

Mama și copilul mic: Cine pe cine programează

Sorin Buzinschi

Facultatea de Medicină, Universitatea „Transilvania”, Brașov, România

REZUMAT

Viața intrauterină este reglată printr-un program epigenetic care adaptează viața fetală la condițiile existente și la cele probabile. Programarea fetală determinată de tulburări nutriționale materne se află la originea unor afecțiuni metabolice și cardiovasculare în copilărie și viață adultă. Programarea maternă dirijează imunitatea copilului, ritmul circadian, răspunsul la stres. Genele imprintate materno și paterno au o acțiune contradictorie asupra dezvoltării fetale (războiul sexelor). Fătul, la rândul său, programează fiziologia maternă prin hormonii placentari și prin transferul de celule în organismul matern (microchimerism feto-matern).

Cuvinte cheie: programare materno-fetală, metabolism, imunitate, ritm circadian, stres, conflict parental, programare feto-maternă

INTRODUCERE

În modelul centrat pe conceptul genetic, influența parentală asupra dezvoltării urmașilor a fost subordonată unui program genetic anterior definit (1). *Acumularea de studii experimentale și clinice a evidențiat că, de fapt, genele se exprimă în mod diferit în funcție de mediu.* Una dintre cele mai șocante ipoteze medicale de la sfârșitul secolului 20 a fost legătura dintre prematuritate/greutate mică la naștere și patologia cronică a vârstei adulte (2-4). Considerând că, din punctul de vedere al ciclului de viață, cea mai importantă etapă de selecție naturală are loc prenatal, numeroase studii au demonstrat că există o legătură între nutriție, condițiile de viață ale mamei și dezvoltarea intrauterină și ulterioară a copilului, acestea fiind la originea unor afecțiuni somatice și psihice. Cu alte cuvinte, viața intrauterină face parte dintr-un program riguros de dezvoltare în care niciun amănunt nu este lipsit de importanță. Toate aceste adaptări sunt posibile prin modificări ale expresiei genelor fără schimbări în secvențele ADN, adică prin *mecanisme epigenetice*. Moștenirea epigenetică se referă la transmiterea unor markeri epigenetici la urmași (1), fenotipul fiind rezultatul interferenței factorilor genetici cu cei proveniți din mediu (epigenetici).

TABEL 1. Perioade critice în dezvoltarea prenatală

Organe/sisteme	Sensibilitate maximă	Dezvoltare până la
SNC	4-8 săptămâni	Postnatal – adult
Cord	5-9 săptămâni	12 săptămâni
Membre	6-10 săptămâni	12 săptămâni
Ochi	6-10 săptămâni	Termen
Sistem auditiv	6-11 săptămâni	13 săptămâni
Pancreas (secreție insulină)	7-? săptămâni	Termen
Rinichi	8-32 (34) săptămâni	Termen

În lumina datelor acumulate, programarea fetală este considerată la originea evenimentelor care se produc din momentul concepției, în cursul vieții intrauterine, a copilăriei și a perioadei de viață adultă, fiind conectate prin fondul epigenetic. Astfel, anumite tulburări relevate în prima parte a vieții devin predictorii ai patologiei adultului. Unele studii devenite „clasice” au urmărit evoluția în timp a unor subiecți suptuși unor restricții nutriționale în viața intrauterină. În perioada de foamete din Olanda (1944-1945), din cursul celui de-al doilea război mondial, aportul alimentar mediu s-a situat între 300 și 600 cal/zi. Copiii născuți în această perioadă au prezentat după 50 ani o structură de patologie care s-a corelat cu perioada de sarcină afectată (7).

