



International Center
for Scientific Debate
BARCELONA



Sinopsi

EARLY LIFE EXPERIENCES VULNERABILITY OR RESILIENCE?

ORGANIZED BY:



WITH THE COLLABORATION OF:



L'ESTRÈS EN LA INFÀNCIA: NEGATIU, POSITIU...I HERETABLE?

La malaltia mental arrossega un estigma estrany a la llum dels nombres. La seva freqüència és tal que, en les seves molt diverses formes, afectarà a aproximadament **una de cada quatre persones**, i en termes econòmics la seva repercussió aviat serà més gran que les malalties del cor o fins i tot que el càncer.

Més de la meitat de les malalties mentals comencen a desenvolupar-se abans d'arribar a l'edat adulta. Tot i que les causes són múltiples i variades, cada vegada es presta més atenció als esdeveniments que tenen lloc durant la infància i l'adolescència (etapes primerenques). Suposa l'estrès precoç un major risc de malaltia mental? Hi ha moltes dades que així ho avalen, però les investigacions estan introduint matisos nous i inesperats. D'una banda, cert tipus d'estrès comença a considerar-se com a positiu, ja que afavoreixen l'adaptació a l'adversitat en l'edat adulta. Per una altra, hi ha indicis que les seqüeles de l'exposició a esdeveniments traumàtics primerencs **es podrien heretar pels fills i fins i tot néts** a través de mecanismes epigenètics.

Per discutir alguns dels més recents i importants avenços, diversos dels millors experts internacionals es van reunir el 25 i 26 d'octubre de 2016 al debat '**Early Life Experiences. Vulnerability or Resilience?**', Organitzat per **B-Debate** –una iniciativa de **Biocat** i de l'**Obra Social "la Caixa"** per promoure el debat científic– conjuntament amb l'**Institut de Neurociències** i amb la col·laboració del **CORE de Salut Mental** de la **Universitat Autònoma de Barcelona**, l'**Institut de Recerca Vall d'Hebron** i **The Institute for the study of Affective Neuroscience**.

CONCLUSIONS

- **L'estrès negatiu en etapes primerenques** augmenta la **probabilitat de patir depressió, ansietat o psicosi, fins i tot malalties no mentals** com algunes cardiovasculars.
- Els estudis apunten que també pot existir un **estrès positiu**: donaria lloc a una major resiliència i a beneficis en l'edat adulta.
- Encara no es coneixen amb precisió els mecanismes i les rutes exactes que estan darrere de l'estrès adaptatiu, però sembla important **que aquest sigui percebut com controlable**.
- Les conseqüències de l'estrès negatiu **podrien ser heretables i passar a les següents generacions**. De confirmar-se, no seria una herència genètica, sinó epigenètica.

L'ESTRÈS NEGATIU: UN GALLET CAP A LA MALALTIA

"**Una experiència traumàtica durant la infància està present en molts dels delinqüents violents**", va afirmar **Carmen Sandi**, directora de l'Brain Mind Institute a Lausana, Suïssa. D'alguna manera, "el cervell exposat de forma primerenca a por i estrès es desenvolupa de forma diferent, pren altres trajectòries neurals".

Segons **Roser Nadal**, professora ICREA Acadèmia a l'Institut de Neurociències de la Universitat Autònoma de Barcelona i una de les líders científiques del B·Debate, "**l'estrès negatiu és un factor de risc demostrat que augmenta la probabilitat de psicosi, anorèxia, depressió o ansietat, però que també afecta el sistema immunitari o fins i tot al cardiovascular: no es limita a l'àmbit mental**".

Per exemple, nombrosos estudis han mostrat una relació entre traumes precoços i el desenvolupament de psicosi. Així ho va exposar **Neus Barrantes**, professora ICREA Acadèmia a la Universitat Autònoma de Barcelona. Per exemple, el risc de desenvolupar esquizofrènia augmenta en les minories racials quan estan més aïllades. I el de patir símptomes psicòtics és considerablement més alt si s'ha patit maltractament o *bullying* en etapes primerenques, bastant més que si s'ha patit un accident traumàtic. "Sembla que tenir un paper secundari en la societat, una posició de subordinació, podria ser un mecanisme unificador que explicaria la influència de l'ambient en el desenvolupament de la psicosi", va comentar Barrantes.

El gran repte actual rau en conèixer els mecanismes biològics exactes que incrementen aquests riscos. En el cas de la psicosi sembla haver-hi, entre altres, una alteració en l'equilibri de la dopamina, la qual cosa afecta a l'anomenat eix hipotàlem-hipofisari-adrenal. Aquest és un pont de comunicació que posa en contacte al cervell amb les glàndules suprarenals, encarregades de produir la principal hormona de l'estrès, el cortisol. Una experiència traumàtica precoç l'alteraria de manera que tendeix a reaccionar de forma exagerada i desproporcionada, arribant a tenir també conseqüències en l'organització cerebral.

