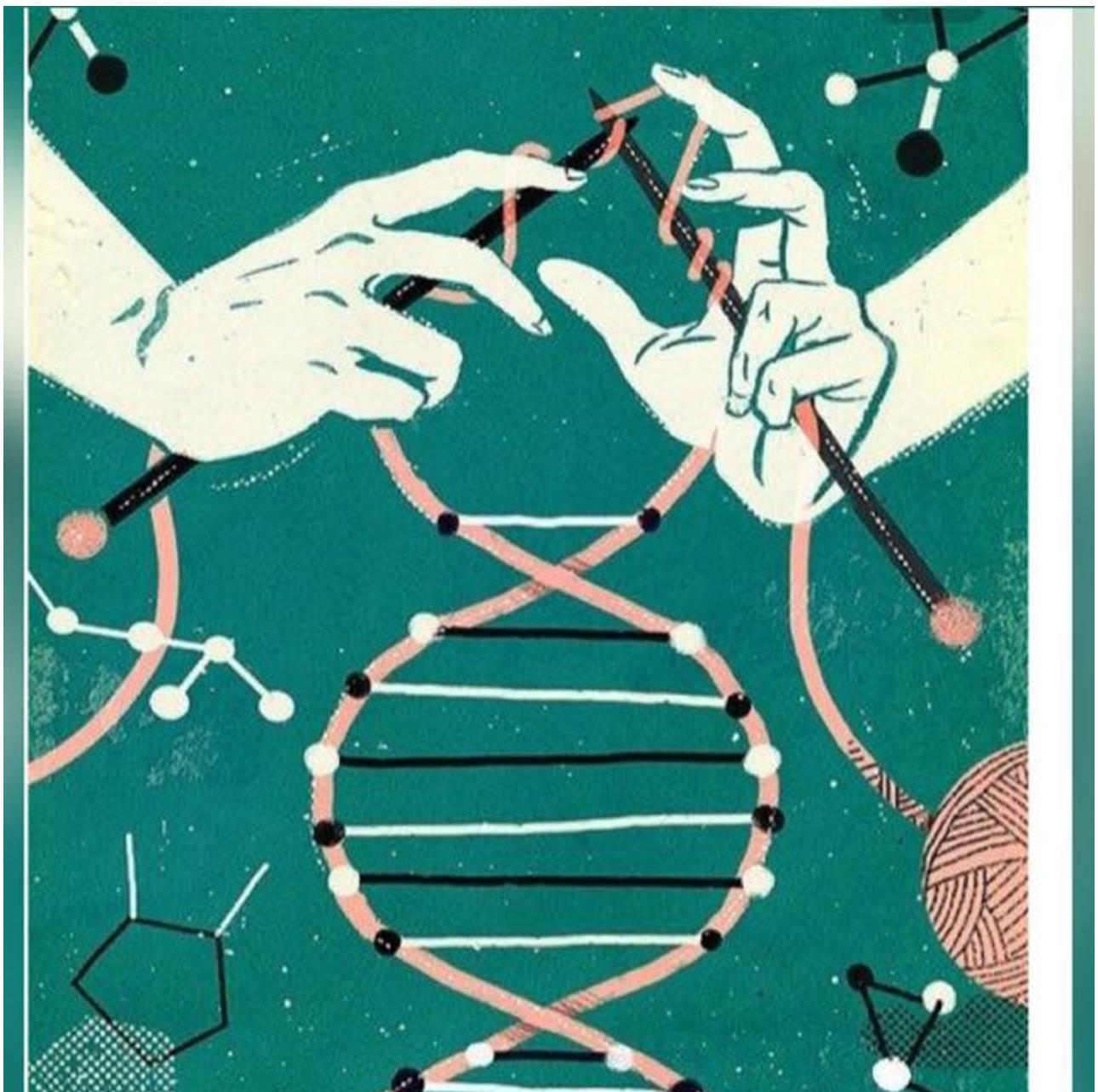


# SIPNEI EARLY LIFE

Rassegna della ricerca scientifica internazionale sulle prime fasi della vita a cura della Commissione Nazionale Sipnei Early Life.

**RASSEGNA N. 30 OTTOBRE 2022**



## **Care colleghe e cari colleghi SIPNEI**

siamo un gruppo di soci che vengono da percorsi differenti, accomunati tuttavia dal desiderio di conoscere e dalla volontà di apprendere e di migliorarci; curiosi per natura, abbiamo nutrito questo progetto perché diventasse uno stimolo per i professionisti SIPNEI della cura integrata, con l'intento di potenziare la prevenzione nell'infanzia. Un contributo a che gli adulti di domani siano via via più sani e resilienti.

