

Jornada Académica en Epigenética

La salud materna, neonatal e infantil y sus implicaciones en los **orígenes** y **determinantes** de la salud y la enfermedad.

Origen fetal de la disfunción placentaria: el caso de la RCIU

Dra. Paola Casanello

4 agosto
de 2011

Medellín - Colombia



ESCUELA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA
FACULTAD DE MEDICINA





Curso DOHaD
Facultad de Medicina
Universidad de Antioquia
Medellín, Colombia

Origen fetal de la disfunción placentaria: el caso de la RCIU

Paola Casanello MSc, PhD

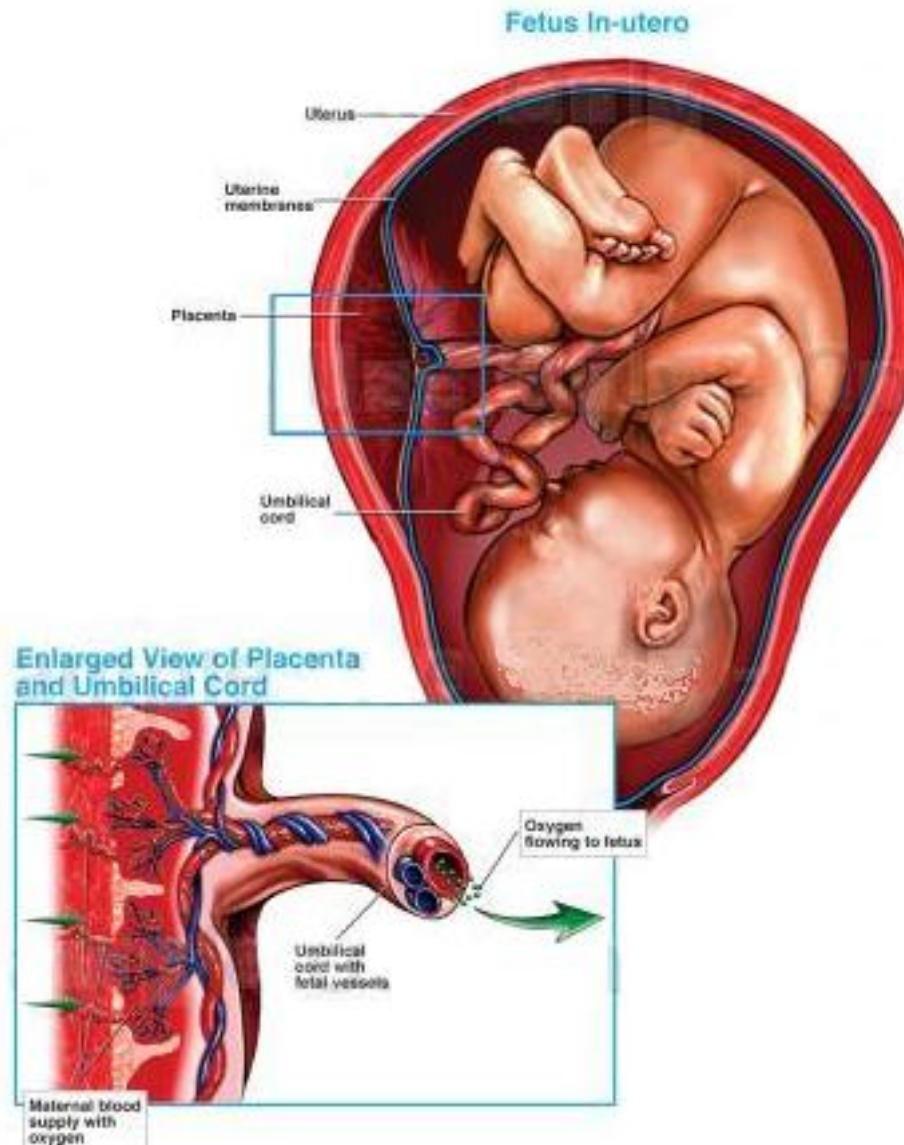
(pcasane@med.puc.cl)

División de Obstetricia y Ginecología

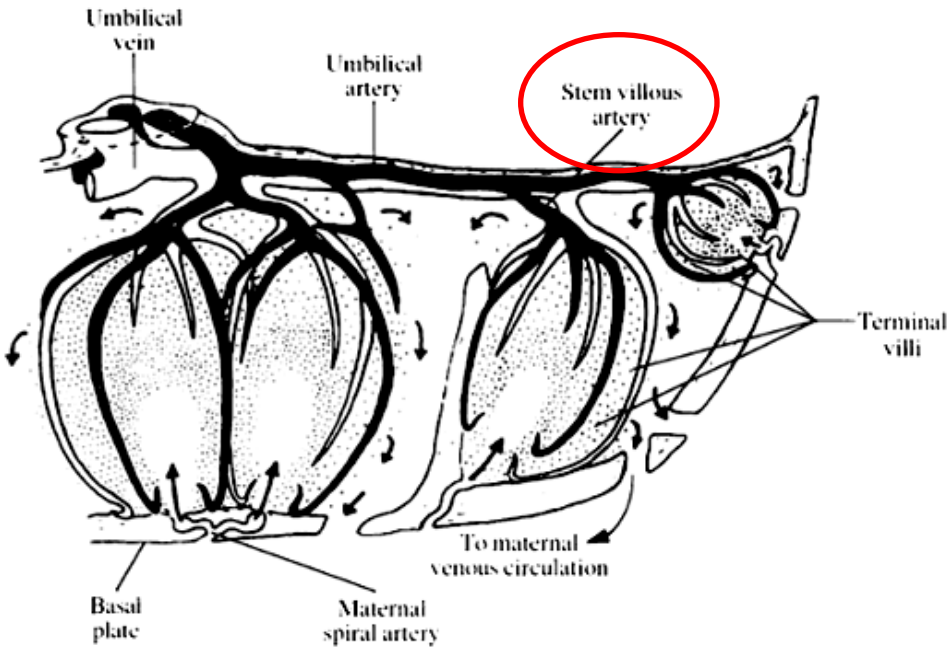
Escuela de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

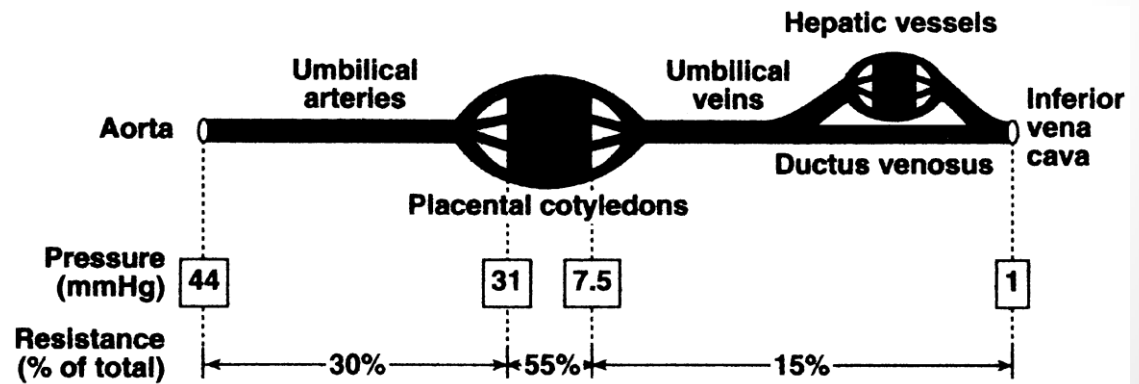
Se requiere una adecuada función placentaria para lograr un buen desarrollo y crecimiento fetal