Aquest és un mecanisme potencial, però la complexitat és enorme. Entre molts altres actors responsables semblen prendre un paper protagonista les anomenades **proteïnes d'adhesió cel·lular**, molècules importants perquè les neurones es connecten entre si de forma correcta. "Aquesta és una via terapèutica que s'obre per actuar en un futur", sosté Sandi.

De fet, conèixer els mecanismes serviria també per començar a explicar la manca d'uniformitat dels resultats. Per exemple, en **investigacions de la pròpia Sandi**: "Quan sotmetem a estrès precoç a un grup de rates de laboratori sempre veiem que en conjunt tendeix a augmentar la seva agressivitat. Però **individualment hi ha algunes que no canvien**". Fins a un 30% semblen suportar millor la tensió, ja que aconsegueixen adaptar-se i normalitzar els seus nivells de corticosterona. Això sembla impedir el desviament en el desenvolupament que les seves companyes prenen.

Un coneixement més profund de tot això –incloses millores en els mètodes d'experimentació, per a molts no tan robustos com haurien– serviria per lluitar contra el que Barrantes qualifica com "nihilisme no científic", i que podria limitar l'oferta d'ajuda i enriquiment social i psicològic a aquest tipus de pacients. Un d'aquests camps de coneixement és l'antítesi del que hem comentat fins ara: és l'altra cara de l'estrès, l'estrès positiu.

UNA PRIMERA REVOLUCIÓ: L'ESTRÈS POSITIU

"És un concepte revolucionari", va afirmar Nadal. "Segons la seva intensitat, el grau de control que el nen té i les eines que li proporciona la família, **l'estrès pot tenir un efecte positiu, adaptatiu**. Per descomptat, **tenir als nens en una bombolla no els fa cap favor, tot és una qüestió d'equilibri**".

Per poder aplicar-lo, "la clau és conèixer els mecanismes que ens permetin viure amb més resiliència, amb més capacitat per vèncer l'adversitat. Sembla que una millor resiliència ve donada per una major memòria de treball i habilitat per anticipar el futur, una cosa molt necessari en **una societat que cada vegada ens demana més aspectes estressants**. Això sí, les eines no radicaràn en la modificació d'un sol gen o d'una sola intervenció ambiental. I tot i que encara no les coneixem, tenim pistes".

Aquestes pistes, de moment, les ofereixen especialment els animals de laboratori. Una de les més cridaneres es coneix, en realitat, des de 1956, és el que s'anomena "handling" postnatal, segons assenyala [Albert Fernández](#), professor ICREA Acadèmia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Per aquell temps, el grup del psicòleg Seymour Levine [va iniciar a Chicago una sèrie d'experiments](#) per avaluar els efectes a llarg termini de diverses intervencions primerenques. Per a això va distribuir a rates nounades en diferents grups. Un d'ells continuaria amb la resta de la ventrada i amb la seva mare de forma normal. Als d'un altre grup, però, els separaria en gàbies aïllades durant uns quants minuts cada dia durant els primers vint. Finalment, un altre grup seria separat de la mare durant diverses hores al dia. Com era d'esperar, la separació prolongada va induir efectes negatius a llarg termini. No obstant això, els resultats van ser sorprenents pel que fa al grup de separació curta (el que es va denominar "handling" postnatal). Aquests ratolins van tenir una major capacitat d'adaptació posterior, i nombrosos estudis posteriors han mostrat, en general, que tendeixen a tenir millor resposta a l'estrès, menys ansietat i fins i tot millor memòria. (Encara que també s'han introduït [matisos](#) i àrees on no resulta tan positiu.)

Això no vol dir que la cura dels pares no sigui fonamental. Altres experiments també amb rates mostren que [com més "afectives" són les mares](#) amb les seves cries (mesurat aquest efecte per les llepades que els proporcionen, el que en l'argot es coneix com "Licking"), menor vulnerabilitat a l'estrès tindran aquestes de majors. Fins i tot hi ha evidències en humans: el suport matern en la infància es relaciona posteriorment amb [un major volum de l'hipocamp en els nens](#), una regió clau en la memòria i l'estrès; i [en nens israelians](#) que van viure en zones de guerra, el risc d'estrès posttraumàtic va resultar inversament proporcional al suport i relació que tenien amb les seves

mares.