Grazie al sostegno e allo stimolo del Prof. Francesco Bottaccioli, la rassegna vorrà essere uno strumento di approfondimento e di studio per altri professionisti che condividono l'interesse verso la Psiconeuroendocrinoimmunologia, con particolare riferimento alle prime età della vita.

La rassegna, che arriverà al vostro indirizzo email alla fine di ogni mese, sarà composta da tre articoli principali, ciascuno dei quali arricchito da articoli correlati.

### **Contributi a cura di:**

**Dott. Stefania Carbonella, psicologa psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Marilena Coniglio, psicologa psicoterapeuta, Cassano d'Adda e Milano**

**Dott. Gloria Curati - osteopata fisioterapista, Parma**

**Dott. Mariapia de Bari - osteopata fisioterapista, Roma e Molfetta (BA)**

**Dott. Roberta Dell'Acqua - psicologa psicoterapeuta, Legnano (MI)**

**Dott. Lisa Gaiarsa - osteopata, Vicenza**

**Dott. Vera Gandini - medico pediatra, Busto Arsizio (VA)**

**Dott. Federica Lavista - medico psicoterapeuta, Torino**

**Dott. Eleonora Lombardi Mistura - medico pediatra, Carvico (BG)**

**Arch. Silvia Moneti - architetto e insegnante, Cesena**

**Dott. Ornella Righi - medico pediatra, Piacenza**

**Dott. Rosario Savino - medico neuropsichiatra infantile, Napoli**

**Dott. Emanuela Stoppele - psicologa psicoterapeuta, Verona**

**Dott. Rossana Terni - psicologa psicoterapeuta, Vicenza**

**Dott. Federica Taricco - ostetrica, Savigliano (CN)**

**Dott. Gloria Trapletti - medico pediatra, Cagliari**

**Rassegna a cura di: Dott. Federica Lavista**

In questa seconda rassegna dedicata alla placenta, anticipiamo taluni degli argomenti che verranno esplorati più compiutamente nel numero semimonografico di PNEI News, prossimamente in pubblicazione, dedicato anch'esso alla placenta, da intendersi come organo squisitamente PNEI, mediatore completo e complesso dei segnali coinvolti in ogni aspetto della comunicazione materno-fetale.

La comprensione sempre più fine dei meccanismi molecolari attraverso i quali il sistema circadiano materno (*maternal clock*), il sistema circadiano embrionale (*embryo-clock*) e il sistema circadiano placentare (*placenta clock*) interagiscono, modificandosi reciprocamente durante la gestazione, integrando, tra il resto, i segnali provenienti dall'ambiente, migliora via via la comprensione dell'influenza di detta regolazione sulla resilienza fisiologica alle perturbazioni, in questo particolare periodo.

I fattori ambientali, come lo stress e le alterazioni dei ritmi circadiani materni, generano inevitabilmente effetti negativi sulla funzione circadiana del nascituro. Vedremo come non solo la melatonina, ma anche i sistemi delle amine biogene, antagoniste - in certa misura - della melatonina stessa, così come i glucocorticoidi, al passaggio transplacentare, partecipano alla modulazione del clock fetale.

L'esposizione fetale ad alti livelli di glucocorticoidi, in ragione dell'attivazione massiccia dell'asse dello stress nella gestante e della riduzione dei recettori per GC e CRH, determina un aumento del rischio di sviluppo di disturbi comportamentali, oltre che metabolici, in età adulta, con fenotipi di risposta allo stress peggiori.

La comprensione di come il timing materno influenzi la fisiologia del sistema circadiano fetale, è fondamentale allo scopo di affinare e rendere ancor più multidisciplinari gli interventi terapeutici a sostegno del benessere della diade.

Vedremo, peraltro, importanti differenze di genere, relativamente alla risposta allo stress materno, nel feto, in termini di energia disponibile e, dunque, di risposta adattiva, per via della differente concentrazione di glicogeno nei tessuti dei nascituri maschi e femmine.

I glucocorticoidi, com'è noto, riducono i livelli di glicogeno disponibili, in maniera sesso-specifica, con interferenze diverse sul neurosviluppo, sin dalle primissime fasi di costituzione del trofoblasto.