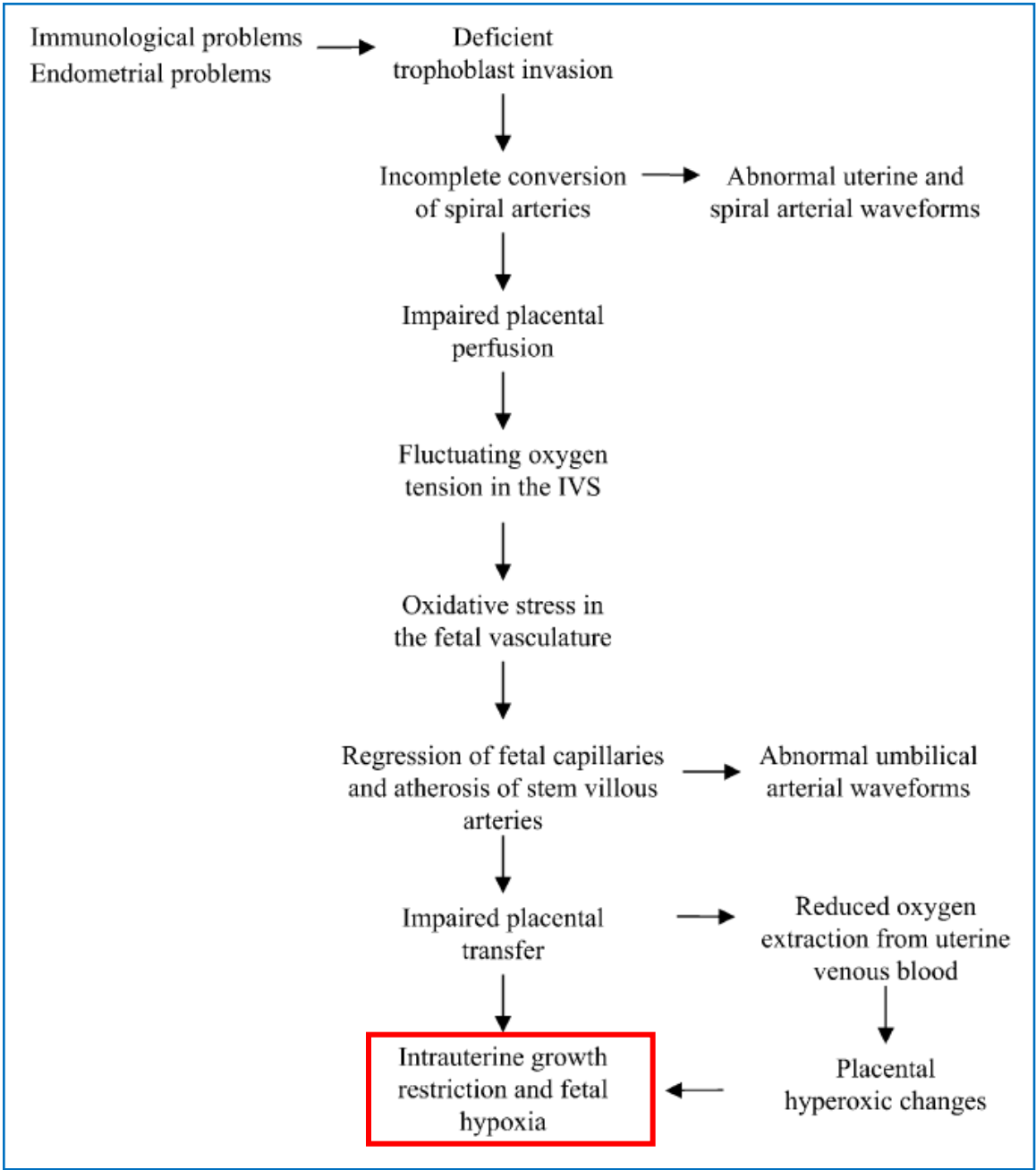
Placenta: estructura y función vascular



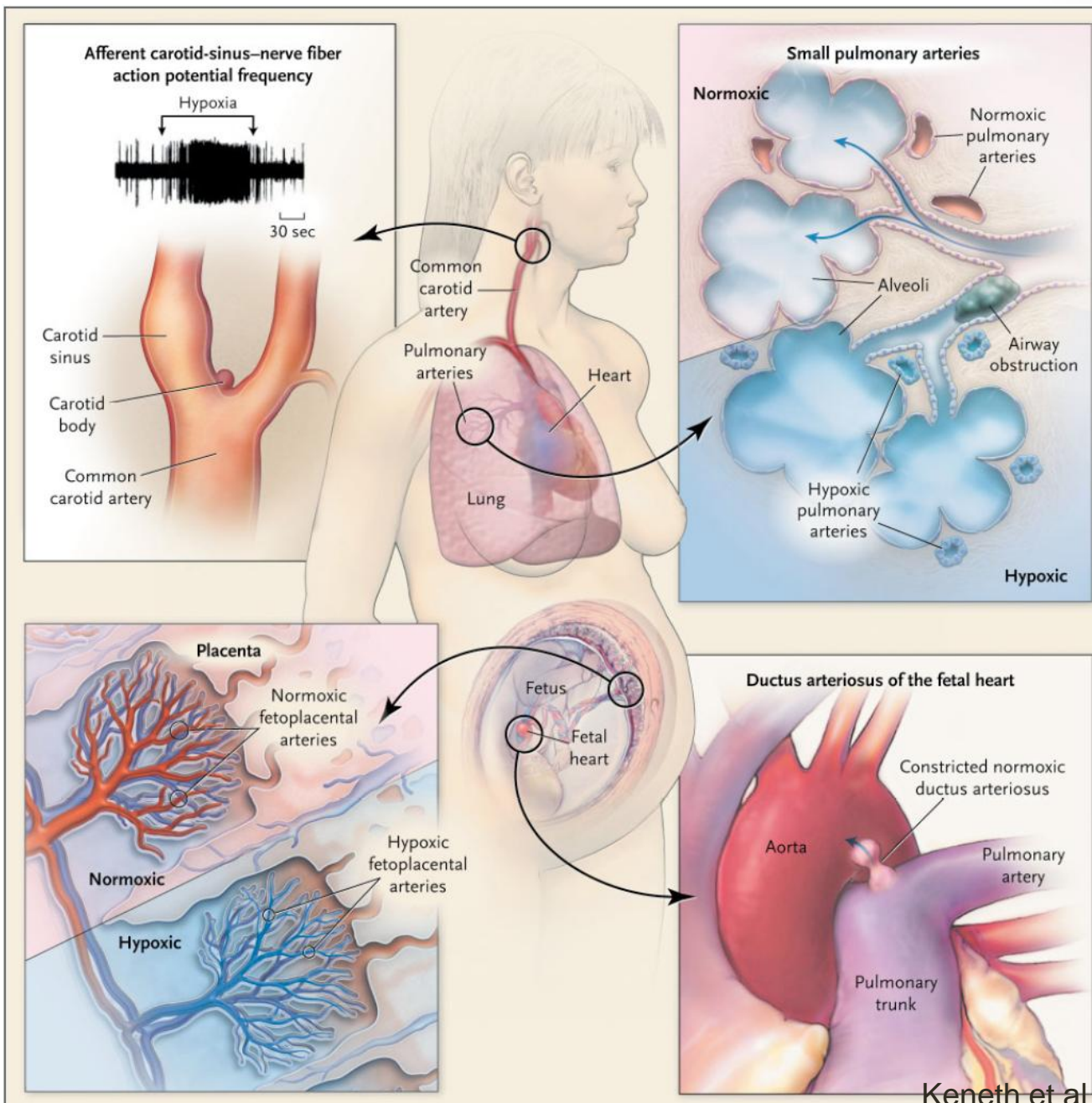
Poston, 1997



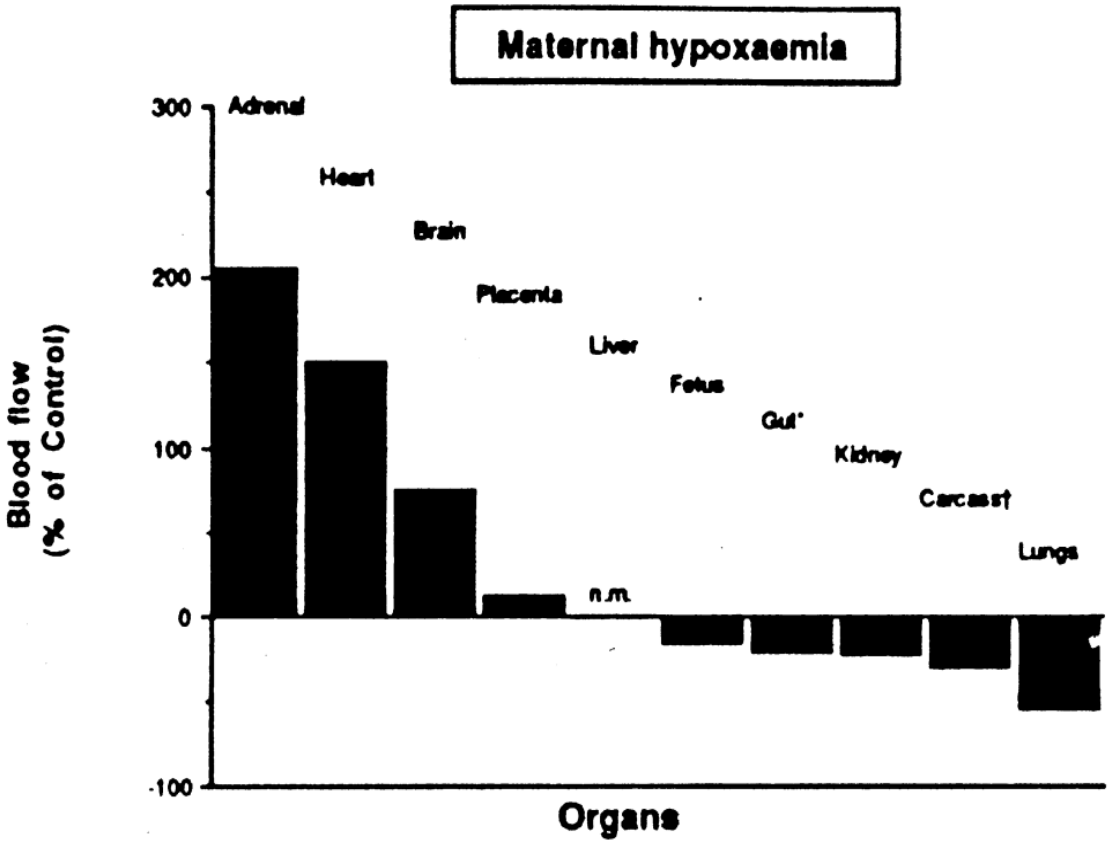
Adamson, 1999



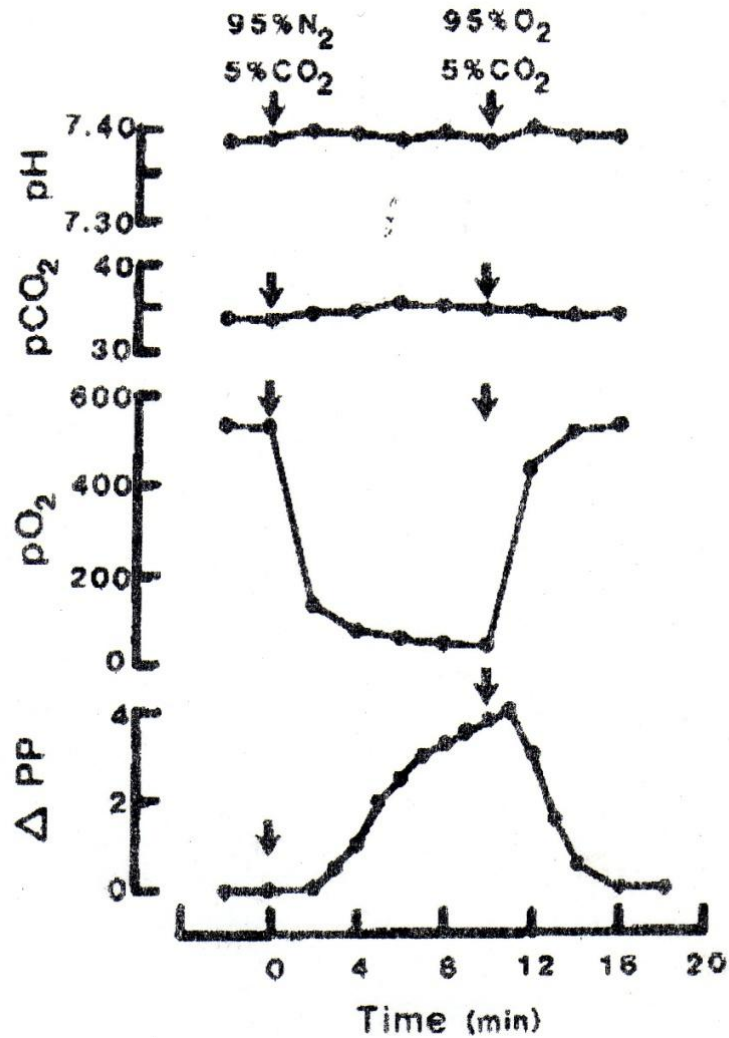
Homeostatic oxygen-sensing system



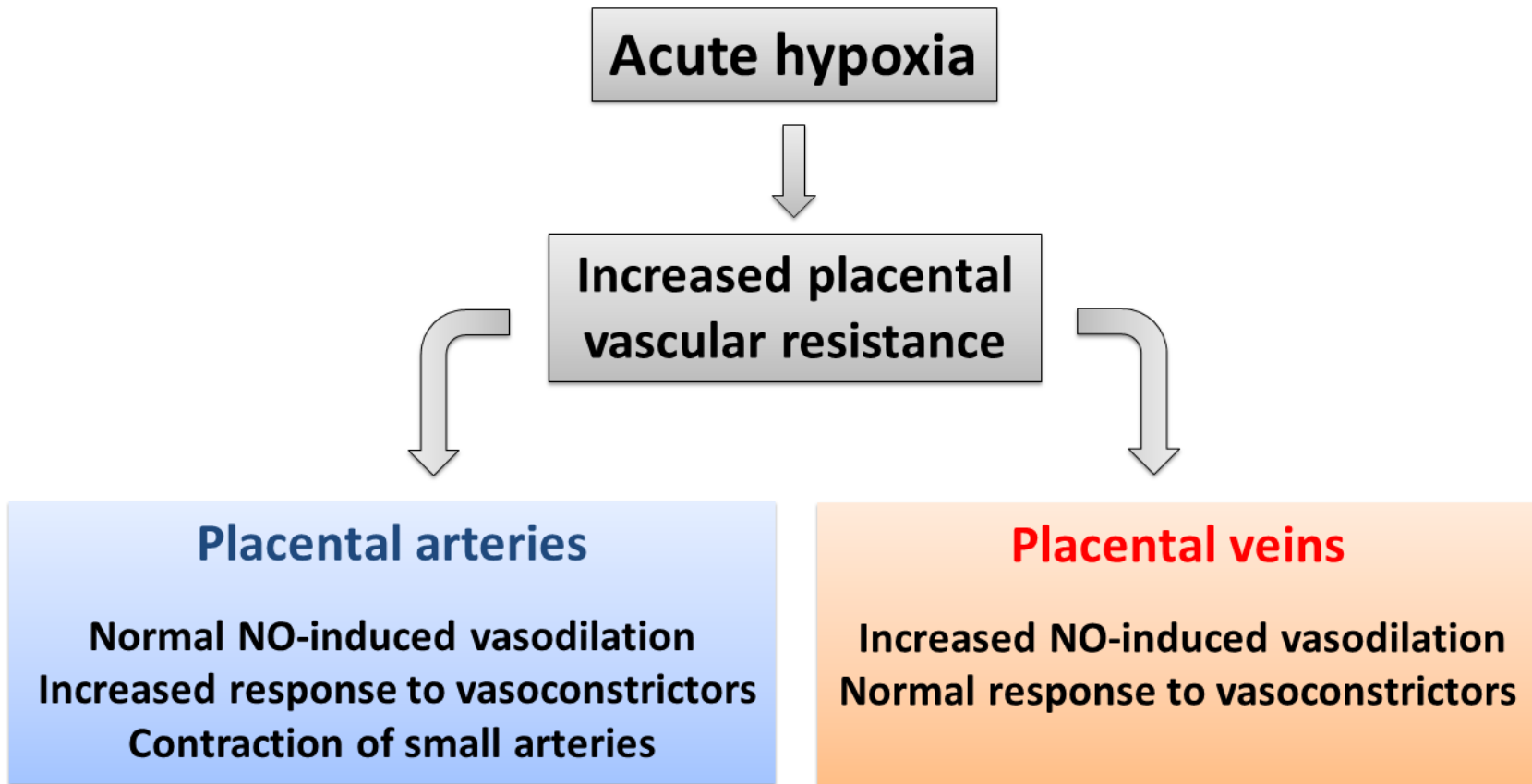
Efecto de la hipoxemia materna sobre la distribución de flujos en el feto.



La hipoxia genera vasoconstricción en la placenta



