato kantitate desegokiak, DNA metilazioan aldaketak (prozesu epigenetikoak) eragiten dituzte eta garun

fetalaren garapena eragozten dute. Gainera, badirudi azido folikoa, folatoaren forma sintetikoa dena, hodi-neuralaren akatsak saihesteko eraginkorra dela. Bestalde, mineral ezberdinek jaio aurretiko garun garapenean ere funtzio esanguratsua betetzen dute. Adibidez, burdina funtsezkoa da garapenean zehar metabolismo energetiko neuronala erregulatzeko; gabeziak fetuaren hipokanpoaren egituran eta funtzioan eragina izango du, ikaskuntza eta oroimena kaltetuz. Era berean, iodoa beharrezkoa da garunaren hazkundera eta garapena erregulatzeko duten hormona tiroideak sortzeko; jaio aurreko denboraldiko iodo gabeziak defizit kognitiboa sustatzen baitu (Li et al., 2019).

BDNF-ak mantenugai ezberdinen eta fetuaren neurogarapenean arteko lotura bezala funtzionatzen duenaren ebidentziak aurkitu dira. Batetik, gizakietan, amaren gantz kantitate altuko dietek haurraren hipokanpoan BDNF mailak gutxiagotzen dituztela aurkitu da, ikasketa gaitasunean eta oroimen espazialean defizitak sortuz (Cortés-Albornoz et al., 2021). Bestalde, arratoiekin egindako ikerketa batek erakutsi duenez, amaren gehiegizko fruktosa kontsumoak BDNF genearen adierazpena gutxiagotzen du kumearen hipokanpoan mekanismo epigenetikoaren bidez (Yamazaki et al., 2018).

Orain aipaturiko amaren haurdunaldiko elikadura eta haurraren neurogarapenean arteko harremanaz gain, azken urteetan heste-garun ardatzaren inguruko ikerketek ere beraien lekua izan dute. Bada, heste mikrobiotak giza osasunean funtsezko eginkizuna betetzen du, urdail-hestearen eta nerbio sistema zentralaren arteko bi noranzkoko komunikazioaren ondorioz. Heste mikrobiotak, neurogarapeneko zenbait prozesutan parte hartzen du, hala nola, odola-garuneko hesiaren eraketan, mielinazioan, neurogenesian eta mikrogliairen heldzean. Hori horrela izanik, heste mikrobiotaren garapenean eman daitezkeen asaldurek, neurogarapenean eragina izan dezakete, osasun arazoak sustatuz (honi buruz gehiago sakontzeko ikusi Al Rubaye et al., 2021). Zehazki, zenbait ikerketek adierazi dutenez, heste mikrobiotaren osaeran ematen diren aldaketek, funtsezko zeregina dute gaixotasun neurologikoen etiologian, hala nola espektro autistaren nahasmenduan, parkinsonen gaixotasunean, alzheimer gaixotasunean eta esklerosi anizkoitzean (Nandwana et al., 2022).

Al Rubaye eta lankideek (2021) bere errebisio lanean jasotzen duten bezala, umetoki barruko ingurunean bakterioen presentzia dagoela adierazi dute ikerlan ezberdinek; bakterio hauek jaio aurretik jada haurraren mikrobiotan eragina dutela iradokiz. Plazentaren zein

odol-korrontearen bidez, amaren hesteetako bakterioen lekualdatze bat eman daiteke, eta ondorioz, fetuan bakterio-espezie ezberdinak aurki daitezke. Garun garapenerako erabakigarria den denboraldi honetan zehar, mikrobiota aitzindari egokia ezartzea funtsezkoa da garun garapenari begira.

Era berean, heste mikrobiotak BDNF ekoizpena erregulatzeko gaitasuna duela ikusi izan da. Bada, germen gabeko saguek (mikroorganismo esposizioa izan ez duten saguak), kontrol-taldearekin alderatuz, hipokanpo eta garun-azalean BDNF maila baxuagoak adierazi dituzte, mikrobiotak BDNF mailen igoeran eragina duela baieztatuz (Maqsood & Stone, 2016).

4.5. Amaren toxiko esposizioa

Susperraldian dagoen ebidentziak adierazi duenez, haurdunaldian zehar jasandako toxiko esposizioak, hala nola produktuen sukoitasuna murrizteko erabiltzen diren kimikoek, pestizidek eta plastikozko osagaiek, aldaketa epigenetikoak eragin ditzakete, haurraren neurogarapena baldintzatuz eta ondorioz, jokabide mailako urritasunak eraginez (Kundakovic & Jaric, 2017).

Haurren neurogarapenerako kaltegarria den toxikoetariko bat Bisfenol A (BPA) disruptore endokrinoa da. Animalia ikerketek adierazi dutenez, plastikoen ekoizpenean erabilia den konposatu honekiko haurdunaldiko esposizioak, hormona tiroidearen funtzioa eteten du, garapen neokortikalean ondorioak ekarriz. Zehazki, neuronen ezberdintzea eta migrazioa azkartzen dela frogatu izan da (Nakamura et al., 2006). Bestalde, haurdunaldian zehar jasandako BPA esposizioak neurogenesian aldaketak eragiten ditu, animalia helduetan talamoaren eta garun-azalaren arteko konektibitate eta neuronen kokapen ezohiko bat sortuz (Nakamura et al., 2007). Kundakovic eta kideek (2015) arratoiekin egindako ikerketa batean ondorioztatu zuten, amaren haurdunaldiko BPA esposizioak BDNF genearen adierazpena murrizten du ondorengoaren hipokanpoan, helduaroan ere ondorio hauek islatuz. Haatik, emaitza hauek arratoi arretan soilik izan ziren esanguratsuak. Animalia ikerketekin bat eginez, Perera eta kideek (2012), gizakiekin eginiko ikerketa batean, jaio aurretiko BPA esposizioak BDNF genearen adierazpena gutxiagotzen zuela ondorioztatu zuten. Haratago, 3-5 urteko mutiletan, agresio jokabide gehiago eta emozioen erregulazio zailtasunak antzeman zituzten.