Benché siano certamente necessari studi di approfondimento ulteriore, ancora una volta, avendo la placenta - e l'asse placenta-cervello - come oggetto di indagine, siamo chiamati a considerare quanto fondamentale sia la prevenzione degli eventi stressogeni nella donna in gravidanza, al fine di migliorare il neurosviluppo del nascituro.

**Buona lettura!**

# ARTICOLO 1

Frontier Neuroscience. 2021 Jan 12; 14:631687.  
doi:10.3389/fnins.2020.631687. eCollection 2020

## **Feto-Maternal Crosstalk in the Development of the Circadian Clock System**

Mariana Astiz , Henrik Oster

### **ABSTRACT**

The circadian (24 h) clock system adapts physiology and behavior to daily recurring changes in the environment. Compared to the extensive knowledge assembled over the last decades on the circadian system in adults, its regulation and function during development is still largely obscure. It has been shown that environmental factors, such as stress or alterations in photoperiod, disrupt maternal neuroendocrine homeostasis and program the offspring's circadian function. However, the process of circadian differentiation cannot be fully dependent on maternal rhythms alone, since circadian rhythms in offspring from mothers lacking a functional clock (due to SCN lesioning or genetic clock deletion) develop normally. This mini-review focuses on recent findings suggesting that the embryo/fetal molecular clock machinery is present and functional in several tissues early during gestation. It is entrained by maternal rhythmic signals crossing the placenta while itself controlling responsiveness to such external factors to certain times of the day. The elucidation of the molecular mechanisms through which maternal, placental and embryo/fetal clocks interact with each other, sense, integrate and coordinate signals from the early life environment is improving our understanding of how the circadian system emerges during development and how it affects physiological resilience against external perturbations during this critical time period.

### **ABSTRACT TRADOTTO**

Il sistema dell'orologio circadiano (24 h) adatta la fisiologia e il comportamento ai ricorrenti cambiamenti quotidiani nell'ambiente. Rispetto alla vasta conoscenza accumulata negli ultimi decenni sul sistema circadiano negli adulti, la sua regolazione e la funzione durante lo sviluppo è ancora in gran parte sconosciuta. È stato dimostrato che i fattori ambientali, come lo stress o le alterazioni del fotoperiodo, interrompono l'omeostasi neuroendocrina materna e la funzione circadiana della prole. Tuttavia, il processo di differenziazione circadiana non può essere completamente dipendente dai soli ritmi materni, poiché i ritmi circadiani nella prole di madri prive di un orologio funzionale (a causa di lesioni del SCN o delezione dell'orologio genetico) si sviluppano normalmente. Questa mini-revisione si concentra su recenti scoperte che suggeriscono che il meccanismo dell'orologio molecolare embrio/fetale è presente e funzionale in diversi tessuti all'inizio della gestazione. È indotto dai segnali ritmici materni che attraversano la placenta mentre esso stesso controlla la reattività a tali fattori esterni, in determinati momenti della giornata. La delucidazione dei meccanismi molecolari attraverso i quali gli orologi materno-placentare ed embrio-fetale interagiscono tra loro, percepiscono, integrano e coordinano i segnali provenienti dall'ambiente della prima infanzia, sta migliorando la nostra comprensione di come il sistema circadiano emerga durante lo sviluppo e di come influisca sulla resilienza fisiologica contro le perturbazioni esterne che possono avvenire durante questo periodo critico.

## COMMENTO

È noto come durante la gravidanza, il sistema psico-neuro-endocrino-immunitario materno si adatti ai fattori ambientali, per sostenere lo sviluppo e la crescita fetale. I fattori ambientali, come lo stress e le alterazioni dei ritmi circadiani materni, influenzano, sino ad interrompere, in alcuni casi, l'omeostasi neuroendocrina materna, promuovendo inevitabili effetti negativi sulla programmazione della funzione circadiana della prole.

Il sistema circadiano materno, infatti, regola l'adattamento fisiologico del feto ai cambiamenti quotidiani ricorrenti durante le 24h e la coordinazione di questo con il sistema circadiano placentare ed embrio-fetale gioca un ruolo fondamentale durante l'intera gravidanza, parto e allattamento. Tale sistema è coinvolto nell'embriogenesi e nella placenta, ed è fortemente coinvolto nella regolazione di funzioni fondamentali come la sintesi ormonale e la regolazione immunitaria nell'adulto.

Il sistema circadiano materno (*maternal clock*), il sistema circadiano embrionale (*embryo-clock*) e il sistema circadiano placentare (*placenta clock*) subiscono dinamicamente continui cambiamenti durante la gravidanza e, dopo la nascita, il comportamento materno, la temperatura corporea e i segnali provenienti dal latte materno influenzano ulteriormente il sistema circadiano del neonato fino allo svezzamento.