Efecto de hipoxia aguda en la respuesta vascular de la placenta

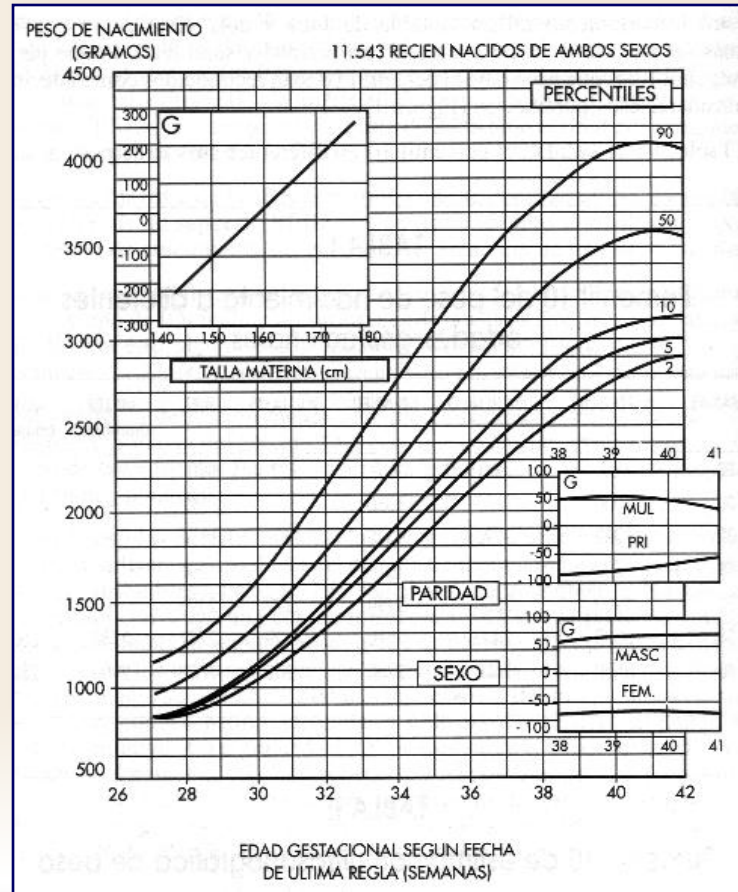


Restricción del Crecimiento Intrauterino: su relación con hipoxia

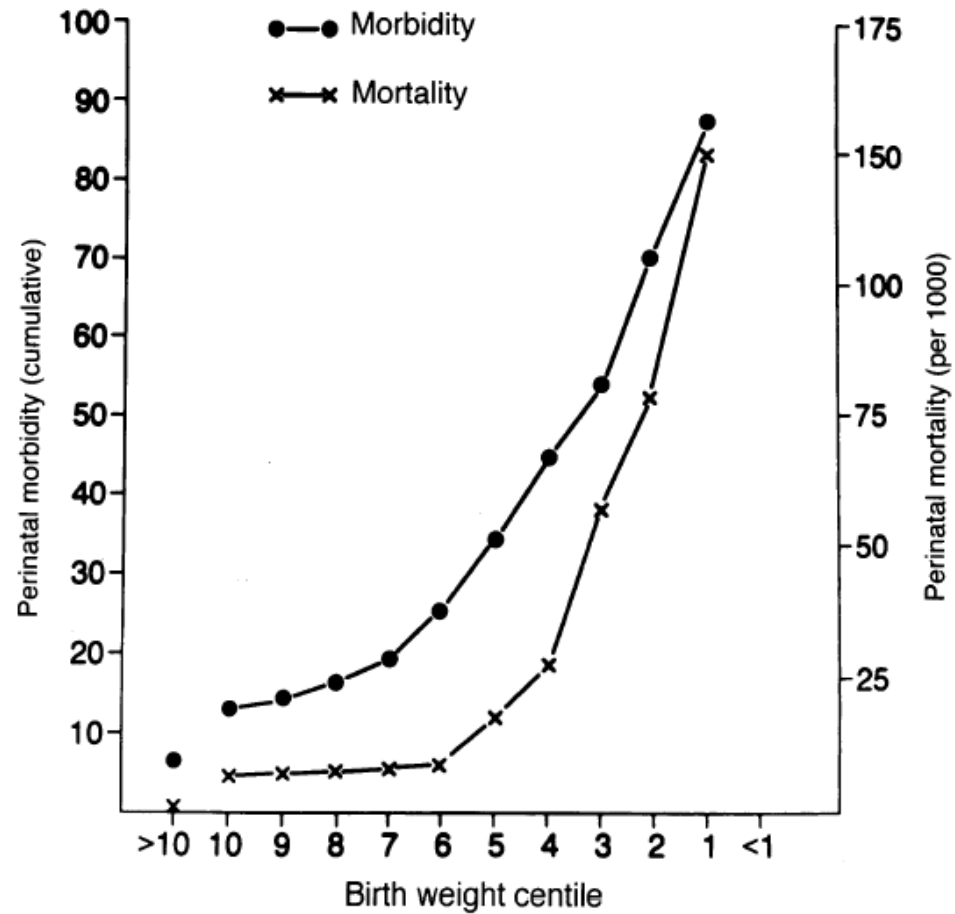


Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU)

- Incidencia de RCIU en Chile es 3-10% (MINSAL 2009)
- Representa 20 - 25% de las muertes intrauterinas
- Mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal

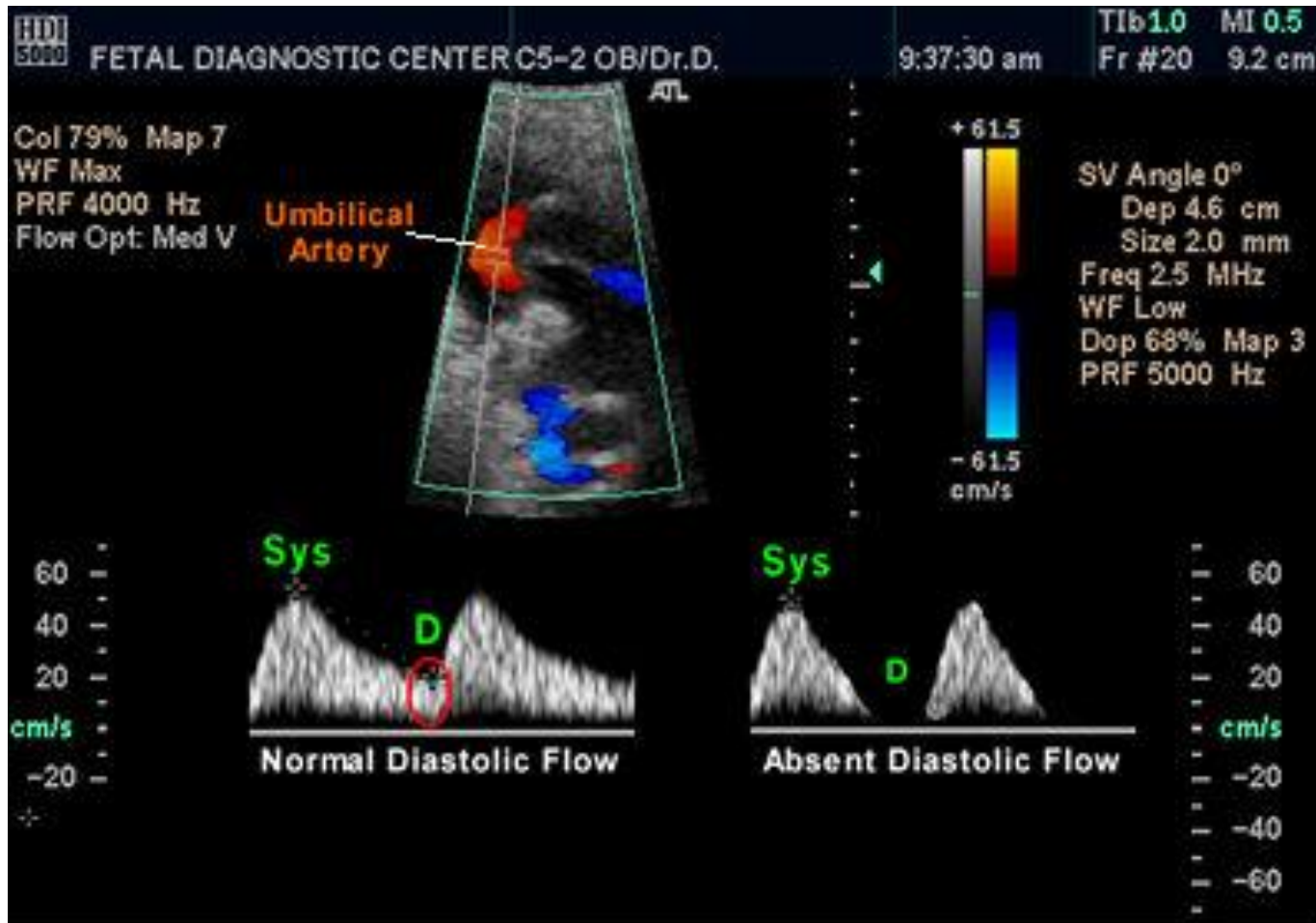


Morbilidad y mortalidad perinatal en RCIU

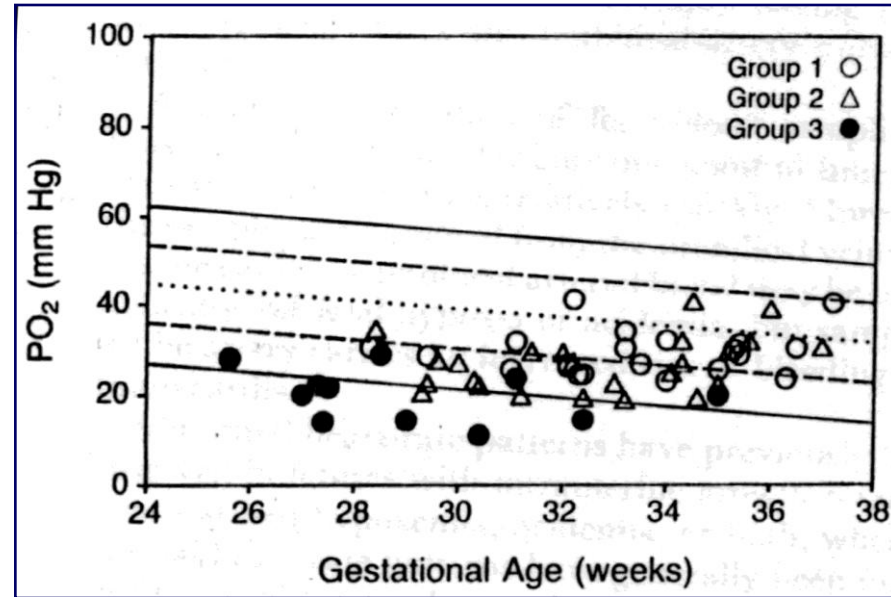
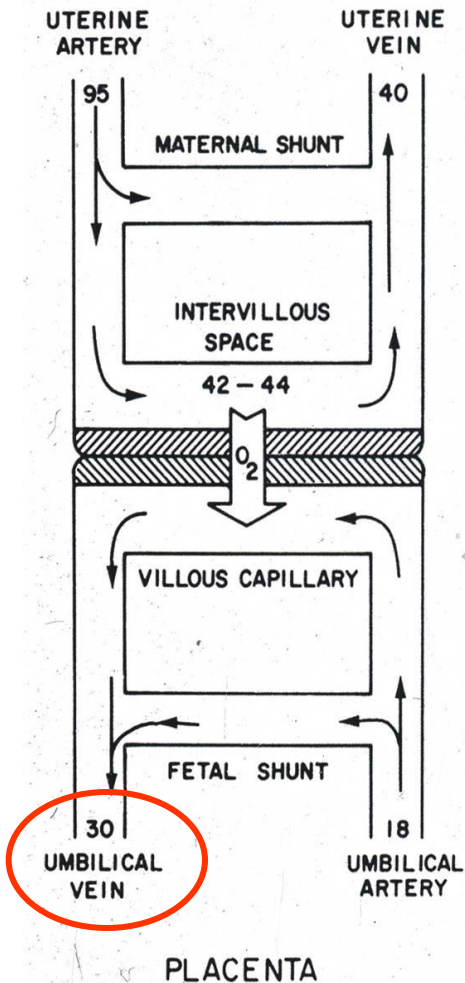


Diagnóstico y seguimiento de fetos con RCIU

Biometría por ultrasonido es el “gold standard” para controlar el crecimiento fetal.
Doppler de las arterias umbilicales se usa para evaluar el bienestar fetal.



Evidencia clínica de hipoxia en RCIU



PO₂ in the UV = 26 - 32 mmHg
 %O₂ in UV = 4.5 - 5.5 %

Relación entre peso fetal / peso de la placenta y Doppler de arterias umbilicales

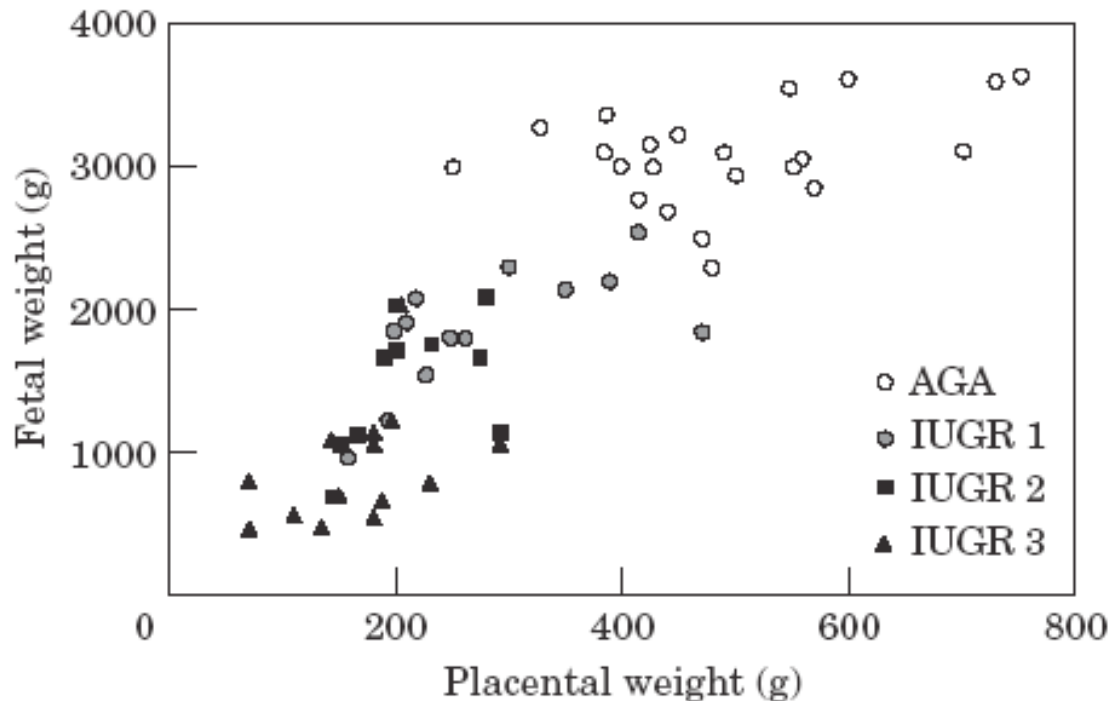


Figure 1. Fetal and (trimmed) placental weights in 22 normal (AGA) and 38 intrauterine growth restricted (IUGR) pregnancies at the time of cesarean section between 26 and 39 weeks of gestation. IUGR 1: normal pulsatility index (PI) and normal fetal heart rate (FHR); IUGR 2: abnormal PI and normal FHR; IUGR 3: abnormal PI and abnormal FHR.