Bisphenol-A neurotoxikoz gain, metilmerkurioa, zenbait itsaskitan aurki daitekeen konposatua, luze ikertua izan da animalia ereduetan, fetuaren neurogarapenerako eragin kaltegarriekin harremandu izan baita. Haurdunaldiko metilmerkurio esposizioa umetoki barneko heriotzarekin, garapeneko atzerapenekin eta garun egitura desantolatuarekin lotu izan da animalietan, eta badirudi emaitza hauek gizakietan aztertutakoarekin bat datozela (Johansson et al., 2007). Onishchenko eta kideek (2008) arratoiekin eginiko azterlan baten arabera, BDNF-a epigenetikoki desorekatua agertzen da jaio aurretiko metilmerkurioarekiko esposizioaren ondorioz, hipokanpoan BDNF gene adierazpena murriztuz. Metilmerkurioak BDNF gene adierazpenean eragiten dituen aldaketek gain, jokabide mailan ere aldaketak islatu ziren, depresioarekin loturiko jokabideak azaltzen baitzituzten jaio aurretik neurotoxiko honetara esposizioa jasan zuten arratoiek.

5. JAIO ONDORENGO FAKTOREAK, BDNF MAILAK ETA NEUROGARAPENA

Bizitzako lehen urteetan jasandako esperientzia kaltegarriek, haurrengan ondorio neurologikoak, jokabidezkoak eta psikologikoak eragiteko arriskua handitzen dutela ikusi izan da (Nelson & Gabard-Durnam, 2020). Bada, jaio aurreko denboraldian faktore ezberdinek neurogarapenean eragina izan dezaketen moduan, erdizetik jaio ondorengo lehen urteak arteko denboraldia ere aldi kritiko kontsideratzen da, neurogarapenak bere horretan jarraitzen baitu nerabezaro arte. Garapenean dagoen garuna ingurune faktoreekiko bereziki zaugarria da eta bizitza goiztiarreko esperientziak garun-plastikotasun handiko aldietan gertatzen direnez, garunaren egitura eta alderdi funtzionalak zehazten dituzte. Beraz, azken mende erdiko ikerketek argi utzi dute ingurune faktore ezberdinek, hala nola estresak eta esperientzia traumatikoez, neurogarapenean eragina dutela, eta are gehiago, efektu horiek bizitzan zehar mantendu daitezkeela (Roth & Sweatt, 2011).

Era berean, BDNF neurotrofikoaren ekintza garun garapena modu optimoan gauzatzeko ezinbestekoa denez gero, ikerketa ugariaren jomuga izan da bizitza goiztiarreko esperientzien, garun erantzunen eta honen islada den jokabidearen arteko harremana ulertzeko (Roth & Sweatt, 2011). Beraz, neurogarapenean eragina izan dezaketen haurtzaroko faktoreak eta BDNF-ak bertan betetzen duen papera aztertzea funtsezkoa da.

5.1. Haurtzaro goiztiarreko estresa

Ikerketa lerro honen baitan egin diren azterlanen arabera, haurtzaro goiztiarreko estresak edota trauma pasarteek; hala nola, abusu fisiko, emozional, sexual eta abandonuak, banakoen osasunean epe luzerako ondorio kaltegarriak dakartza berarekin (Zhou et al., 2023). Zorigaiztoko pasarte hauek, egitura eta funtzio neuronala arriskuan jartzen dute eta horren haritik, urritasun kognitiboa edota eskizofrenia, depresio nagusiaren nahasmendua eta nahasmendu bipolarra bezalako nahasmendu psikiatrikoak garatzeko zaurgarritasuna handitzen dutela ikusi izan da (Fachim et al., 2021).

Are gehiago, mekanismo epigenetikoak, bizitzako lehen urteetan jasandako bizipen arriskutsu hauen ondorioetan inplikaturik daudela erakutsi du ebidentziak. Badirudi, BDNF genearen erregulazioan eman daitezkeen disrupzioek, funtsezko rola betetzen dutela haurtzaro goiztiarreko estresak neurogarapenean eragiten dituen ondorioetan; programazio neural goiztiarrean eta helduaroko garun osasunean betetzen duen funtzioagatik, hain zuzen ere (Campbell et al., 2022).

Haatik, haurtzaro goiztiarreko estresaren eta BDNF-aren arteko harremana hainbat faktoreen eraginpean dagoela kontuan izatea komenigarria da. Bada, garapen uneak, estres faktorearen iraupen eta larritasunak, ikertutako garun guneak, sexuak eta aurrekari genetikoek, ikerketa-lerro honen baitan egin diren azterlanak baldintzatzen ditu (Bondar & Merkulova, 2016). Hala ere, haurtzaro goiztiarreko estresa jasateak BDNF maila gutxiagotua eragiten dituela ondorioztatu dute animalia ikerketa gehienek (Roth et al., 2009; Xue et al., 2013).