Se avviene in diverse fasi della gestazione una crono-interruzione del *clock materno* (ad esempio nel modello murino mediante lesioni del SNC ed esponendo la madre gravida a luce costante, oppure ad alterazioni croniche dei ritmi circadiani o alla disponibilità del cibo fuori orario) è possibile osservare effetti negativi sullo sviluppo della prole, sia a breve termine (a prescindere dal tipo di manipolazione del sistema circadiano materno o dell'età gestazionale del feto) sia a lungo termine (determinando nella prole: deficit di memoria e nell'apprendimento, aumento della sintomatologia ansiosa-depressiva, anedonia, effetti metabolici come incremento dell'adiposità e ridotta tolleranza al glucosio).

La melatonina, secreta dalla ghiandola pineale durante la notte e controllata dal SNC attraverso specifiche connessioni neuronali, risponde e modula i diversi segnali materni che attraversano la placenta raggiungendo il *clock fetale*. Sappiamo infatti che i livelli di melatonina aumentano gradualmente verso la fine della gravidanza (tornando ai livelli pre-gestazionali dopo la nascita del feto) e che una riduzione di tali livelli (presenti poi in quantità considerevoli nel latte materno) causati dall'esposizione materna a luce costante, oppure da una pinealectomia o lesioni del SNC, è alla base degli effetti negativi a breve e lungo termine sopra menzionati; tali effetti possono essere attenuati mediante la somministrazione di melatonina. La melatonina pertanto funge da segnale di sincronizzazione tra il clock materno e quello fetale/neonatale.

Oltre alla melatonina anche la dopamina e i glucocorticoidi hanno un ruolo importante nella regolazione degli orologi circadiani (materno, embrio-fetale e placentare). La dopamina sembra funzionare come segnale della "fase leggera" circadiana, cioè come segnale antifasico e antagonista della melatonina, durante lo sviluppo del sistema circadiano fetale. I suoi recettori sono ampiamente diffusi nel cervello fetale/neonatale e anche la dopamina, come la melatonina, è in grado di attraversare la barriera placentare e si trova in significative quantità nel latte materno; tuttavia non abbiamo abbastanza prove sperimentali che documentino un ruolo importante della dopamina nella programmazione delle funzioni a lungo termine del sistema circadiano neonatale.

I glucocorticoidi materni sono essenziali per la maturazione del tessuto fetale, specialmente nel polmone fetale, e vengono rilasciati ritmicamente, con un aumento della concentrazione verso la fine della gestazione; sappiamo inoltre che un deficit nel numero dei recettori per i glucocorticoidi (GR) oppure dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (CRH) materni può essere letale per il feto. Molti studi epidemiologici suggeriscono che l'esposizione del feto ad alti livelli di GC durante la gravidanza per via di un aumento dei livelli di stress materno e riduzione dei recettori per i GC e CRH, promuove nel feto un aumento significativo del rischio di sviluppo in età adulta di disturbi comportamentali e metabolici.

In particolare, progenie di madri esposte ad alti livelli di GC ad opera di una manipolazione della risposta circadiana durante la fase di riposo, determina fenotipi circadiani comportamentali di risposta allo stress peggiori rispetto alla progenie di madri esposte alla stessa concentrazione di GC durante la fase attiva.

La placenta funziona da interfaccia tra il sistema circolatorio materno e quello fetale, controllando lo scambio di nutrienti, di xenobiotici, di ormoni, di metaboliti e di rifiuti tra madre e feto. I glucocorticoidi vengono metabolizzati da alcuni enzimi presenti in abbondanza nella zona labirintica placentare (LZ); in particolare gli enzimi come 11- $\beta$ HSD2 (11- $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi 2) e ABCB1 (ATP-Binding Cassette Subfamily Member 1) proteggono il feto da livelli alti di glucocorticoidi e sono espressi in modo diverso secondo l'arco circadiano.

In conclusione, comprendere sempre meglio come i segnali del timing materno influenzano la programmazione del sistema circadiano fetale, e, nello specifico, come la coordinazione tra il clock materno, embrio-fetale e placentare, determini lo sviluppo circadiano del neonato, può favorire migliori interventi terapeutici di tipo PNEI volti a sostenere il benessere materno e del neonato.