Función vascular:

Endotelio, Óxido Nítrico e Hipoxia



www.annegeddes.com

Función endotelial

VASOCONSTRICTORES

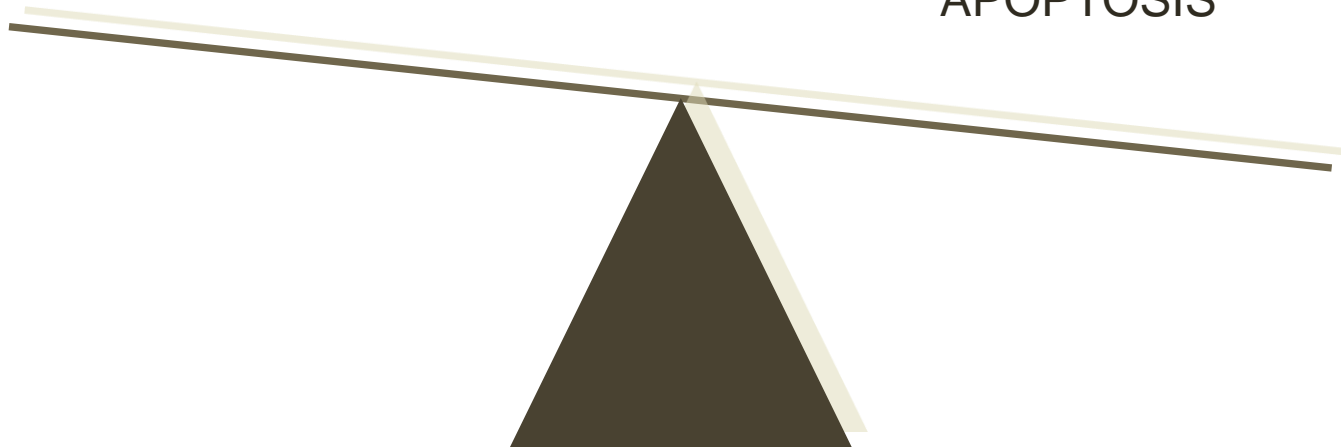
PROCOAGULANTES

PROLIFERACION

VASODILATADORES

ANTICOAGULANTES

APOPTOSIS



Ruta L-arginina-NO

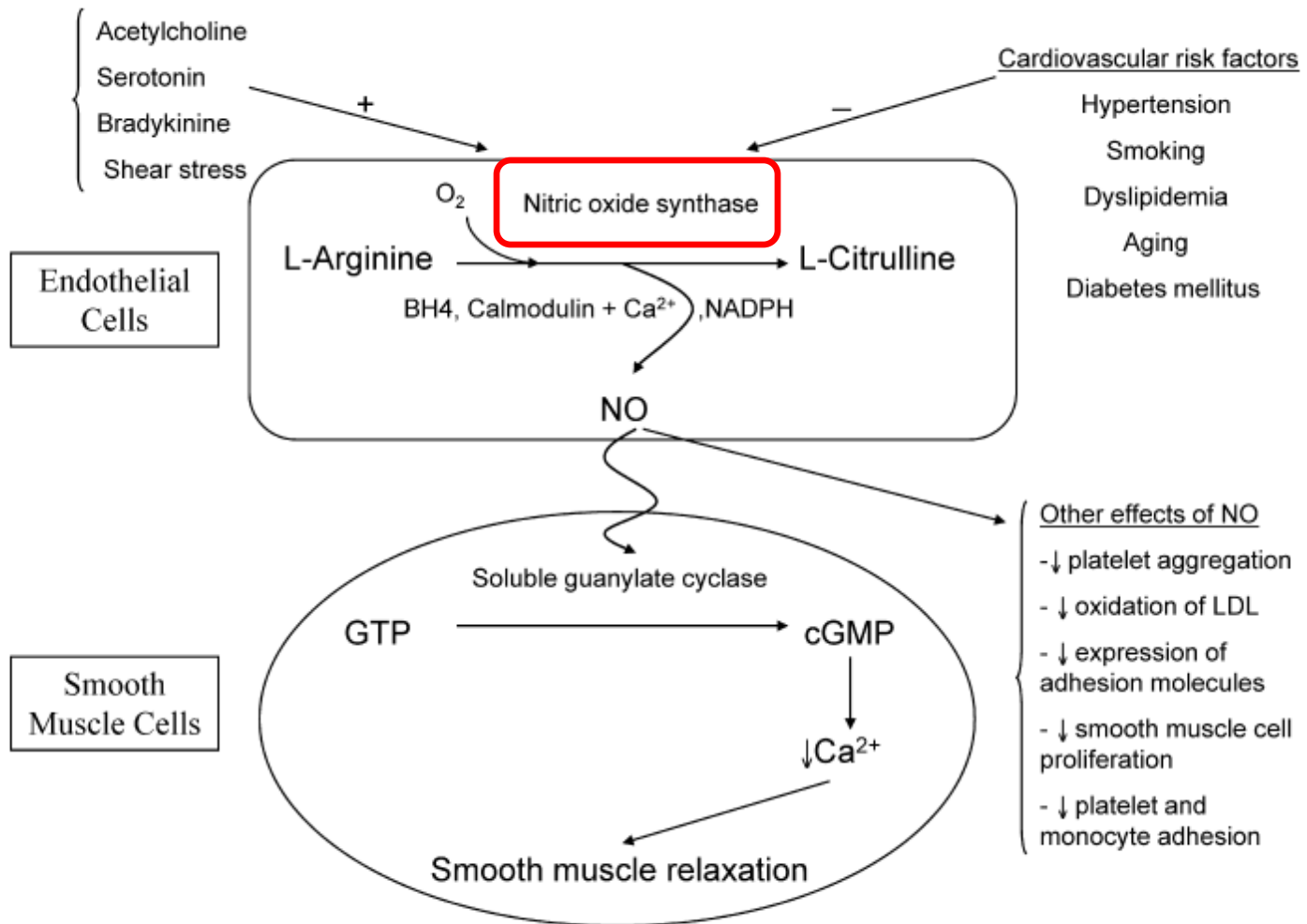
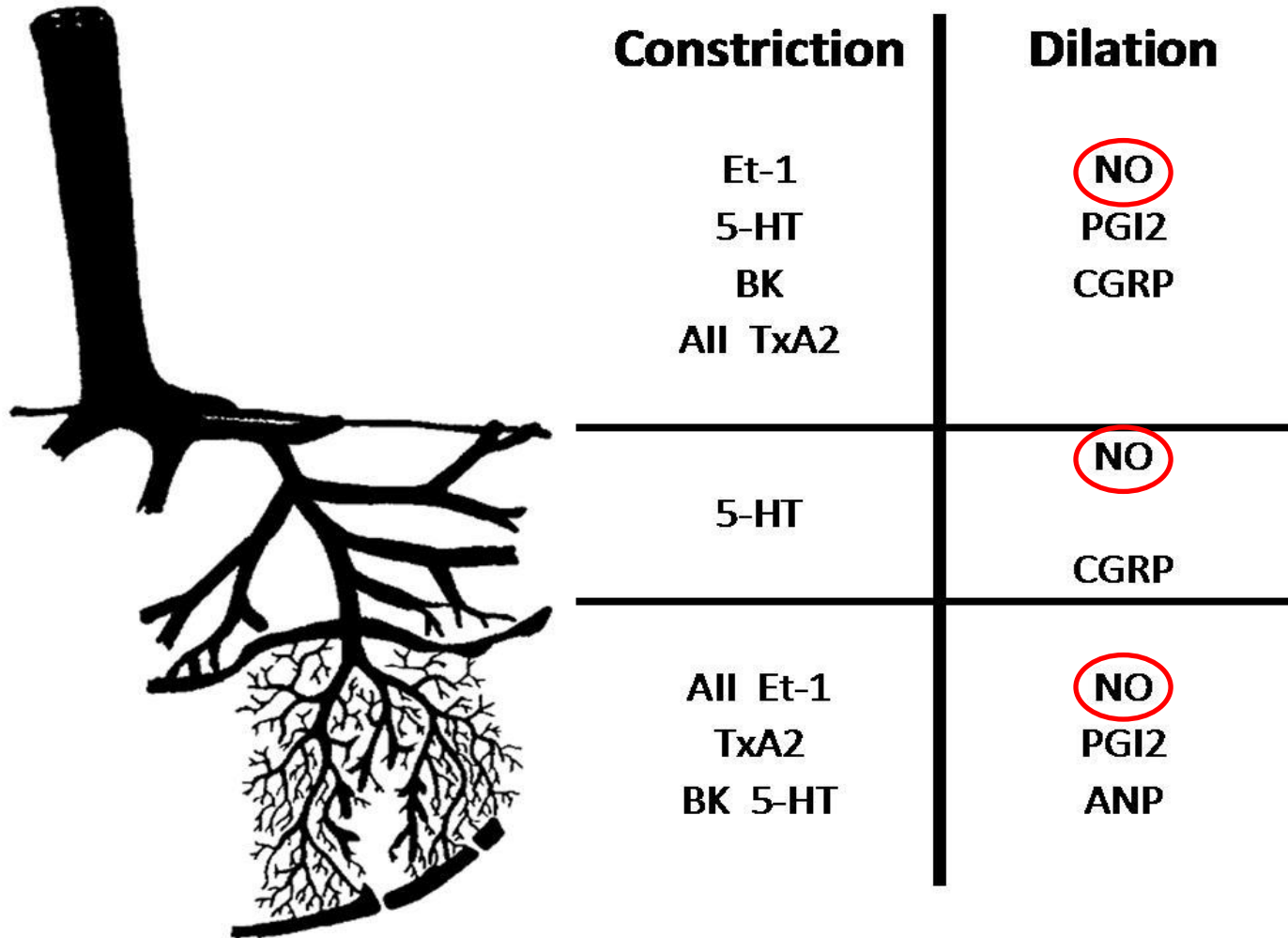
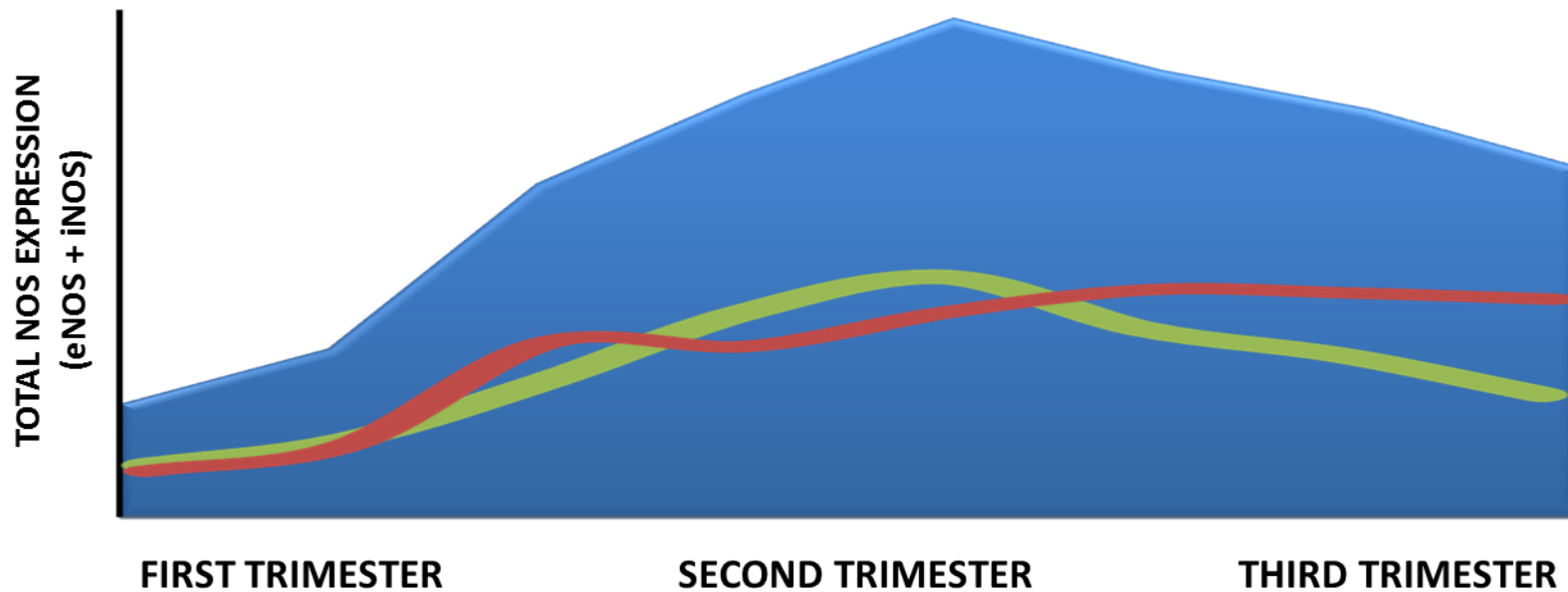