5.2. Elikadura

Aurrez esan bezala, garapenean zehar elikadura egoki bat bermatzea neurogarapen osasuntsurako funtsezko alderdia da. Haurdunaldian ez ezik, jaio ondorengo lehen urteetan nutrizioak paper garrantzitsua betetzen du garun garapenean eta epe luzerako ondorioak izan ditzake banakoen osasun mentalean (Cohen Kadosh et al., 2021).

Edoskitzearen eta haurraren neurogarapenearen arteko harremana luze ikertua izan da, ebidentziak amaren esneak haurren garapenean dituen onurak azpimarratu baititu (Belfort, 2017). Nassar eta kideek eginiko ikerketa baten arabera (2011), edoskitzearen bidez

elikatutako hurrek, BDNF maila esanguratsuki altuagoak azaltzen zituzten eta BSID-II (haurren garapenaren Bayley eskala) emaitza altuagoekin positiboki korrelazionatu ziren, edoskitzeak garapen kognitiboan dituen onurak BDNF mailen ondorioz azaldu daitezkeela iradokiz.

Bestalde, aurretik aipatua izan den heste-garun ardatzaren bi noranzkoko komunikazioak, jaio ondoren ere neurogarapenean eragin garrantzitsua izan dezakeela uste da. Bada, heste mikrobiotaren osaeraren aldaketa esanguratsuenak jaio ondoren gertatzen dira. Haurren heste mikrobiotaren osaeran, faktore ugari parte hartzen dute; zehazki, erditze modua eta edoskitzea edo formula bidezko elikadura dira haurraren mikrobiota baldintzatzen duten jaio ondorengo lehen faktoreak. Alde batetik, erditze baginalaz jaiotzen diren haurren mikrobiota amaren bagina eta gorotzetako bakterioek kolonizatzen duten bitartean, zesarea bidez jaiotzen diren haurren mikrobiotan larruazaleko eta ospitaleko ingurugiroko bakterioak aurkitzen dira. Bestalde, garatzen ari den mikrobiotaren osaera zehatza, haurra amaren esneaz edo formula bidezko esneaz elikatua izan denaren arabera da. Badirudi, formula esneaz elikatuak izan diren hurrek mikrobiota anitzagoa dutela eta amaren esneaz elikatuak izan direnak aldiz, mikrobiota patroia egonkorragoa dutela. Haatik, gertaera hauek haurren garupenean dituzten inplikazioak egun ikertzeke daude (Borre et al., 2014; Iliodromiti et al., 2023).

5.3. Nerabeen alkohol kontsumoa

Nerabeen alkohol kontsumoari dagokionez, ESTUDES (Encuesta sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias en España, 2021) txostenak argitaratutako datuen arabera, lehen alkohol kontsumoa bataz beste 14 urterekin izaten da. Kontuan izanik garun garapenak bere horretan jarraitzen duela nerabearoan zehar; axoien heltzea, mielinizazioa, inausketa sinaptikoa eta garun-azaleko materia grisaren bolumenaren murrizketa bezalako prozesuen bidez (Salmanzadeha et al., 2020), honako galderari erantzuna ematea zilegi da: nerabearoko alkohol kontsumoak garun garapena oztopatu al dezake?

Badirudi, nerabearoan zehar alkohol kontsumoa izan duten gizaki helduek garun-azal prefrontaleko materia gris eta txuriaren bolumen txikiagoak dituztela kontrol taldearekin alderatuz. Gainera, ikuspegi funtzional batetik, garun-azal prefrontalaren eta gorputz estriatuaren arteko konexioa murrizten dela ere ikusi izan da. Kognitiboki, garun garapenaren

azken fase honetan izandako alkohol kontsumoak; arreta, ikaskuntza, funtzio bisuoespazial eta hitzezko eta hitzik gabeko trebetasunetan urritasunak eragiten dituela ere frogatu izan da (Salmanzadeha et al., 2020).

Bestalde, hainbat ikerketek ondorioztatu dutenez, nerabezaroko alkohol kontsumoa BDNF mailetan aldaketak sortzeko arrisku faktore izan daiteke. Animalia ikerketei dagokienez, Briones eta Woods-ek (2013) eta Sampedro-Piquero eta kideek (2022) adierazi dutenez, nerabezaroan zehar etanol esposizioa izan zuten arratoiek, BDNF maila baxuagoak zituzten. Gizakiekin eginiko ikerketak ere lerro berean doaz, bada, Miguez eta kideen (2020) ikerketa baten arabera, alkohol kontsumoa 15 urteak baino lehen hasten zuten nerabeek, BDNF maila baxuagoak azaltzen zituzten gainerakoekin alderatuta.

5.4. Jarduera fisikoa

Jarduera fisikoa funtsezkoa izan da gure espeziearen historiaren zati handi batean, gure fisiologia eboluzioan zehar moldatuz halaber. Haatik, azken urteetan, sedentarismoak izan duen gorakadaren ondorioz, kirolak osasun mentalean duen eragina aztertzea zilegi da. Bada, ebidentziak adierazi duenez, jarduera fisikoak haurren garun funtzioan onurak izan ditzake, hala nola oroimen eta arreta gaitasuna handituz (Niederer et al., 2011). Garun garapenari dagokionez, kirola egiteak hipokanpoko neurogenesia areagotzen duela eta astrozitoen ugaritzean, tamainan eta funtzioan ere eragina duela frogatu izan da animalia ereduetan (Di Liegro et al., 2019).