TABEL 2. Sinteză a tipurilor de patologie a adulților de peste 50 ani în funcție de perioada de deprivare nutrițională maternă în Olanda, 1944-1945 (7)

Primul trimestru	Al doilea trimestru	Al treilea trimestru
Intoleranță la glucoză Afecțiuni cardiovasculare HTA Dislipidemie Obezitate Afecțiuni afective	Intoleranță la glucoză Afecțiuni pulmonare Afecțiuni renale	Intoleranță la glucoză Afecțiuni cardiovasculare

În numeroase țări, s-a constatat în ultimele decenii tendința la creștere a greutateii la naștere corelată cu rata crescută de femei supraponderale sau obeze. Hiperglicemia cronică maternă este răspunzătoare de acumularea unui țesut adipos abundent al nou-născuților. Consecințele macrosomiei fetale (greutate la naștere peste 4.000-4.500 g), în mod paradoxal, sunt similare cu cele ale copiilor cu greutate mică la naștere din perspectiva apariției DZ în adolescență sau în viața adultă (8). Un studiu a comparat greutatea copiilor născuți înainte de chirurgia bariatrică pentru obezitate (macrosomia 34,8%) cu cei al unui grup de femei după același tip de chirurgie (macrosomia 7,7%) (9). Datele sugerează transmiterea intergenerațională a scăderii toleranței la glucoză și a obezității pe cale nongenetică. Numeroase date clinice și experimentale susțin implicarea epigenetică în apariția obezității, a DZ tip 2, a HTA și a altor afecțiuni.

PROGRAMAREA MATERNĂ A IMUNITĂȚII COPILULUI

În afară de rolul său nutritiv, laptele matern îndeplinește și alte roluri biologice majore: formarea și modularea imunității, transferul de celule vii prin laptele matern, formarea microflorei nou-născutului și sugarului. Capacitatea laptelui matern de a dezvolta și modula imunitatea neonatală și ulterioară se bazează pe transmiterea unei uriașe cantități de informație, exprimată prin diferite molecule (citokine, interleukine, defensine, hormoni, factori de creștere, imunoglobuline etc.), celule și microroganisme. Procesul transmiterii anticorpilor materni către sistemul imun naiv neonatal este inițiată transplacentar sub acțiunea receptorilor Fc fetali. În colostru și în laptele matur, au fost identificate imunoglobuline de tip IgG, IgM și IgA. Persistența anticorpilor materni în circulația sugarilor se menține până la vârsta de 9 luni și este dependentă de debutul producției active a acestora (10). Un rol important îl joacă IgA, abundent reprezentat în laptele matern; sub formă de IgA secretor se leagă de stratul de mucus care acoperă celulele epiteliale intes-

tinale formând o barieră în fața germeilor agresivi, înainte de contactul cu celulele epiteliale (11). Ca răspuns față de antigenii intestinali proprii, sistemul imun matern produce anticorpi de tip IgA; informația imună este transferată plasmocitelor mamare, care, la rândul lor, preiau producția aceluiași tip de anticorpi (sistemul enteromamar). Rezultă colonizarea bacteriană intestinală a nou-născutului cu floră comensală similară cu cea din intestinul matern și limitarea proliferării patogenilor. Efectul transferului de anticorpi materni la nou-născuți și sugari se manifestă numai pe o perioadă relativ scurtă, însă duce la programarea ireversibilă a repertoriului imun, sugerându-se că, în unele cazuri, anticorpii materni pot influența funcția imună pe mai multe generații (12). În laptele matern se găsesc bacterii vii care provin din ductele mamare sau areolă, dar în parte sunt componente intrinseci ale laptelui (13). Observațiile că laptele matern nu este steril, chiar colectat aseptice, sprijină ideea că acesta este o sursă de colonizare bacteriană naturală a intestinului neonatal (12). Originea bacteriilor identificate în lapte se găsește în intestinul matern; observația este sprijinită de constatarea că fragmente identice de ADN bacterian pot fi identificate în fecalele materne, sânge, lapte, ca și în scaunele sugarilor (10). Transferul bacteriilor viabile sau al materialului genetic al acestora este asigurat de celulele mononucleare materne atât în cursul sarcinii, cât și după naștere (15). Popularea tractului gastrointestinal începe înainte de naștere, deoarece fătul ingerează lichid amniotic care conține germeni microbieni (14). Chiar dacă compoziția microbiotei se schimbă cu vârsta, flora microbiiană dobândită de la mamă la naștere și în cursul alimentației naturale va influența pe termen lung dezvoltarea mediului microbial intestinal. Programarea imună a intestinului prin lactație este asumată și de transferul de leucocite vii, active, între care macrofagele și polimorfonuclearele dețin majoritatea. Populația de limfocite transferate sugarului constă în Ly T motile și interactive, implicate în transferul activ de imunitate (16,17); între acestea, celulele reglatoare Foxp3 (Treg) dețin un rol important în constituirea răspunsului imun tolerogen. *Colonizarea bacteriană primară a intestinului este prima lecție de imunitate a copilului.*