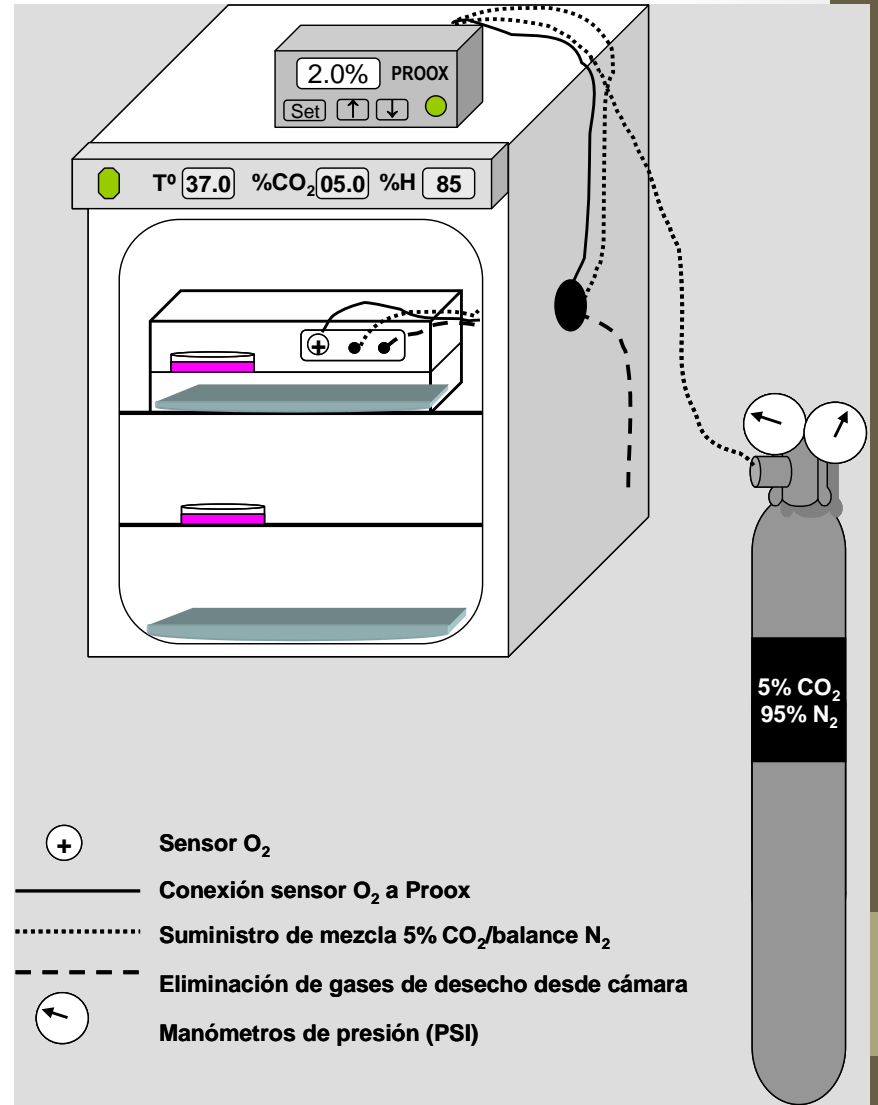
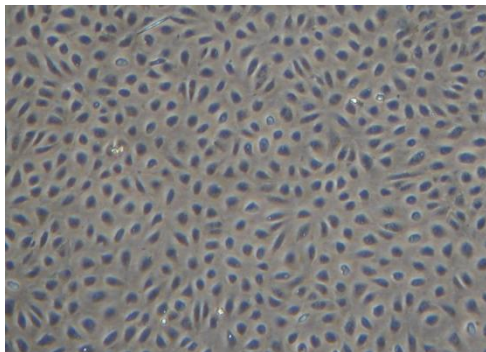
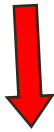
Fig. 1. Nitric oxide regulation of the cardiovascular system.