Garrantzitsua da aipatzea, jarduera fisikoak eragindako aldaketa epigenetikoak, garun plastizitatea, neurogenesia eta funtzioa baldintzatu ditzakeela epe luzera begira ere. Zehazki, BDNF-ak; neuroplastizitatean, neurogenesian eta neuronen biziraupenean duen funtzioagatik, kirolaren eta BDNF-aren bidez ematen diren aldaketa epigenetikoaren inguruko harremana aztertutik ikerketak ugariak izan dira. Gaur egun, BDNF-aren eta jarduera fisikoaren inguruan argitaratu izan diren ikerketek adierazi dutenez, ariketa fisikoa BDNF-aren gorakadarekin erlazionatzen da, bai animalia ereduetan eta bai gizakietan (Gomez-Pinilla et al., 2011; Ieraci et al 2015; Dinoff et al., 2017).

6. APLIKAZIOAK

Neurogarapenean eragina izan dezaketen haurdunaldiko, haurtzaroko eta nerabezaroko faktoreak identifikatu eta BDNF-ak harreman horretan duen eginkizuna aztertu ondoren, lanaren hirugarren helburuari heldu diezaiokegu jada, honako galdera hau erantzunez: “Aipatutako guzti honek zein erabilera izan ditzake esparru praktikoan?”.

Neurogarapenean inpaktua duten inguruneko faktore kaltegarri eta onuragarrien, aldi kritikoen eta horien ondorioen ezagutzak, garai konkretu hauetan prebentzioan eta osasunaren sustatzean lan egitea bermatzen digu, neurogarapeneko nahasmenduekiko zaurgarritasuna jaisteko eta osasun mentala sustatzeko helburuarekin. Bada, neurogarapeneko prozesuetan ager daitezkeen asaldurak, funtzionalki edo estrukturaliki haurtzaroan beranduago hautematen direnez, faktore zehatz hauen identifikazioaren ondorioz, neurogarapeneko denboraldi sentikor honetan abiarazi daitezkeen esku-hartze aukera berrien garrantzia azpimarragarria da.

Bestalde, BDNF-a aurretik aztertutako faktore ezberdinengatik epigenetikoki erregulatua izan daitekeela eta hainbat nahasmendu neuropsikiatrikotan inplikaturiko dagoela jakiteak ere, garrantzi handia du jardun praktikoan. Zehazki, portaera ezegokitzaila agertu aurretik identifikatu daitezkeen biomarkatzaile baten ezagutzak, arriskuan dauden haurrak lehenago identifikatu eta esku-hartze goiztiarrago bat aurrera eramateko aukera ematen du.

7. ONDORIOAK

Neurogarapena beraz, faktore genetiko eta inguruneko faktoreen arteko interakzio bat dela baieztatu daiteke. Bada, garun garapenerako kritiko diren haurdunaldia eta haurtzaroan zehar, inguruneko faktoreek esanguratsuki eragin dezakete haurraren neurogarapena eta epe-luzera begira ere ondorioak izan ditzake, nahaste neuropsikiatrikoak garatzeko zaurgarritasuna handituz. Lanaren lehen helburuari dagokionez, ebidentziak adierazi duenez, haurdunaldiko faktoreen artean, amaren haurdunaldiko estresa, nahasmendu mentalak, elikadura, toxiko esposizioa eta tabako eta alkohol kontsumoa dira haurraren garun garapena negatiboki eragin dezaketen faktoreetariko batzuk. Bestalde, haurtzaro eta nerabezarori dagokionez, haurtzaro goiztiarreko estresak, elikadurak, nerabezaroko alkohol kontsumoak eta kirolak neurogarapena esanguratsuki eragiten dutela frogatu izan da.

Bigarren helburuari helduz, BDNF-aren eraginari dagokionez, neurogarapenean betetzen duen ezinbesteko funtzioagatik, luze ikertua izan da inguruneko faktoreen eta neurogarapenaren arteko erlazioaren bitartekari gisa. Badirudi, BDNF mailak inguruneko faktoreengatik epigenetikoki erregulatuak izan daitezkeela eta beraz, garun-mailako ondorioak sorrarazi ditzakeela, neurogarapena oztopatuz edota aldaketa positiboak eraginez. Gainera, BDNF genearen adierazpen maila desorekatuak, nahaste neuropsikiatriko ezberdinen garapenean inplikaturik daudela ere frogatu izan da. Hala nola, depresioa, eskizofrenia, alzheimer gaixotasuna, espektro autistaren nahasmendua eta arreta gabezia eta hiperaktibitatearen nahasmenduaren eta BDNF mailen arteko erlazioa aurkitu izan dute.

8. EZTABAIDA

Hasieran planteatutako helburuei jarraituz, lan honek, neurogarapenean eragina duten faktoreen ezagutzari ekarpena egiten dio, eta beraz, osasunaren sustapenerako eta neurogarapeneko asaldura eta nahasteen etiologia, prebentzioa eta interbentziorako funtsezkoak diren faktore eta mekanismoak lantzen dira.