PROGRAMAREA RITMULUI CIRCADIAN AL SUGARILOR PRIN ALIMENTAȚIA NATURALĂ

Fiziologia și comportamentul uman sunt conduse de ritmul circadian guvernate de ciclurile lumină/întuneric și de metabolismul energetic, sub reglarea SNC (18,19). Formarea ritmului circadian la nou-născuți și

sugari ritmează perioadele de veghe, somn și solicitările de alimentație. Compoziția laptelui matern variază în cursul zilei. Concentrația de glucocorticoizi este de 3 ori mai ridicată în laptele matinal decât în eșantioanele recoltate după-amiaza sau seara, stimulând activitatea, pe când nivelul melatoninei este la limita detecției în cursul zilei, însă în cursul nopții crește la 280 +/- 34 pmol/l (melatonina fiind cunoscută ca „hormonul somnului“) (20,21). Pe această cale, alimentația naturală funcționează prin cronosemnele, ajutând copilul să diferențieze perioadele de zi-noapte din primele luni de viață.

PROGRAMAREA COMPORTAMENTALĂ A COPILULUI PRIN STIMULAREA TACTILĂ

Este cunoscut faptul că, în primii ani de viață, copilul are un comportament fermecător, ceea ce întărește legăturile afective cu mama, tatăl sau persoanele apropiate. Acest sistem complex de relaționare este programat genetic, are scopul de a asigura protecția și se întâlnește la toți puii de mamifere. Cunoscută ca teoria atașamentului (attachment theory) (22), ea obiectivează nevoia copilului mic de apărare, de liniște și de asigurare a aportului alimentar. Comportamentul de atașare se manifestă pregnant în situații de alarmă, însoțite de stres emoțional.

PROGRAMAREA RĂSPUNSULUI LA STRES

În condiții experimentale (rozătoare), s-a constatat că îngrijirea atentă a puilor prin contactul tactil matern este responsabilă de un răspuns moderat la stres (comparativ cu puii privați de îngrijirea maternă) în perioadele următoare de viață (23,24). Reacția la stres implică o serie de modificări ale axei hipotalamo-hipofizo-suprarenale (HHSR) traduse prin creșterea ACTH, a cortizolului, a catecolaminelor etc. Și la copiii s-a constatat că există o legătură între contactul fizic, gradul de îngrijire și amplitudinea răspunsului la stres, atestat de faptul că îngrijirea maternă atentă diminuează intensitatea reactivității la factorii perturbatori din mediu. În aceste situații, la nivel molecular, s-a demonstrat creșterea expresiei genei GR (glucocorticoid receptor) în hipocampus, urmată de scăderea răspunsului axului HHSR la stres, modificare transmisă epigenetic și la etape ulterioare de vârstă (24,25). Oberlander și colab. (26) au urmărit relația dintre comportamentul depresiv/anxios matern în al 3-lea trimestru de sarcină și creșterea gradului de metilare a genei receptorului celular pentru glucocorticoizi (GRG), urmată de creșterea nivelului cortizolului la vârsta de 3 luni în testările efectuate în salivă. La su-