## ARTICOLI CORRELATI

### 1.

PLoS One. 2021 Sep 16; 16(9):e0257422. doi: 10.1371/journal.pone.0257422. eCollection 2021.

#### **Revisiting the placental clock: Early corticotrophin-releasing hormone rise in recurrent preterm birth**

Christina L Herrera, Maria E Bowman, Donald D McIntire, David B Nelson, Roger Smith

### **Abstract**

#### Objective

To determine if maternal plasma CRH and preterm birth history were associated with recurrent preterm birth risk in a high-risk cohort.

#### Study design

Secondary analysis of pregnant women with a prior preterm birth  $\leq 35$  weeks receiving 17-alpha hydroxyprogesterone caproate for the prevention of recurrent spontaneous preterm birth. All women with a 24-week blood sample were included. Maternal plasma CRH level at 24- and 32-weeks' gestation was measured using both enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and extracted radioimmunoassay (RIA) technologies. The primary outcome was spontaneous preterm birth  $< 37$  weeks. The association of CRH, prior preterm birth history, and the two combined was assessed in relation to recurrent preterm birth risk.

## Results

Recurrent preterm birth in this cohort of 169 women was 24.9%. Comparing women who subsequently delivered <37 versus ≥37 weeks, mean levels of CRH measured by RIA were significantly different at 24 weeks (111.1±87.5 vs. 66.1±45.4 pg/mL, P = .002) and 32 weeks (440.9±275.6 vs. 280.2±214.5 pg/mL, P = .003). The area under the receiver operating curve (AUC) at 24 and 32 weeks for (1) CRH level was 0.68 (95% CI 0.59–0.78) and 0.70 (95% CI 0.59–0.81), (2) prior preterm birth history was 0.75 (95% CI 0.67–0.83) and 0.78 (95% CI 0.69–0.87), and (3) combined was 0.81 (95% CI 0.73–0.88, P = .001) and 0.81 (95% CI 0.72–0.90, P = .01) respectively for delivery <37 weeks. CRH measured by ELISA failed to correlate with gestational age or other clinical parameters.

## Conclusion

In women with a prior preterm birth, CRH levels were higher and had an earlier rise in women who experienced recurrent preterm birth. Second trimester CRH may be useful in identifying a sub-group of women with preterm birth due to early activation of the placenta-fetal adrenal axis. Assay methodology is a variable that contributes to difficulties in reproducibility of CRH levels in the obstetric literature.

## ARTICOLO 2

Dialogues in Clinical Neuroscience, 18:4, 459-464, DOI: 10.31887/DCNS.2016.18.4/tbale

### **The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability**

Tracy L. Bale

## ABSTRACT

Males are four to eight times likelier than females to be affected by a neurodevelopmental disorder; this complex statistic is dependent on a number of variables, including comorbidities and genetic variants. It is clear that prenatal insults, such as maternal stress, are associated with increased neurodevelopmental disease risk and impact males significantly more than females, including increased rates of autism, mental retardation, stuttering, dyslexia, and attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). Suggested explanations as to why males present with higher rates of these disorder range from the male brain developing more slowly than the female placing the male brain at increased vulnerability over a greater period of time to the perception that males are less able to compensate when unilateral brain damage occurs developmentally. A more recent and exciting hypothesis focuses on the critical involvement of the placenta in relaying sex-specific transplacental signals to the developing brain regarding changes or perturbations in the maternal milieu. Furthermore, such maternal insults during pregnancy produce robust sex differences in transcriptional responses in the placenta. This Brief Report focuses on the mechanistic evidence that the known sex bias in neurodevelopmental disorder risk begins with placental sex differences. Surprisingly, placental sex (XX vs XY) is a major determinant in the magnitude and functional responses of the placenta to maternal perturbations during pregnancy, where the female placenta appears to be protective.

Placental cellular mechanisms give rise to sex-specific neurodevelopmental changes and are expected to provide novel insight into disease risk and resilience. The placenta is a highly dynamic endocrine tissue, producing nutrients and growth factors and maintaining a protective barrier, all critical for appropriate fetal development. Sex differences in the placenta begin as early as the trophoctoderm stage and remain robust throughout trophoblast cell differentiation, all of which occurs in the first third of gestation in humans and rodents. Sex-chromosome genes are differentially expressed early on, suggesting a mechanism whereby sex differences could be driven by the ability of the placenta to respond to changes in the maternal milieu and ultimately by the transplacental signals received by the developing fetus. We and others have reported significant differences in male and female placental gene expression patterns across gestation in rodent models; these differences were similarly found in human placenta. Despite differences in placental structure between rodents and humans, such studies suggest that key functional similarities exist and that mechanisms uncovered in animal models are translatable.