Lerro honetan, etorkizuneko ikerketak beharrezkoak dira hutsuneak betetzeko, hala nola neurogarapenean eragina duten faktore berriak mahai gainean jartzeko, aztertu izan diren faktoreen funtzionamendua hobeto ulertzeko, BDNF-aren erregulazio epigenetikoaren inguruko emaitza sendoagoak lortzeko eta BDNF-aren eragina animalia ikerketetan ez ezik, gizakiengan ere aztertzeko.

Haatik, ebidentziak jada adierazi du neurogarapena faktore genetikoengatik ez ezik, inguruneko faktoreengandik baldintzatua ematen dela, eta gertakari eta esperientzia goiztiar hauek, epe-luzerako ondorioak izan ditzaketela banakoen osasun mentalean eta nahasteen garapenean. Beraz, amaitzeko, argi eta garbi esan daiteke *“ingurunea nolakoa, neurogarapena halakoa”* izango dela.

9. BIBLIOGRAFIA

- Al Rubaye, H., Adamson, C. C., & Jadavji, N. M. (2021). The role of maternal diet on offspring gut microbiota development: A review. *Journal of Neuroscience Research*, *99*(1), 284–293. <https://doi.org/10.1002/jnr.24605>
- Amgalan, A., Andescavage, N., & Limperopoulos, C. (2021). Prenatal origins of neuropsychiatric diseases. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *110*(6), 1741–1749. <https://doi.org/10.1111/apa.15766>
- Badihian, N., Daniali, S. S., & Kelishadi, R. (2020). Transcriptional and epigenetic changes of brain derived neurotrophic factor following prenatal stress: A systematic review of animal studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *117*, 211–231. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.018>
- Bagot, R. C., & Meaney, M. J. (2010). Epigenetics and the biological basis of gene × environment interactions. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *49*(8), 752–771. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.06.001>
- Balaratnasingam, S., & Janca, A. (2012). Brain Derived Neurotrophic Factor: A novel neurotrophin involved in psychiatric and neurological disorders. *Pharmacology and Therapeutics*, *134*(1), 116–124. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.01.006>
- Belfort, M. B. (2017). The Science of Breastfeeding and Brain Development. *Breastfeeding Medicine*, *12*(8), 459–461. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0122>
- Boersma, G. J., Lee, R. S., Cordner, Z. A., Ewald, E. R., Purcell, R. H., Moghadam, A. A., & Tamashiro, K. L. (2014). Prenatal stress decreases Bdnf expression and increases methylation of Bdnf exon IV in rats. *Epigenetics*, *9*(3), 437–447. <https://doi.org/10.4161/epi.27558>
- Bondar, N. P., & Merkulova, T. I. (2016). Brain-derived neurotrophic factor and early-life stress: Multifaceted interplay. *Journal of Biosciences*, *41*(4), 751–758. <https://doi.org/10.1007/s12038-016-9648-3>

- Borre, Y. E., O’Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends in molecular medicine*, 20(9), 509–518. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2014.05.002>
- Boulle, F., Van Den Hove, D. L. A., Jakob, S. B., Rutten, B. P., Hamon, M., Van Os, J., Lesch, K. P., Lanfume, L., Steinbusch, H. W., & Kenis, G. (2012). Epigenetic regulation of the BDNF gene: Implications for psychiatric disorders. *Molecular Psychiatry*, 17(6), 584–596. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.107>
- Braithwaite, E. C., Kundakovic, M., Ramchandani, P. G., Murphy, S. E., & Champagne, F. A. (2015). Maternal prenatal depressive symptoms predict infant NR3C1 1F and BDNF IV DNA methylation. *Epigenetics*, 10(5), 408–417. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1039221>
- Briones, T. L., & Woods, J. (2013). Chronic binge-like alcohol consumption in adolescence causes depression-like symptoms possibly mediated by the effects of BDNF on neurogenesis. *Neuroscience*, 254, 324–334. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.09.031>
- Campbell, T. S., Donoghue, K. M., Ghosh, U., Nelson, C. M., & Roth, T. L. (2022). Early Life Stress Affects Bdnf Regulation: A Role for Exercise Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11729. <https://doi.org/10.3390/ijms231911729>
- Carmona, R., López, N., Barrigón, M. L., Ruiz, C., Menéndez, I., Sánchez, M., & Baca-García, E. (2022). Salud mental, abuso de sustancias y trastornos duales en el embarazo: Tasas de prevalencia y tratamiento en un país desarrollado. *Adicciones*, 34(4), 299-308.
- Cohen Kadosh, K., Muhandi, L., Parikh, P., Basso, M., Mohamed, H. J. J., Prawitasari, T., Samuel, F., Ma, G., & Geurts, J. M. W. (2021). Nutritional support of neurodevelopment and cognitive function in infants and young children—an update and novel insights. *Nutrients*, 13(1), 199. <https://doi.org/10.3390/nu13010199>
- Cortés-Albornoz, M. C., García-Guáqueta, D. P., Velez-Van-meerbeke, A., & Talero-Gutiérrez, C. (2021). Maternal nutrition and neurodevelopment: A scoping review. *Nutrients* 13(10), 3530. <https://doi.org/10.3390/nu13103530>