garii în vârstă de 5 luni alimentați natural, s-a constatat scăderea gradului de metilare a GRG și scăderea reactivității la cortizol, adică alimentația naturală contribuie la reglarea fiziologică a comportamentului (27). Plânsul sugarului (mai ales pe perioade prelungite) reflectă stresul și disconfortul copilului și constituie o parte din sistemul de urgență în comunicarea sugar-părinți (28,29). Prezența unei frecvențe ridicate a plânsului (peste 1 kHz) a fost legată de un control vocal slab, de reglarea deficitară a răspunsului la stres și poate fi un indicator al integrității neurocomportamentale în contextul modificării expresiei GRG (29). Este posibil ca modificările epigenetice în funcție de gradul de metilare a GRG să reprezinte un factor cheie în răspunsul la stres, după cum sugerează unele studii (25,30).

Deoarece glucocorticoizii difuzează liber prin membrana celulară, este important să existe și un alt mecanism reglator care să limiteze accesul lor de la mamă în circulația fetală, evitând expresia excesivă a genelor. În condiții fiziologice, există un gradient al glucocorticoizilor de 100-1.000 ori mai mare în circulația maternă față de cea fetală. Carențele din dieta maternă produc scăderea activității enzimei placentare 11 β -hidroxisteroid-dehidrogenaza (11 β HSD2). În condiții standard, aceasta transformă glucocorticoizii activi în forme fără activitate fiziologică, reglând astfel accesul corticosteronului matern la făt. Dacă bariera placentară nu este pe deplin funcțională, pasajul excesiv de glucocorticoizi materni stimulează axul HHSR fetal, cu schimbări somatice și comportamentale ulterioare (anxietate, răspuns la stres, HTA) (44).

CONFLICTUL PARENTAL ÎN PROGRAMAREA FETALĂ

Dezvoltarea fetală este controlată prin unitatea funcțională dintre mamă, placentă și făt. Aparent paradoxal, dezvoltarea fătului este determinată de interacțiunea contradictorie dintre genele maternelne și paternne în conflictul numit războiul genomic. Efectele antagonice sunt determinate de genele *imprintate* (care provin de la un singur părinte) care își au originea în ovul sau spermă. În această situație, unele gene maternelne pot fi exprimate, iar cele paternne complet inhibate – sau invers, unele gene paternne pot fi active în dauna celor maternelne.

RĂZBOIUL SEXELOR

Mama este „interesată“ de supraviețuirea ei, conservarea substraturilor și diminuarea greutateii fetale, transmite gene care restrâng creșterea fetală. Tatăl

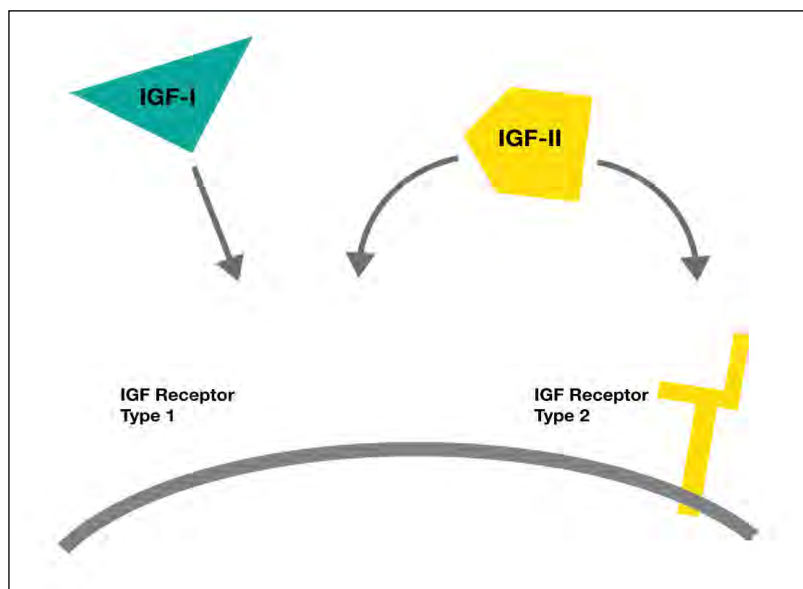


FIGURA 1. Controlul 11β hidroxisteroid-dehidrogenazei placentare asupra fluxului de glucocorticoizi materni. De remarcat că dexametazona difuzează liber în spațiul placentar

este „interesat“ în promovarea creșterii fetale, supraviețuire fetală, greutate mai mare la naștere, transmite gene paterne ca IGF-2. Factorii IGF-1 și IGF-2 stimulează creșterea acționând asupra receptorului IGF-1r. Al doilea tip de receptor, a cărui genă este de proveniență exclusiv maternă, IGF-2r, se opune creșterii prin captarea și degradarea IGF-2 (31,32).