## **ABSTRACT TRADOTTO - parziale**

Gli insulti prenatali, come lo stress materno, sono associati ad un aumentato rischio di malattie del neurosviluppo e hanno un impatto significativamente maggiore sui maschi rispetto alle femmine, incluso l'aumento del tasso di incidenza di autismo, ritardo mentale, balbuzie, dislessia e deficit di attenzione/iperattività (ADHD). È probabile che le differenze di sesso producano segnali transplacentari sesso-specifici direzionati al cervello in via di sviluppo. I nostri ed altri studi hanno identificato i geni legati all'X che si esprimono nella placenta femminile.

Attraverso un *genome wide screen* di seguito a stress materno, nei topi, abbiamo identificato il gene x-linked o-linked N-acetilglucosamina transferasi (OGT) e dimostrato la sua causalità nella programmazione dello sviluppo neurologico, in ragione della genesi di un fenotipo stress specifico per il maschio. Chiarire i meccanismi molecolari sesso-specifici coinvolti nei segnali transplacentari che influiscono sullo sviluppo cerebrale è la chiave per comprendere l'inclinazione legata al sesso nei disturbi del neurosviluppo e si prevede che dia luogo a nuove informazioni sul rischio di malattia e sulla resilienza.

## **COMMENTO**

I maschi sono molto più predisposti, rispetto alle femmine, alle disfunzioni del neurosviluppo. Predisposizione che risulta da comorbidità, ma anche da varianti genetiche. Disturbi prenatali e stress materno sono certamente associati a comparsa di certo tipo di patologia del neurosviluppo.

A livello placentare, dopo uno stress (EPS, o EARLY PRENATAL STRESS) è stato identificato un gene X-linked OGT (O-linked, N-acetilglucosaminotransferase) come candidato principale per il ruolo che riveste nel determinare e nell'orientare le modificazioni della cromatina che sono verosimilmente importanti nella funzione placentare, per l'espressione e la risposta sesso specifica allo stress materno. Nella placenta l'OGT sfugge all'inattivazione dell'X, di conseguenza i livelli risultano due volte più alti nella placenta che ospiterà un feto femminile, rispetto a quella che ospiterà un maschio, questo accade sia nei roditori che negli esseri umani.

Nel modello murino l'EPS provoca un ulteriore calo dell'OGT, la qual cosa si verifica in entrambi i sessi, ma risulta ancora più ridotto lungo la gestazione nelle placente di nascituri maschi. Pertanto, il ruolo del gene codificante per l'OGT, soprattutto dopo EPS, ne conferma l'importanza relativamente al neurosviluppo.



A livello della placenta lo stress materno e i glucocorticoidi riducono i livelli di glicogeno nei tessuti delle femmine e non in quello dei maschi, suggerendo importanti differenze di sesso per quanto riguarda l'energia disponibile durante lo stress materno, che può permettere una risposta adattativa nelle femmine che non è riscontrata nei maschi.

Il cervello dimorfico si organizza in una finestra specifica di sviluppo, attraverso l'esposizione agli ormoni: nei maschi si hanno alti livelli di testosterone durante il processo di normale sviluppo dei testicoli. L'aromatasi del testosterone in estradiolo all'interno del cervello, che guida la mascolinizzazione, influenza la differenziazione cellulare e la connettività nel cervello della maggior parte dei mammiferi. Nell'essere umano esiste una forte correlazione tra i livelli di testosterone e la comparsa di patologia del neurosviluppo, nell'autismo si parla, infatti, di cervello ipermascolinizzato (mentre nella schizofrenia si parla di ipomascolinizzazione) e questo dimorfismo nel SNC compare molto precocemente in fase di sviluppo.

L'articolo fornisce una discussione sul potenziale coinvolgimento critico della placenta nel produrre risposte specifiche in base al sesso e in base allo stress prenatale, cosa che può andare ad interferire in modo permanente sul neurosviluppo, già dalle primissime fasi di formazioni dei trofoblasti.

Sono certamente necessari ulteriori ricerche, ma ancora una volta siamo chiamati a considerare quanto sia fondamentale ridurre al massimo le dinamiche stressogene nella mamma, sin da fasi molto precoci della gravidanza, al fine di migliorare lo sviluppo del SNC del nascituro.