- Di Liegro, C. M., Schiera, G., Proia, P., & Di Liegro, I. (2019). Physical activity and brain health. *Genes*, *10*(9), 720. <https://doi.org/10.3390/genes10090720>
- Dinoff, A., Herrmann, N., Swardfager, W., & Lanctot, K. L. (2017). The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults: a meta-analysis. *European Journal of Neuroscience*, *46*(1), 1635-1646.
- Dong, E., Dzitoyeva, S. G., Matrisciano, F., Tueting, P., Grayson, D. R., & Guidotti, A. (2015). Brain-derived neurotrophic factor epigenetic modifications associated with schizophrenia-like phenotype induced by prenatal stress in mice. *Biological Psychiatry*, *77*(6), 589–596. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.08.012>
- Ekblad, M., Korkeila, J., & Lehtonen, L. (2015). Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, *104*(1), 12–18. <https://doi.org/10.1111/apa.12791>
- Fachim, H. A., Corsi-Zuelli, F., Loureiro, C. M., Iamjan, S. arun, Shuhama, R., Joca, S., Menezes, P. R., Heald, A., Louzada-Junior, P., Dalton, C. F., Del-Ben, C. M., & Reynolds, G. P. (2021). Early-life stress effects on BDNF DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *108*, 110188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110188>
- Fiore, M., Laviola, G., Aloe, L., di Fausto, V., Mancinelli, R., & Ceccanti, M. (2009). Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induces behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice. *NeuroToxicology*, *30*(1), 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.11.009>
- Förster, J., & López, I. (2022). Human neurodevelopment: A continuous change process of an open and context-sensitive system. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *33*(4), 338–346. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.06.001>
- Freitas-Vilela, A. A., Pearson, R. M., Emmett, P., Heron, J., Smith, A. D. A. C., Emond, A., Hibbeln, J. R., Castro, M. B. T., & Kac, G. (2018). Maternal dietary patterns during pregnancy and intelligence quotients in the offspring at 8 years of age: Findings from the

- ALSPAC cohort. *Maternal and Child Nutrition*, 14(1).
<https://doi.org/10.1111/mcn.12431>
- Ghassabian, A., Sundaram, R., Chahal, N., McLain, A. C., Bell, E., Lawrence, D. A., & Yeung, E. H. (2017). Determinants of neonatal brain-derived neurotrophic factor and association with child development. *Development and Psychopathology*, 29(4), 1499–1511. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000414>
- Ghimire, U., Papabathini, S. S., Kawuki, J., Obore, N., & Musa, T. H. (2021). Depression during pregnancy and the risk of low birth weight, preterm birth and intrauterine growth restriction-an updated meta-analysis. *Early Human Development*, 152, 105243. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105243>
- Giedd, J. N. (2008). The Teen Brain: Insights from Neuroimaging. *Journal of Adolescent Health*, 42(4), 335–343. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.01.007>
- Gomez-Pinilla, F., Zhuang, Y., Feng, J., Ying, Z., & Fan, G. (2011). Exercise impacts brain-derived neurotrophic factor plasticity by engaging mechanisms of epigenetic regulation. *European Journal of Neuroscience*, 33(3), 383–390. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07508.x>
- Gratacòs, M., González, J. R., Mercader, J. M., de Cid, R., Urretavizcaya, M., & Estivill, X. (2007). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met and Psychiatric Disorders: Meta-Analysis of Case-Control Studies Confirm Association to Substance-Related Disorders, Eating Disorders, and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 61(7), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.025>
- Gray, J. D., Milner, T. A., & McEwen, B. S. (2013). Dynamic plasticity: The role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience*, 239, 214–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.034>
- Han, M., & Deng, C. (2020). BDNF as a pharmacogenetic target for antipsychotic treatment of schizophrenia. *Neuroscience Letters*, 726, 133870
- Ieraci, A., Mallei, A., Musazzi, L., & Popoli, M. (2015). Physical exercise and acute restraint stress differentially modulate hippocampal brain-derived neurotrophic factor transcripts

- and epigenetic mechanisms in mice. *Hippocampus*, 25(11), 1380–1392.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22458>
- Iliodromiti, Z., Triantafyllou, A. R., Tsaousi, M., Pouliakis, A., Petropoulou, C., Sokou, R., Volaki, P., Boutsikou, T., & Iacovidou, N. (2023). Gut Microbiome and Neurodevelopmental Disorders: A Link Yet to Be Disclosed. *Microorganisms*, 11(2), 487. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020487>
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, 21(1), 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Johansson, C., Castoldi, A. F., Onishchenko, N., Manzo, L., Vahter, M., & Ceccatelli, S. (2007). Neurobehavioural and molecular changes induced by methylmercury exposure during development. *Neurotoxicity research*, 11, 241-260.
- Johnson, S. B., Blum, R. W., & Giedd, J. N. (2009). Adolescent Maturity and the Brain: The Promise and Pitfalls of Neuroscience Research in Adolescent Health Policy. *Journal of Adolescent Health*, 45(3), 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2009.05.016>
- Kodomari, I., Wada, E., Nakamura, S., & Wada, K. (2009). Maternal supply of BDNF to mouse fetal brain through the placenta. *Neurochemistry International*, 54(2), 95–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2008.11.005>
- Kundakovic, M., Gudsnuk, K., Herbstman, J. B., Tang, D., Perera, F. P., & Champagne, F. A. (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(22), 6807-6813. <https://doi.org/10.1073/pnas.1408355111>
- Kundakovic, M., & Jaric, I. (2017). The epigenetic link between prenatal adverse environments and neurodevelopmental disorders. *Genes*, 8(3), 104. <https://doi.org/10.3390/genes8030104>
- Laske, C., Stransky, E., Leyhe, T., Eschweiler, G. W., Wittorf, A., Richartz, E., Bartels, M., Buchkremer, G., & Schott, K. (2006). Stage-dependent BDNF serum concentrations in Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 113(9), 1217–1224. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0397-y>