EXISTĂ O PROGRAMARE COPIL-MAMĂ?

Primele opinii asupra legăturii complexe între mamă și făt datează din 1993, când Haig (34) a exprimat opinia că genele fetale cresc transferul de nutrienți către metabolismul fetal, pe când cele maternelle limitează excesul pasajului acestora. Deși această opinie poate fi considerată excesivă, trebuie să avem în vedere efectele modificărilor vasculare și endocrine generate de făt asupra organismului matern.

Reglarea fetală a homeostaziei materne se desfășoară pe mai multe planuri:

- *Vascular – În primele stadii de dezvoltare intrauterină, trofoblaștii (celulele marginale ale blastocistului) migrează în epiteliul uterin matern și transformă arterele spirale endometriale în vase largi cu rezistență scăzută. Pe această cale, fluxul sanguin uteroplacentar ajunge la 25% din debitul cardiac.*
- *Endocrin – În cursul sarcinii, placenta devine un organ endocrin important prin producția de estrogeni, progesteron, gonadotropină corionică (hCG), lactogen placentar (hPL) și derivați ai hormonului de creștere (IGF1, IGF2) (45).*

Sarcina fiziologică se însoțește de rezistență la insulină ca adaptare fiziologică a mamei pentru a asigura un aport adecvat de carbohidrați pentru fătul în creștere rapidă (35). Hormonii produși de placenta reglează aportul, absorbția, utilizarea și transferul nutrienților materni către făt (36), totodată fiind la originea rezistenței la insulină și, posibil, a diabetului gestațional. Schimbul bidirecțional de celule vii între mamă și făt a fost evidențiat în diferite studii, însă funcțiile celulelor fetale în țesuturile maternelle nu sunt clar definite (38-40). Unele celule ale fătului traversează placenta încă din primele săptămâni ale primului trimestru; transferul fetomaternal are loc, probabil, în toate sarcinile (39).

MICROCHIMERISMUL FETO-MATERN

Prezența unui număr mic de celule având ca origine un alt subiect diferit genetic de celulele gazdei, denumită microchimerism fetomaternal, se caracterizează prin menținerea un număr de celule fetale în țesuturile maternelle pentru o lungă perioadă de timp (decenii) (40). Transferul acestora începe la scurt timp după implantare (38). Celulele fetale sunt circulante în corpul matern, pot coloniza diferite țesuturi și pot fi găsite în diferite țesuturi și organe maternelle (de exemplu, sânge, măduvă osoasă, creier, ficat, tegumente) (36). Rolul acestora a fost interpretat fie în interesul copilului, fie în interesul mamei.