La qüestió, per tant, sembla estar en un delicat equilibri que engloba l'afecte, però evita la sobreprotecció. La teoria, però, és complexa. Una de les noves hipòtesis s'enfronta la visió tradicional –si s'acumulen episodis rellevants d'estrès augmenta la possibilitat de desenvolupar conseqüències negatives en el futur– amb una nova i complementària: **episodis d'estrès en etapes primerenques poden ajudar a enfrontar altres semblants en la vida adulta . És el que es coneix com a [teoria del "match-mismatch"](#).** La complexitat és tal que ambdues visions poden solapar-se. Com afirma [Mathias Schmidt](#), investigador al Max Planck Institute of Psychiatry de Munic: "algunes característiques podrien seguir models diferents en el mateix individu i fins i tot tenir un rerefons genètic", el que dificultaria aplicar un model global.

Però la rellevància d'aquests fets és enorme. No només per a un mateix individu, sinó potser també per als seus descendents. Aquesta és la següent (possible) revolució.

LA SEGONA REVOLUCIÓ: ¿ES POT HERETAR L'ESTRÈS?

El fet que traumes forts al nen alterin el seu comportament pràcticament de per vida implica que alguna cosa ha marcat el seu desenvolupament, si no independentment, si de forma complementària a la seva pròpia genètica. Aquesta alguna cosa és l'**epigenètica**, el conjunt de canvis heretables d'una cèl·lula a les seves filles i que no depèn de la seqüència d'ADN. Però, ¿poden els canvis epigenètics passar també als descendents? El tema és encara [motiu de discussió i escepticisme](#), ja que **contradiu alguns dels postulats bàsics de Darwin**, però alguns dels indicis que es tenen provenen precisament de l'estudi de l'estrès. Aquests són alguns d'ells.

El grup de [Kerry Ressler](#), professor a la Harvard Medical School, venia investigant alguns d'aquests temes des de feia molts anys. "Era complicat, però partíem de l'observació de que els abusos a menors tendeixen a perpetuar-se al llarg de generacions", afirma. El 2014, [un dels seus treballs va donar la volta al món](#). En ell feien servir uns ratolins mascle entrenats per sentir por a una olor concreta, el de l'acetofenona (semblant al de les cireres). La revolució va venir quan van descobrir que els seus fills i fins als seus néts mantenien aquesta por que cap dels altres ratolins tenia. I no era una cosa que haguessin après: succeïa fins quan naixien per fecundació in vitro d'altres mares i eren mantinguts en gàbies separades.

Com podia passar això? La seva hipòtesi és que durant l'entrenament s'havia modificat l'epigenètica del gen que capta aquesta olor: havia perdut unes marques de metilació (uns grups químics enganxats a l'ADN) que el mantenien regulat a la baixa. De fet, aquesta pèrdua s'observava també en les generacions de descendents. L'enigma és, com va sobreviure el canvi al resetejat que pateixen aquestes marques epigenètiques després de la fecundació? "No ho sabem", reconeix Ressler. "**De moment el mecanisme és una gran caixa negra**".

El grup de Ressler no és l'únic que ha investigat aquests assumptes. [Rachel Yehuda](#), professora de Psiquiatria a l'Hospital Mont Sinaí de Nova York porta anys investigant la possible heretabilitat de

l'estrès posttraumàtic. Per això ha publicat nombrosos articles sobre les **conseqüències del sofriment a què van ser sotmesos les víctimes de l'holocaust nazi**, així com les dels seus descendents. En ells es mostra com hi ha una alteració persistent en l'eix hipotàlem-hipofisari-adrenal que regula la resposta a l'estrès, tant en les persones que ho van viure directament com en els seus fills, que pateixen alts nivells de depressió i ansietat.

De tota manera, en la interpretació d'aquests estudis cal considerar que hi ha molts elements que podrien distorsionar els resultats, com ara un ambient més complicat en les famílies. Per tenir més evidències "**vam decidir estudiar també el que succeïa amb les mares que estaven embarassades durant l'11-S, el dia de l'atemptat contra les Torres Bessones**", comenta Yehuda. **Els resultats van mostrar** que hi havia també una alteració en l'eix mesurada pels nivells de cortisol tant en les mares com en els seus nadons als 7 mesos, particularment en aquelles que havien patit d'estrès posttraumàtic.

Les seves últimes investigacions han recollit també el possible paper de l'epigenètica. Per a això **van estudiar les marques de metilació del gen FKBP5** –un dels marcadors més estudiats relacionats amb el estrès– tant en supervivents de l'holocaust com en els seus fills ja adults. Els seus resultats mostren una alteració en les dues poblacions, encara que les diferències són subtils i han de confirmar-se en futurs estudis.

Aquest és encara un dels reptes en l'estudi de l'epigenètica: conèixer la rellevància funcional d'aquestes alteracions. Així ho va exposar Mathias Schmidt: "Quin és el llindar a partir del qual podem dir que hi ha un impacte significatiu?"

I així va contestar **Isabelle Mansuy**, professora a l'Institut Tecnològic de Zuric: "No tenim un nombre màgic".