## ARTICOLI CORRELATI

### 1.

Front Psychiatry. 2022 Jun 28;13:868936. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.868936. eCollection 22.

#### **Stress-Related Mental Health Disorders and Inflammation in Pregnancy: The Current Landscape and the Need for Further Investigation**

Meghna Ravi, Brandy Bernabe, Vasiliki Michopoulos

#### **Abstract**

Many studies have focused on psychoimmunological mechanisms of risk for stress-related mental health disorders. However, significantly fewer studies have focused on understanding mechanisms of risk for stress-related disorders during pregnancy, a period characterized by dramatic changes in both the innate and adaptive immune systems. The current review summarizes and synthesizes the extant literature on the immune system during pregnancy, as well as the sparse existing evidence highlighting the associations between inflammation and mood, anxiety, and fear-related disorders in pregnancy. In general, pregnant persons demonstrate lower baseline levels of systemic inflammation, but respond strongly when presented with an immune challenge. Stress and trauma exposure may therefore result in strong inflammatory responses in pregnant persons that increases risk for adverse behavioral health outcomes. Overall, the existing literature suggests that stress, trauma exposure, and stress-related psychopathology are associated with higher levels of systemic inflammation in pregnant persons, but highlight the need for further investigation as the existing data are equivocal and vary based on which specific immune markers are impacted.

Better understanding of the psychoimmunology of pregnancy is necessary to reduce burden of prenatal mental illness, increase the likelihood of a successful pregnancy, and reduce the intergenerational impacts of prenatal stress-related mental health disorders

## 2.

Dev Psychopathol. 2022 Jun 9;1-18. DOI: 10.1017/S0954579422000402.

### **Associations among maternal lifetime trauma, psychological symptoms in pregnancy, and infant stress reactivity and regulation**

Sophie Foss, Carter R Petty, Caroline Howell, Juliana Mendonca, Abigail Bosse, Deborah P Waber, Rosalind J Wright, Michelle Bosquet Enlow

#### **Abstract**

Maternal trauma has intergenerational implications, including worse birth outcomes, altered brain morphology, and poorer mental health.

Research investigating intergenerational effects of maternal trauma on infant stress reactivity and regulation is limited. Maternal mental health during pregnancy may be a contributor: psychopathology is a sequela of trauma exposure and predictor of altered self-regulatory capacity in offspring of affected mothers. We assessed associations among maternal lifetime trauma and infant stress responsivity, mediated by psychological symptoms in pregnancy. Mothers reported lifetime trauma history and anxiety, depressive, and posttraumatic stress symptoms during pregnancy. At infant age 6 months, stress reactivity and regulation were assessed via maternal behavior ratings (Infant Behavior Questionnaire-Revised, IBQ-R) and behavioral (negative mood) and physiological (respiratory sinus arrhythmia, RSA) markers during a laboratory stressor (Still-Face Paradigm). Maternal trauma was directly associated with lower infant physiological regulation and indirectly associated with lower levels of both infant behavioral and physiological regulation via higher maternal anxiety during pregnancy. Maternal trauma was also indirectly associated with higher infant reactivity via higher maternal anxiety during pregnancy. Post hoc analyses indicated differential contributions of maternal prenatal versus postnatal anxiety to infant outcomes. Findings highlight potential contributory mechanisms toward maladaptive child stress response, which has been associated with poor behavioral, cognitive, and academic outcomes.

## 3.

Psychoneuroendocrinology. 2022 May;139:105704. DOI: 10.1016/j.psyneuen. 2022. 105704. Epub 2022 Mar 2.

### **The influence of maternal anxiety and cortisol during pregnancy on childhood anxiety symptoms**

Laura A McGuinn, Marcela Tamayo-Ortiz, Maria José Rosa, Homero Harari, Erika Osorio-Valencia, Lourdes Schnaas, Carmen Hernandez-Chavez, Rosalind J Wright, Daniel N Klein, Martha Maria Téllez-Rojo, Robert O Wright

## Abstract

**Background:** The etiology of child and adolescent anxiety remains poorly understood. Although several previous studies have examined associations between prenatal maternal psychological functioning and infant and child health outcomes, less is known about the impact of maternal anxiety specific to pregnancy and cortisol during pregnancy on childhood anxiety outcomes.