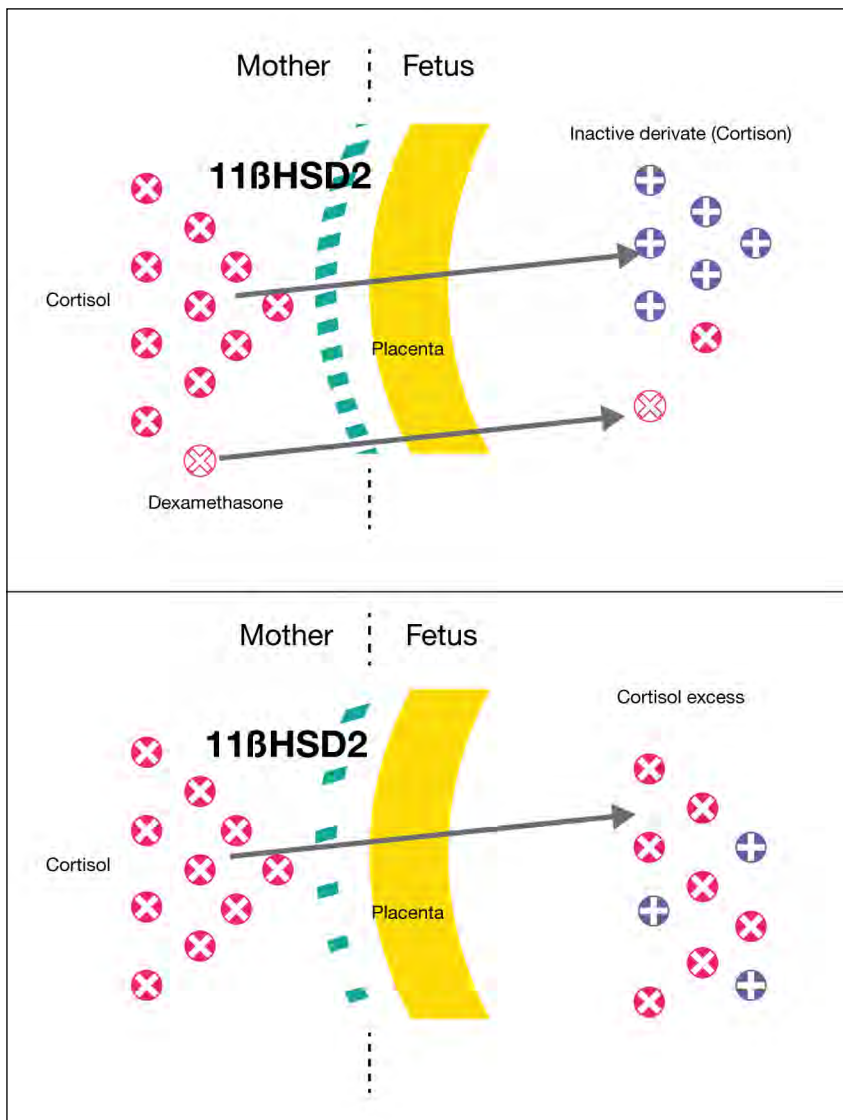


FIGURA 2. Interacțiunea dintre IGF-1, IGF-2 și receptorii lor în reglarea creșterii fetale în modelul experimental la rozătoare; IGF-1 și IGF-2 stimulează creșterea intrauterină acționând asupra receptorului IGF-1r. Al doilea tip de receptor, IGF-2r, se opune creșterii prin degradarea IGF-2 (33)

TABEL 3. Relația mamă-copil în cursul sarcinii și după. Teoria cooperării și conflictului (negocierea fetomaternală) poate elucidă rolul microchimerismului celulelor fetale pentru sănătatea mamei (38,41)

Prezența celulelor fetale	Interesul copilului	Interesul mamei
Creier	Manipularea sistemului neuroendocrin parental (oxitocină, prolactină) pt nutriție și întărirea atașamentului față de copil	Prezența în creier a ADN-ului celulelor fetale paterne** mulți ani după nașterea unui fiu; integrare în circuitele neuronale. Rol în diferențierea neuronilor
Tiroidă	Creșterea producției de căldură	Reglarea producției de căldură la un nivel care permite optimizarea folosirii resurselor în prezent și pentru viitorii urmași
Sân	Celulele fetale migrează la nivelul sânului cresc producția de lapte prin factori de stimulare sau prin diferențierea în celule mamare	Modularea producției de lapte; alocarea resurselor în prezent și pentru urmași
Sistemul imun	Inducția toleranței materne Evitarea detecției și distrugerii de către sistemul imun matern	Tolerarea materialului fetal semialogen. Eliminarea celulelor fetale care accentuează transferul de resurse la un nivel peste cel optimal