El principal regulador del tono vascular en la placenta es el óxido nítrico

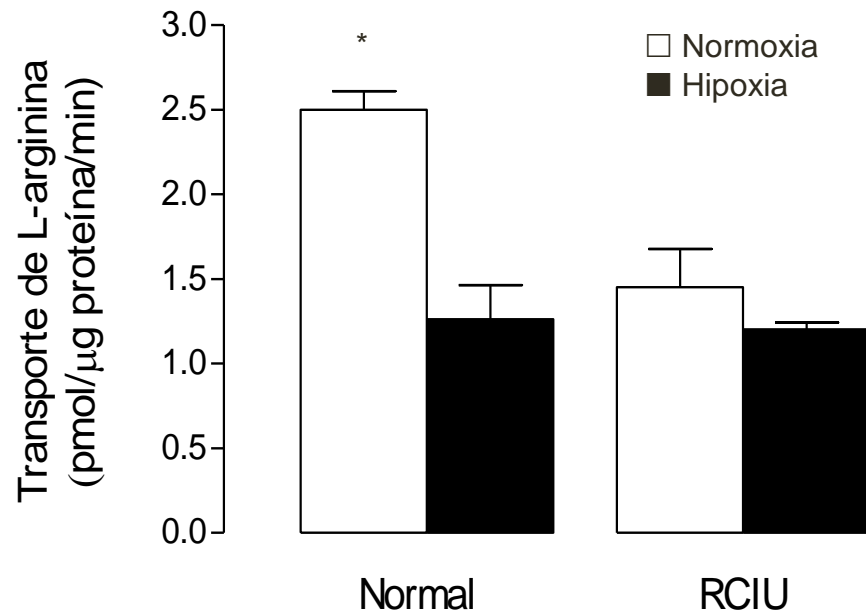


Expresión y actividad de isoformas de NOS en la placenta

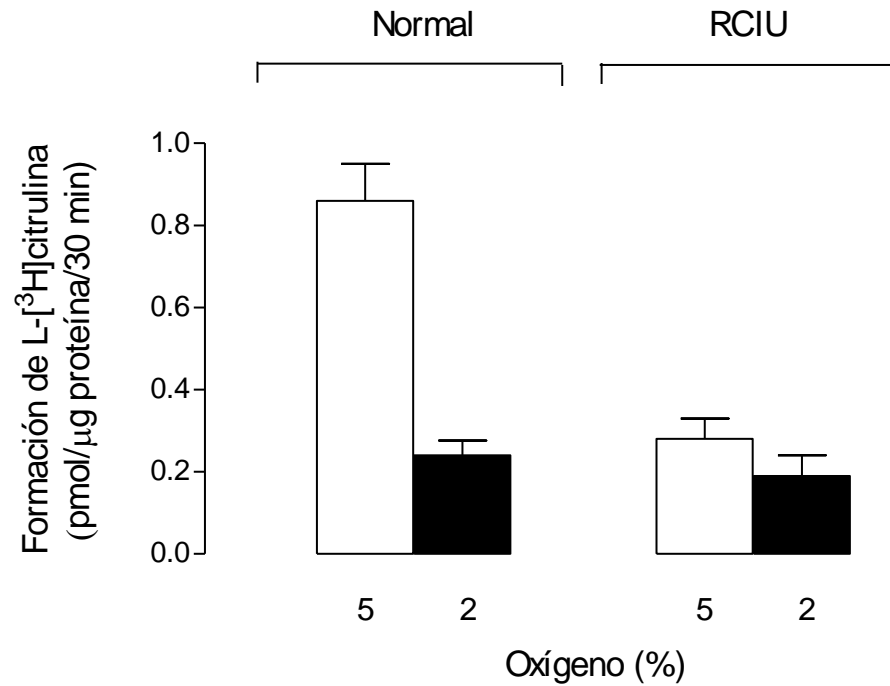




Efecto de hipoxia sobre la captación de L-arginina en HUVEC

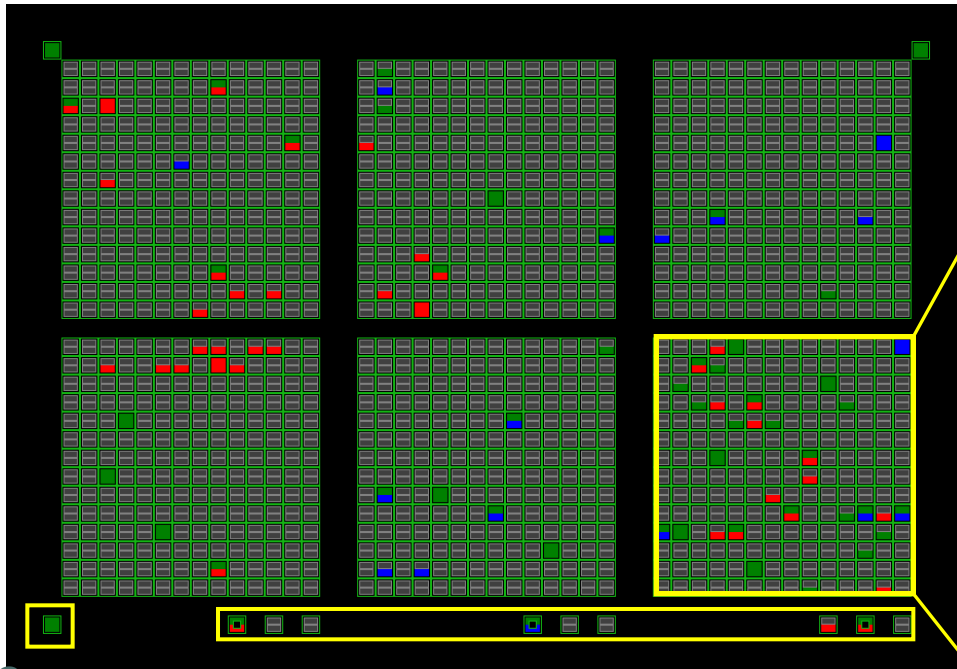


Efecto de hipoxia sobre la actividad de NOS en HUVEC



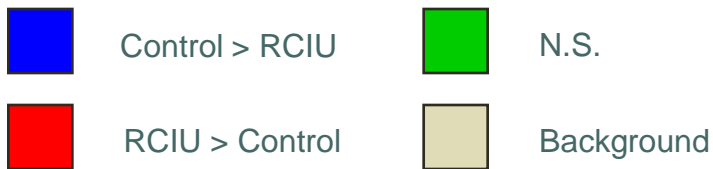
cDNA Microarray

Atlas™ cDNA Expression Array, Clontech

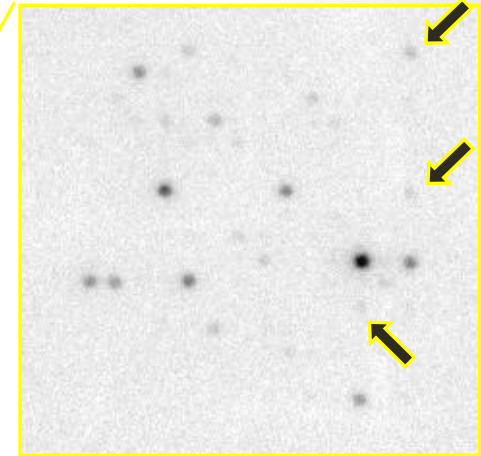


Genes
posicionamiento

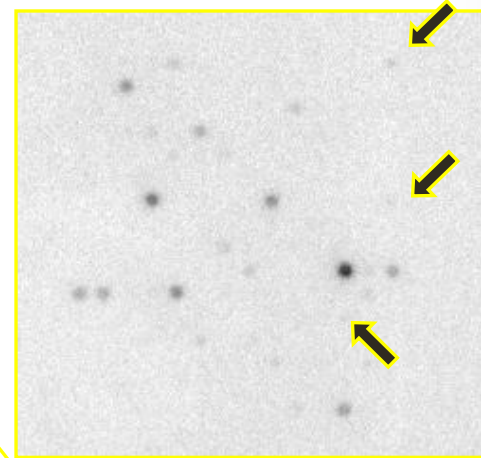
Genes 'housekeeping'