**Methods:** Participants included 496 mother-child pairs from the PROGRESS longitudinal birth cohort in Mexico City. Anxiety symptoms were assessed at age 8-11 years during 2018-2019 using the Revised Children's Manifest Anxiety Scale. Pregnancy-specific anxiety was assessed using an expanded version of the Pregnancy Anxiety Scale. Maternal biological stress response during pregnancy was assessed using salivary cortisol measures (area under the curve, cortisol awakening response, and diurnal slope). Linear regression models were used to estimate associations between maternal anxiety and cortisol in relation to continuous child anxiety symptom T-scores. Models were adjusted for maternal age, socioeconomic status, child sex and age, and gestational age at saliva collection.

**Results:** We found that higher levels of pregnancy-specific anxiety in the mother were associated with higher anxiety symptoms in the child ( $\beta$ : 1.30, 95% CI: 0.19, 2.41). We additionally observed an association between higher maternal total cortisol output during pregnancy and higher anxiety symptoms in the child ( $\beta$ : 1.13, 95% CI: 0.25, 2.01).

**Discussion:** These findings highlight the importance of screening for maternal pregnancy-specific anxiety and the need to identify interventions and support for mothers during pregnancy in order to promote healthy outcomes for mothers and their children.

## 4.

Front Pediatr. 2021; 9: 653230. Published online 2021 Apr 8. doi: 10.3389/fped.2021.653230

### Future Horizons for Neurodevelopmental Disorders: Placental Mechanisms

Sreelekha Kundu, Sara V. Maurer and Hanna E. Stevens

## Abstract

To improve care for the estimated 17.1 million children with psychiatric disorders in the United States, it is critical to explore all possible connections to better understand these disorders' origins. The onset of neurodevelopmental/psychiatric disorders varies person-to-person. However, even for disorders diagnosed after infancy, there is a growing appreciation that the origins of these disorders are at the earliest stages of brain development—prenatally. Furthermore, not only is it crucial to understand *what* is unusual during development, but also *why* this occurs.

A significant contributor to abnormal prenatal brain development is physiological stress during pregnancy. Physiological stress induces a significant shift from homeostasis, and may arise from chemical exposures, psychological stress, infections, and illnesses such as preeclampsia or gestational diabetes. Epidemiological studies link maternal stress with offspring neurodevelopmental impairments, and animal studies have demonstrated causality of this relationship.

For example, preeclampsia - a disorder with disrupted maternal vascular and immune biology - increases risk of neuropsychiatric problems among children. Evidence has come from human and non-human preeclampsia studies implicating *what* in the offspring brain has changed: its morphology, white matter, and vasculature. When we ask the further question of *why* these changes occur with preeclampsia or any maternal stress, it is critical to consider the biology of not only mother and offspring but also their link - the placenta. Changes in placenta may be a critical factor for offspring neurodevelopment.

The placenta forms after conception and is delivered along with the offspring. During gestation, placenta serves as the mediator between mother and fetus, supplying nutrients and oxygen to the fetus and removing waste and CO<sub>2</sub>. The role of the placenta has been emphasized previously, and continues to warrant attention when examining disorders with developmental origins. Many cultures bury the placenta after birth, out of respect for its role as a “guide” through pregnancy or its link to the child's future. The level of respect for the placenta these cultures offer seems fitting, as growing evidence suggests its importance in long-term neurodevelopmental outcomes.

## 5.

Pediatric Research volume 89, pages326–335 (2021)

### **Placental programming, perinatal inflammation, and neurodevelopment impairment among those born extremely preterm**

Jacqueline T. Bangma, Hadley Hartwell, Hudson P. Santos Jr., T. Michael O’Shea & Rebecca C. Fry

#### **Abstract**

Individuals born extremely preterm are at significant risk for impaired neurodevelopment. After discharge from the neonatal intensive care, associations between the child’s well-being and factors in the home and social environment become increasingly apparent. Mothers’ prenatal health and socioeconomic status are associated with neurodevelopmental outcomes, and emotional and behavioral problems. Research on early life risk factors and on mechanisms underlying inter-individual differences in neurodevelopment later in life can inform the design of personalized approaches to prevention. Here, we review early life predictors of inter-individual differences in later life neurodevelopment among those born extremely preterm. Among biological mechanisms that mediate relationships between early life predictors and later neurodevelopmental outcomes, we highlight evidence for disrupted placental processes and regulated at least in part via epigenetic mechanisms, as well as perinatal inflammation. In relation to these mechanisms, we focus on four prenatal antecedents of impaired neurodevelopment, namely, fetal growth restriction, maternal obesity, placental microorganisms, and socioeconomic adversity. In the future, this knowledge may inform efforts to detect and prevent adverse outcomes in infants born extremely preterm.