** Identificate prin prezența cromozomului Y

Microchimerismul implică toate tipurile de celule fetale și trofoblaști, dar mai ales celule fetale stem (42). Prezența unor celule stem-like în diferite linii celulare sugerează capacitatea lor de a se transforma în celule hematopoetice adulte pe toate liniile (42), în celule endoteliale, neuroni, celule musculare netede și cardiomiocite (41). S-au demonstrat migrarea și rolul lor în vindecarea leziunilor produse de nașterea prin cezariană prin producerea de colagen tip I, III și TGF- β (43). Pe de altă parte, celulele microchimerice fetale, prin evadarea față de sistemul imun matern, au

fost implicate în patogeneza unor cancere și a unor afecțiuni autoimune (de exemplu, LES, sclerodermia) (38,41).

CONCLUZIE

Cu toate aspectele contradictorii, este evident că schimbul de hormoni, imunitate, celule reprezintă o cale de comunicare bidirecțională mamă-copil, care continuă pe alte căi toată viața.

Conflict of interest: none declared
Financial support: none declared

BIBLIOGRAFIE

- Lacal I, Ventura R. Epigenetic Inheritance: Concepts, Mechanisms and Perspectives. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:292.
- Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311(6998):171-4.
- Barker DJ, Forsén T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: Longitudinal study. *BMJ*. 2001 Dec 1;323(7324):1273-6.
- Hales C, Barker D. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*, 2001; 60:5-20.
- Delisle H Programming of chronic disease by impaired fetal nutrition. *WHO/NHD/02.1/02.3*.
- Buhtta Z, Guerrant R, Nelson CA. Neurodevelopment, Nutrition, and Inflammation: The Evolving Global Child Health Landscape. *Pediatrics*. 2017 Apr;139(Suppl 1):S12-S22.
- Boekelheide K, Blumberg B, Chapin R, Cote I Predicting Later-Life Outcomes of Early-Life Exposures. *Environ Health Persp*. 2012, 120(10):1353-1361.
- Luke B, Hedinger M. Perinatal Epidemiology of Metabolic Syndrome Risk Factors, in Lipshultz, Messiah, Miller (Eds) Pediatric Metabolic Syndrome, Springer 2012.
- Smith J, Cianflone K, Biron S et al. Effects of Maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4275-4283.
- Perez PF, Doré J, Leclerc M, Levenez F, Benyacoub J, Serrant P, Segura-Roggero I, Schiffrin EJ, Donnet-Hughes A. Bacterial imprinting of the neonatal immune system: Lessons from maternal cells? *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):e724-32.
- Mathias A, Pais B, Favre L, Benyacoub J, Corthésy B. Role of secretory IgA in the mucosal sensing of commensal bacteria. *Gut Microbes*. 2014;5(6):688-95.
- Grindstaff J, Brodie E, Ketterson E. Immune function across generations: Integrating mechanisms and evolutionary process in Maternal antibody transmission. *Proc R Soc Lond*. 2003;270:2309-19.
- M'Rabet L, Vos A, Boehm M et al. Breast-feeding and its role in early development of the immune system in infants: Consequences for health later in life. *J Nutr*. 2008;138(9):1782S-1790S.
- Prakash S, Rodes I, Cousa-Charley M et al. Gut microbiota: Next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics: Targets and Therapy*, 2001;5:71-86.
- Romano-Keeler J, Weitkamp JH. Maternal influences on fetal microbial colonisation and immune development. *Pediatr Res*. 2015;77(1-2):189-195.
- Dzidic M, Boix-Amoros A, Selma-Royo M, Mira A, Collado M. Gut Microbiota and Mucosal Immunity in the Neonate. *Med Sci*. 2018;6:56.
- Torow N, Hornef M. The Neonatal Widow of Opportunity: Setting the Stage for Life-Long Host-Microbial Interaction and Immune Homeostasis. *J Immunol*, 2017;198:557-563.
- Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. *Ann Rev Physiol*. 2010;72(1):517-549.
- Mendoza J Circadian clocks: setting time by food. *J Neuroendocrinol*. 2007;19(2):127-137.
- Pundir S, Wall C, Mitchell C et al. Variation of Human Milk Glucocorticoids over 24 hour Period. *J Mammary Gland Biol Neopl*, 2017; 22(1):85-92.
- Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(3):838-41.
- Bretherton I. The Origins of Attachment Theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. *Developmental Psychol*. 1992;28:759-75.
- Caldji C, Tannenbaum B, Sharma A et al. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998; 95:5335-40.
- Liu D, Diorio J, Tannenbaum B, Caldji C et al. Maternal Care, Hippocampal Glucocorticoid Receptors, and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Responses to Stress. *Science*, 1997;277:1659-62.
- Tyrka AR, Parade SH, Welch ES, Ridout KK1, Price LH, Marsit C, Philip NS, Carpenter LL. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Transl Psychiatry*. 2016 Jul 5;6(7):e848.
- Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*. 2008;3(2):97-106.
- Lester B, Conradt E, La Grasse L et al. Epigenetic Programming by Maternal Behavior in the Human Infant. *Pediatrics*, 2018;142(4): e20171890.
- Zeifman D, St James-Roberts I. Parenting the Crying Infant. *Curr Opin Psychol*. 2017;15:149-54.
- Sheinkopf SJ, Righi G, Marsit CJ, Lester BM. Methylation of the Glucocorticoid Receptor (NR3C1) in Placenta Is Associated with Infant Cry Acoustics. *Front Behav Neurosci*. 2016;10:100.
- Perroud N, Paoloni-Giacombino A, Prada P et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: A link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry* 2011;1:e59.
- Ong K, Kratzsch J, Kiess W et al. Size at birth and cord blood levels of insulin, insulin-like growth factor I (IGF-1), IGF-2, IGF-binding protein-1 (IGFBP-1), IGFBP-3, and the soluble IGF-II/mannose-6-phosphate receptor in term human infants. The ALSPAC Study Team. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4266-9.
- Haig D. Paternal antagonism, relatedness asymmetries, and genomic imprinting. *Proc Royal Soc London B*, 1997;264:1657-62.
- Hokken-Koelega A Overview of SGA – www.medscape.com/viewprogram/15701_pnt,2008.
- Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol*. 1993; 68(4):495-532.