- Lee, B. H., & Kim, Y. K. (2009). Reduced platelet BDNF level in patients with major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *33*(5), 849–853. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.04.002>
- Lees, B., Mewton, L., Jacobus, J., Valadez, E. A., Stapinski, L. A., Teesson, M., Tapert, S. F., & Squeglia, L. M. (2020). Association of Prenatal Alcohol Exposure with Psychological, Behavioral, and Neurodevelopmental Outcomes in Children from the Adolescent Brain Cognitive Development Study. *American Journal of Psychiatry*, *177*(11), 1060–1072. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010086>
- Legüe, M. (2022). Relevance of epigenetic mechanisms during normal neurodevelopment and consequences of their alterations. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *33*(4), 347–357. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2022.07.001>
- Lenroot, R. K., & Giedd, J. N. (2006). Brain development in children and adolescents: Insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *30*(6), 718–729. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>
- Li, M., Francis, E., Hinkle, S. N., Ajjarapu, A. S., & Zhang, C. (2019). Preconception and prenatal nutrition and neurodevelopmental disorders: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *11*(7), 1628. <https://doi.org/10.3390/nu11071628>
- Liu, D. Y., Shen, X. M., Yuan, F. F., Guo, O. Y., Zhong, Y., Chen, J. G., Zhu, L. Q., & Wu, J. (2015). The Physiology of BDNF and Its Relationship with ADHD. *Molecular Neurobiology*, *52*(3), 1467–1476. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8956-6>
- Maqsood, R., & Stone, T. W. (2016). The Gut-Brain Axis, BDNF, NMDA and CNS Disorders. *Neurochemical Research*, *41*(11), 2819–2835. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2039-1>
- Marangoni, S. R., Gavioli, A., Dias, L. E., & de Oliveira, M. L. F. (2022). Consumption of drugs of abuse during pregnancy analyzed by means of the opportunistic screening method. *Cogitare Enfermagem*, *27*. <https://doi.org/10.5380/ce.v27i0.79282>
- Meng, S., Zhou, H., Feng, Z., Xu, Z., Tang, Y., & Wu, M. (2019). Epigenetics in neurodevelopment: Emerging role of circular RNA. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *13*, 327. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00327>

- Miguel, P. M., Pereira, L. O., Silveira, P. P., & Meaney, M. J. (2019). Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *61*(10), 1127–1133. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14182>
- Miguez, M. J., Bueno, D., Espinoza, L., Chan, W., & Perez, C. (2020). Among Adolescents, BDNF and Pro-BDNF Lasting Changes with Alcohol Use Are Stage Specific. *Neural Plasticity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/3937627>
- Nakamura, K., Itoh, K., Sugimoto, T., & Fushiki, S. (2007). Prenatal exposure to bisphenol A affects adult murine neocortical structure. *Neuroscience Letters*, *420*(2), 100–105. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.02.093>
- Nakamura, K., Itoh, K., Yaoi, T., Fujiwara, Y., Sugimoto, T., & Fushiki, S. (2006). Murine neocortical histogenesis is perturbed by prenatal exposure to low doses of bisphenol A. *Journal of Neuroscience Research*, *84*(6), 1197–1205. <https://doi.org/10.1002/jnr.21020>
- Nandwana, V., Nandwana, N. K., Das, Y., Saito, M., Panda, T., Das, S., Almaguel, F., Hosmane, N. S., & Das, B. C. (2022). The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, *27*(11). <https://doi.org/10.3390/molecules27113402>
- Nassar, M. F., Younis, N. T., El-Arab, S. E., & Fawzi, F. A. (2011). Neuro-developmental outcome and brain-derived neurotrophic factor level in relation to feeding practice in early infancy. *Maternal and Child Nutrition*, *7*(2), 188–197. <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00252.x>
- Nelson, C. A., & Gabard-Durnam, L. J. (2020). Early Adversity and Critical Periods: Neurodevelopmental Consequences of Violating the Expectable Environment. *Trends in Neurosciences*, *43*(3), 133–143. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.01.002>
- Niederer, I., Kriemler, S., Gut, J., Hartmann, T., Schindler, C., Barral, J., & Puder, J. J. (2011). Relationship of aerobic fitness and motor skills with memory and attention in preschoolers (Ballabeina): A cross-sectional and longitudinal study. *BMC Pediatrics*, *11*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-11-34>
- Onishchenko, N., Karpova, N., Sabri, F., Castrén, E., & Ceccatelli, S. (2008). Long-lasting depression-like behavior and epigenetic changes of BDNF gene expression induced by