35. Sonagra A, Biradar S, Dattatreya K, Murthy J Normal Pregnancy – a State of Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(11):CC01-CC03.
36. Freemark M. Placental hormones and the control of fetal growth. *Intern J Ped Endocrinol.* 2015;Suppl 1:O13.
37. Singh R, Hatt L, Ravn K et al. Fetal cells in maternal blood for prenatal diagnosis: A love story rekindled. *Biomarkers Med.* 2017;11:9.
38. Dawe GS, Tan XW, Xiao ZC. Cell migration from baby to mother. *Cell Adh Migr.* 2007 Jan-Mar;1(1):19-27.
39. Sunami R, Komoro M, Yuminamochi T, Hirata S. Fetal cell microchimerism develops through the migration of fetus-derived cells to the maternal organs early after implantation. *J Reprod Immunol.* 2010;84(1):117-23.
40. Bianchi D, Zickwolf G, Weil G et al. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(2):705-8.
41. Boddy A, Fortunato A, Sayres M, Aktipis A. Fetal microchimerism and maternal health: A review and evolutionary analysis of cooperation and conflict beyond the womb. *Bioessays.* 2015;37:1106-18.
42. van der Giessen J, Huang VW, van der Woude CJ, Fuhler GM. Modulatory Effects of Pregnancy on Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019 Mar;10(3):e00009.
43. Mahmood U, O'Donoghue K. Microchimeric fetal cells play a role in maternal wound healing after pregnancy. *Chimerism.* 2014;5(2):40-52.
44. Langley-Evans S. Nutrition: A Lifespan Approach. Wiley-Blackwell, 2009.
45. Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: The role of the mother, placenta, and fetus *Endocr Rev.* 2006;27(2):141-69.