- perinatal exposure to methylmercury. *Journal of Neurochemistry*, *106*(3), 1378–1387.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05484.x>
- Perera, F., Vishnevetsky, J., Herbstman, J. B., Calafat, A. M., Xiong, W., Rauh, V., & Wang, S. (2012). Prenatal bisphenol a exposure and child behavior in an innercity cohort. *Environmental Health Perspectives*, *120*(8), 1190–1194.
<https://doi.org/10.1289/ehp.1104492>
- Ricci, S., Businaro, R., Ippoliti, F., Lo Vasco, V. R., Massoni, F., Onofri, E., Troili, G. M., Pontecorvi, V., Morelli, M., Rapp Ricciardi, M., & Archer, T. (2013). Altered cytokine and BDNF levels in autism spectrum disorder. *Neurotoxicity Research*, *24*(4), 491–501.
<https://doi.org/10.1007/s12640-013-9393-4>
- Rice, D., & Barone Jr, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental health perspectives*, *108*(3), 511-533.
- Roth, T. L., Lubin, F. D., Funk, A. J., & Sweatt, J. D. (2009). Lasting Epigenetic Influence of Early-Life Adversity on the BDNF Gene. *Biological Psychiatry*, *65*(9), 760–769.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.11.028>
- Roth, T. L., & Sweatt, J. D. (2011). Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences. *Hormones and Behavior*, *59*(3), 315–320.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.05.005>
- Sahay, A., Kale, A., & Joshi, S. (2020). Role of neurotrophins in pregnancy and offspring brain development. *Neuropeptides*, *83*, 102075.
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2020.102075>
- Salmanzadeh, H., Ahmadi-Soleimani, S. M., Pachenari, N., Azadi, M., Halliwell, R. F., Rubino, T., & Azizi, H. (2020). Adolescent drug exposure: A review of evidence for the development of persistent changes in brain function. *Brain Research Bulletin*, *156*, 105–117. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.01.007>
- Sampedro-Piquero, P., Moreno-Fernández, R. D., Begega, A., López, M., & Santín, L. J. (2022). Long-term consequences of alcohol use in early adolescent mice: Focus on

- neuroadaptations in GR, CRF and BDNF. *Addiction Biology*, 27(2).
<https://doi.org/10.1111/adb.13158>
- Sonmez, E. O., Uguz, F., Sahingoz, M., Sonmez, G., Kaya, N., Camkurt, M. A., Gokmen, Z., Basaran, M., Gezginc, K., Erdem, S. S., Dulger, H. H., & Tasyurek, E. (2019). Effect of maternal depression on brain-derived neurotrophic factor levels in fetal cord blood. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(2), 308–313.
<https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.308>
- Sözeri-Varma, G., Enli, Y., Aydin, E., TokerUgurlu, T., Alacam, H., & KalkanOguzhanoglu, N. (2012). Relationship between serum BDNF levels and cognitive functions, cortisol levels in depressive disorder? *Journal of Mood Disorders*, 2(2), 58.
<https://doi.org/10.5455/jmood.20120619051904>
- St-Cyr, S., & McGowan, P. O. (2015). Programming of stress-related behavior and epigenetic neural gene regulation in mice offspring through maternal exposure to predator odor. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 145. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00145>
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology Review*, 20(4), 327–348. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9148-4>
- Tapia-Arancibia, L., Aliaga, E., Silhol, M., & Arancibia, S. (2008). New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Research Reviews*, 59(1), 201–220. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.007>
- Toledo-Rodriguez, M., Lotfipour, S., Leonard, G., Perron, M., Richer, L., Veillette, S., Pausova, Z., & Paus, T. (2010). Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *American Journal of Medical Genetics, Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 153(7), 1350–1354. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31109>
- Uguz, F., Sonmez, E. O., Sahingoz, M., Gokmen, Z., Basaran, M., Gezginc, K., Sonmez, G., Kaya, N., Erdem, S. S., Cicekler, H., & Tasyurek, E. (2013). Maternal generalized anxiety disorder during pregnancy and fetal brain development: A comparative study on cord blood brain-derived neurotrophic factor levels. *Journal of Psychosomatic Research*, 75(4), 346–350. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.04.010>

- Uytun, M. C. (2018). Development Period of Prefrontal Cortex. *Prefrontal Cortex*.
<https://doi.org/10.5772/intechopen.78697>
- Xue, X., Shao, S., Wang, W., & Shao, F. (2013). Maternal separation induces alterations in reversal learning and brain-derived neurotrophic factor expression in adult rats. *Neuropsychobiology*, *68*(4), 243-249.
- Yamazaki, M., Yamada, H., Munetsuna, E., Ishikawa, H., Mizuno, G., Mukuda, T., Mouri, A., Nabeshima, T., Saito, K., Suzuki, K., Hashimoto, S., & Ohashi, K. (2018). Excess maternal fructose consumption impairs hippocampal function in offspring via epigenetic modification of BDNF promoter. *FASEB Journal*, *32*(5), 2549–2562.
<https://doi.org/10.1096/fj.201700783RR>
- Yeom, C. W., Park, Y. J., Choi, S. W., & Bhang, S. Y. (2016). Association of peripheral BDNF level with cognition, attention and behavior in preschool children. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, *10*(1).
<https://doi.org/10.1186/s13034-016-0097-4>
- Yochum, C., Doherty-Lyon, S., Hoffman, C., Hossain, M. M., Zelikoff, J. T., & Richardson, J. R. (2014). Prenatal cigarette smoke exposure causes hyperactivity and aggressive behavior: Role of altered catecholamines and BDNF. *Experimental Neurology*, *254*, 145–152. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.01.016>
- Zheng, Y., Fan, W., Zhang, X., & Dong, E. (2016). Gestational stress induces depressive-like and anxiety-like phenotypes through epigenetic regulation of BDNF expression in offspring hippocampus. *Epigenetics*, *11*(2), 150–162.
<https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1146850>
- Zhou, A., Ancelin, M.-L., Ritchie, K., & Ryan, J. (2023). Childhood adverse events and BDNF promoter methylation in later-life. *Frontiers in Psychiatry*, *14*.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1108485>