HUVEC-Control



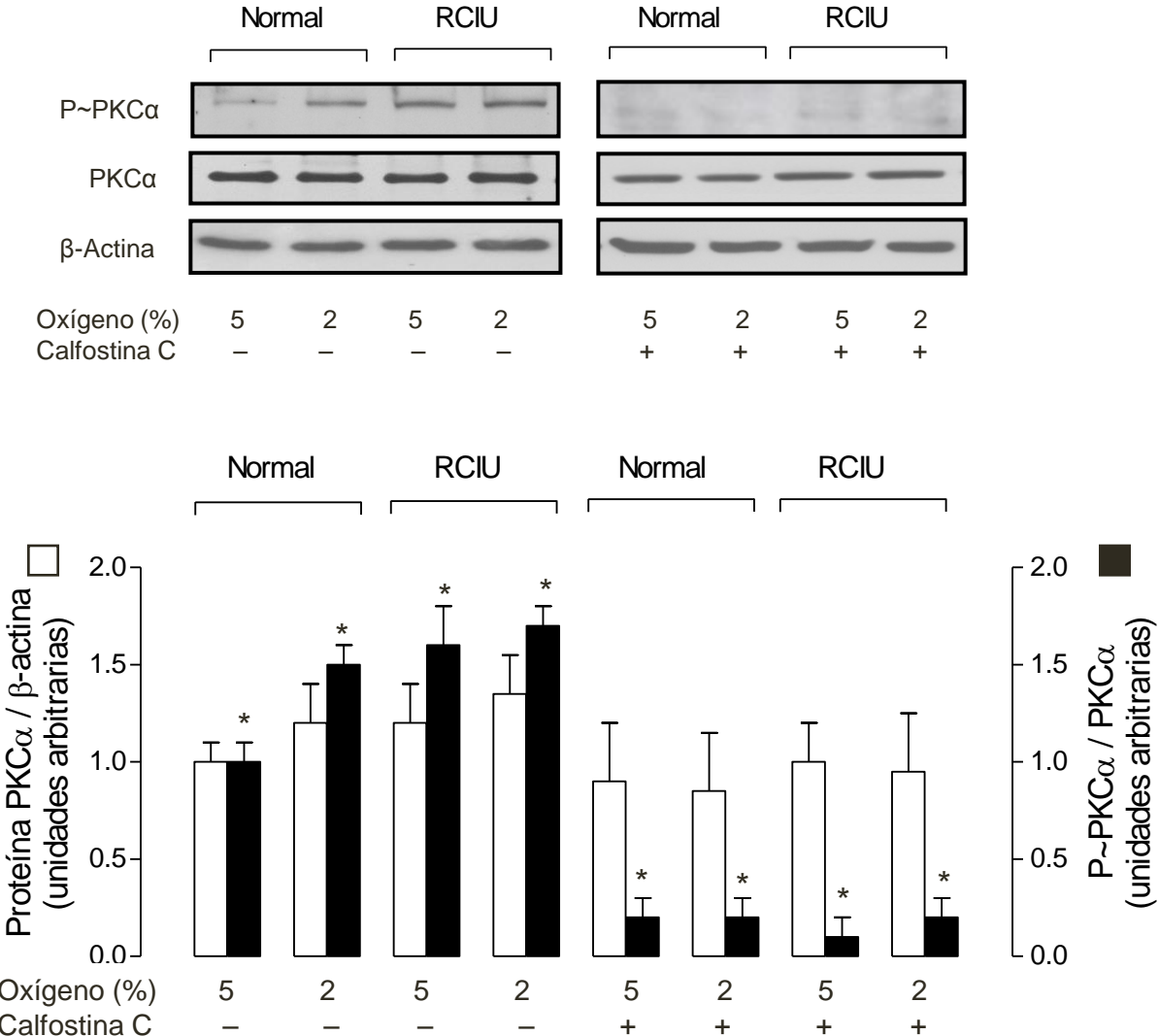
HUVEC-RCIU

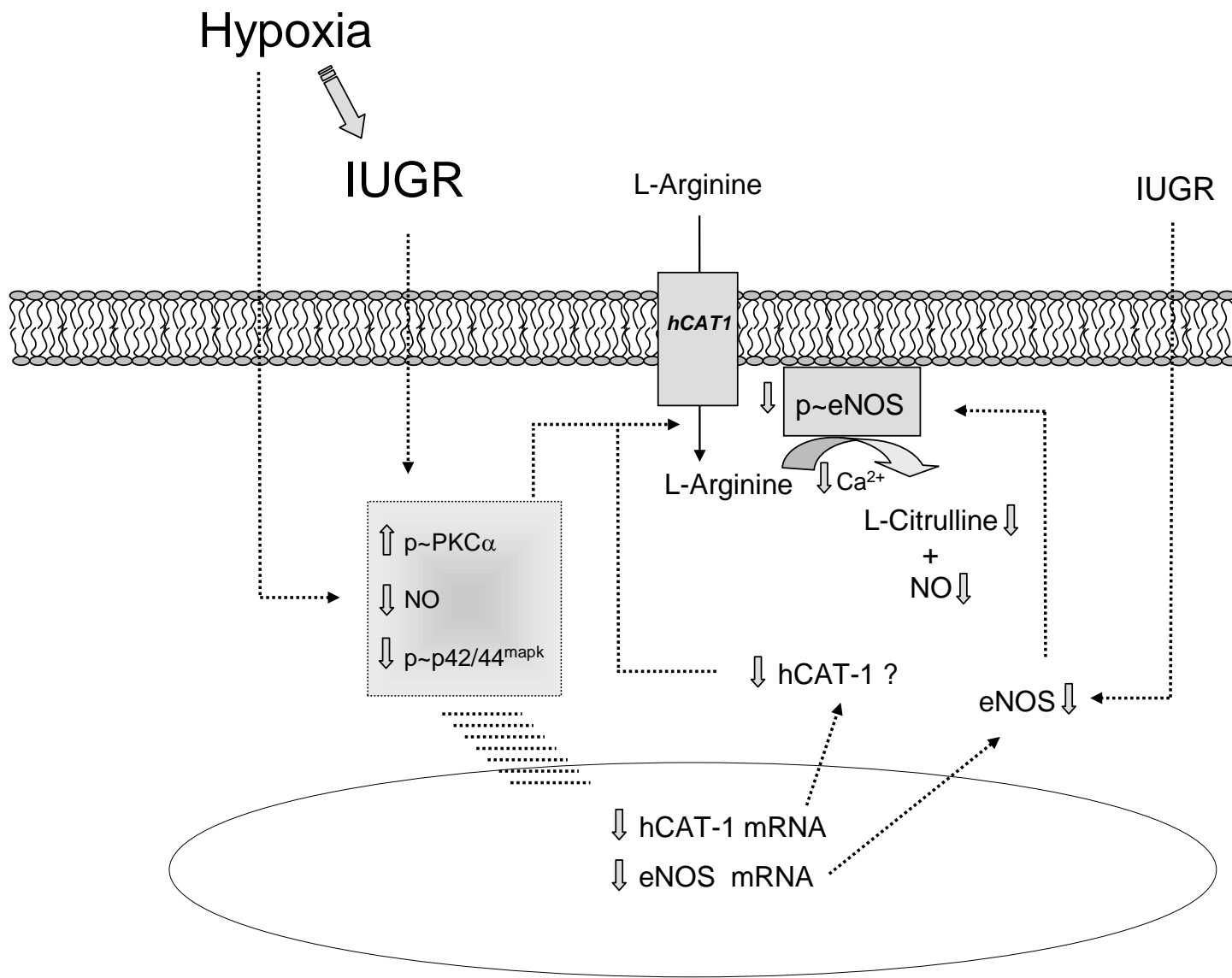


Algunos genes inducidos por hipoxia en HUVEC de RCIU

Producto génico	(Nº acceso gene bank)	Normal (2% / 5% de O ₂)	RCIU (2% / 5% de O ₂)	RCIU / Normal (5% de O ₂)
Extracellular regulated kinase 1 (ERK1)	(X60288)	4.77	-	4.29
Extracellular regulated kinase 2 (ERK2)	(M84489)	2.29	-	2.43
Protein kinase C- α	(M22199)	4.20	-	2.21
Protein kinase C- β 1	(X06318)	9.79	-	2.83
Protein kinase C- δ	(D10495)	3.76	-	-
Protein kinase C- η	(M55284)	5.02	-	-
Protein kinase C- ζ	(Z15108)	3.46	-	-
Protein kinase C- θ	(L07032)	-	-	-
Solute carrier family 7, member 5	(AF077866)	5.53	-	2.78
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	(M32977)	4.79	3.11	2.10
VEGF receptor 1	(U01134)	2.36	2.22	2.85
Heme oxygenase 2 (HO-2)	(D21243)	2.39	-	-
Transforming Growth Factor (TGF- β 1)	(X02812)	3.00	-	5.29
Hypoxia Inducible Factor 1 α (HIF-1 α)	(U22431)	2.28	-	2.03
Sp1 Transcription factor	(J03133)	2.92	-	12.46
Vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1)	(M30257)	-	-	5.72
Nuclear factor kappa B (p100)	(X61498)	-	-	4.58
p53-associated mdm2 protein	(M14694)	-	-	3.74
Adenosine A1 receptor	(S56143)	-	-	3.37
Cytochrome p450 reductase	(S90469)	-	-	2.82
Intracellular adhesion molecule-1 (ICAM1)	(J03132)	2.80	-	2.48
Growth arrest & DNA damage inducible Protein 153 (GADD153-CHOP)	(S40706)	2.13	-	2.63

PKC α es activada por hipoxia en HUVEC normales



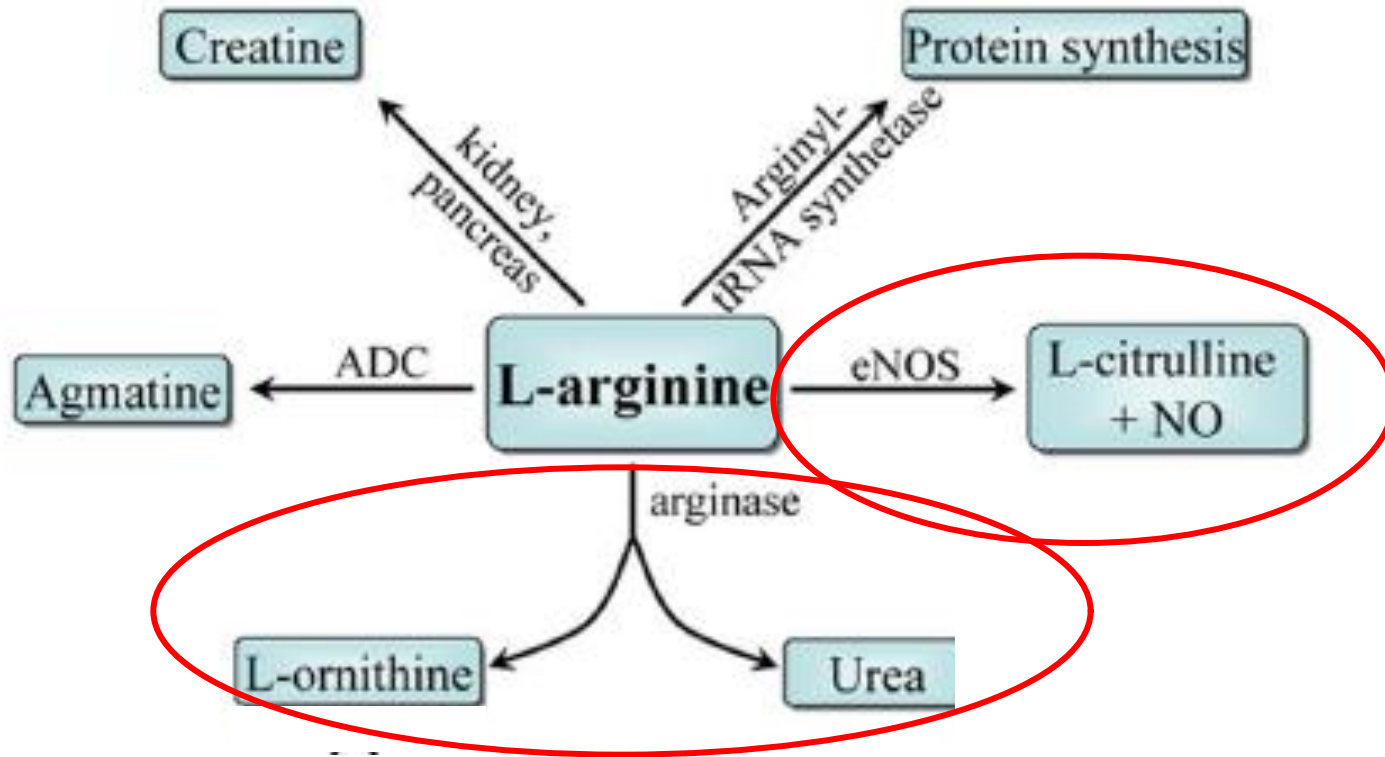


Función vascular: Participación de Arginasa-2 en la regulación del tono vascular placentario

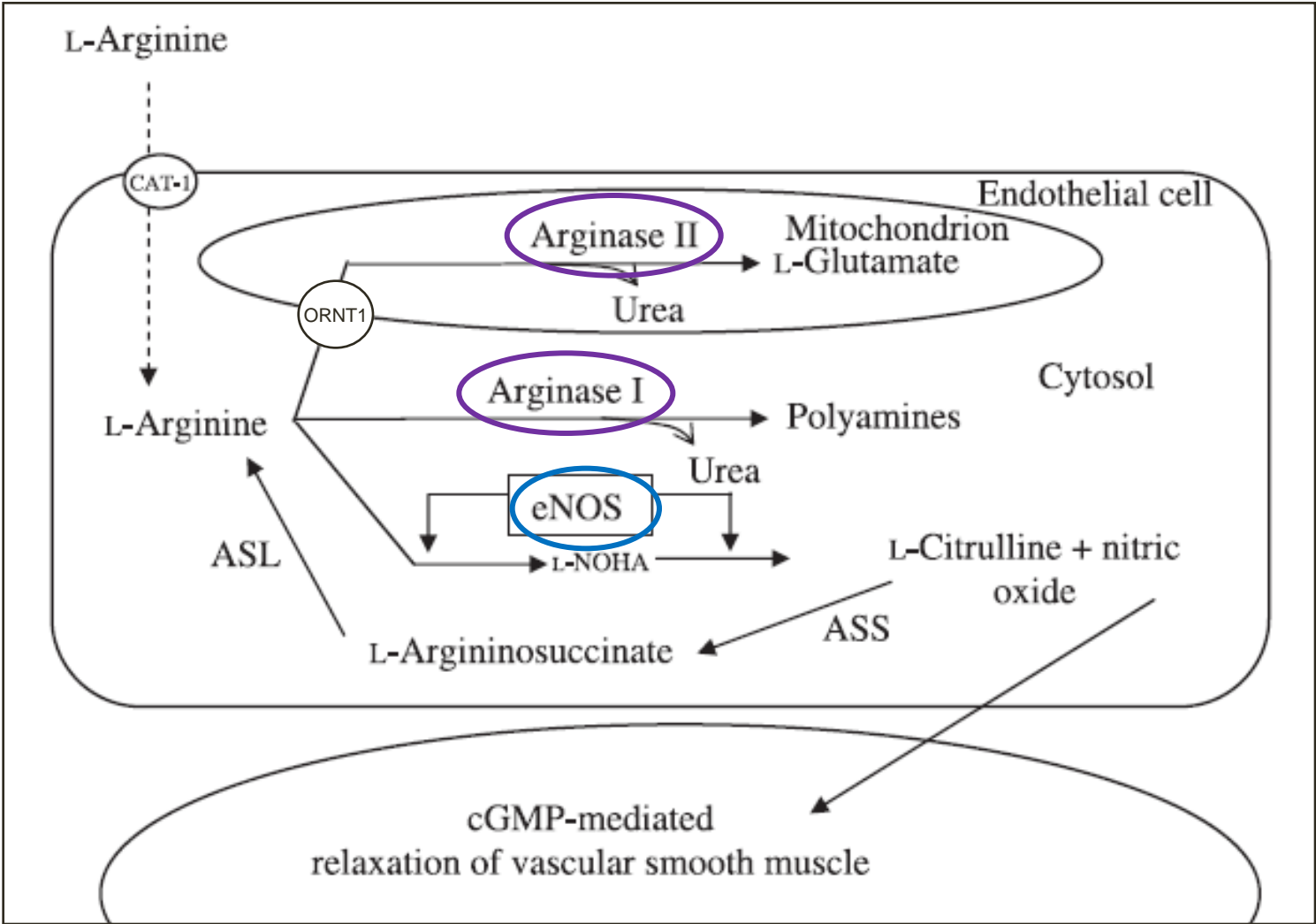


www.annegeddes.com

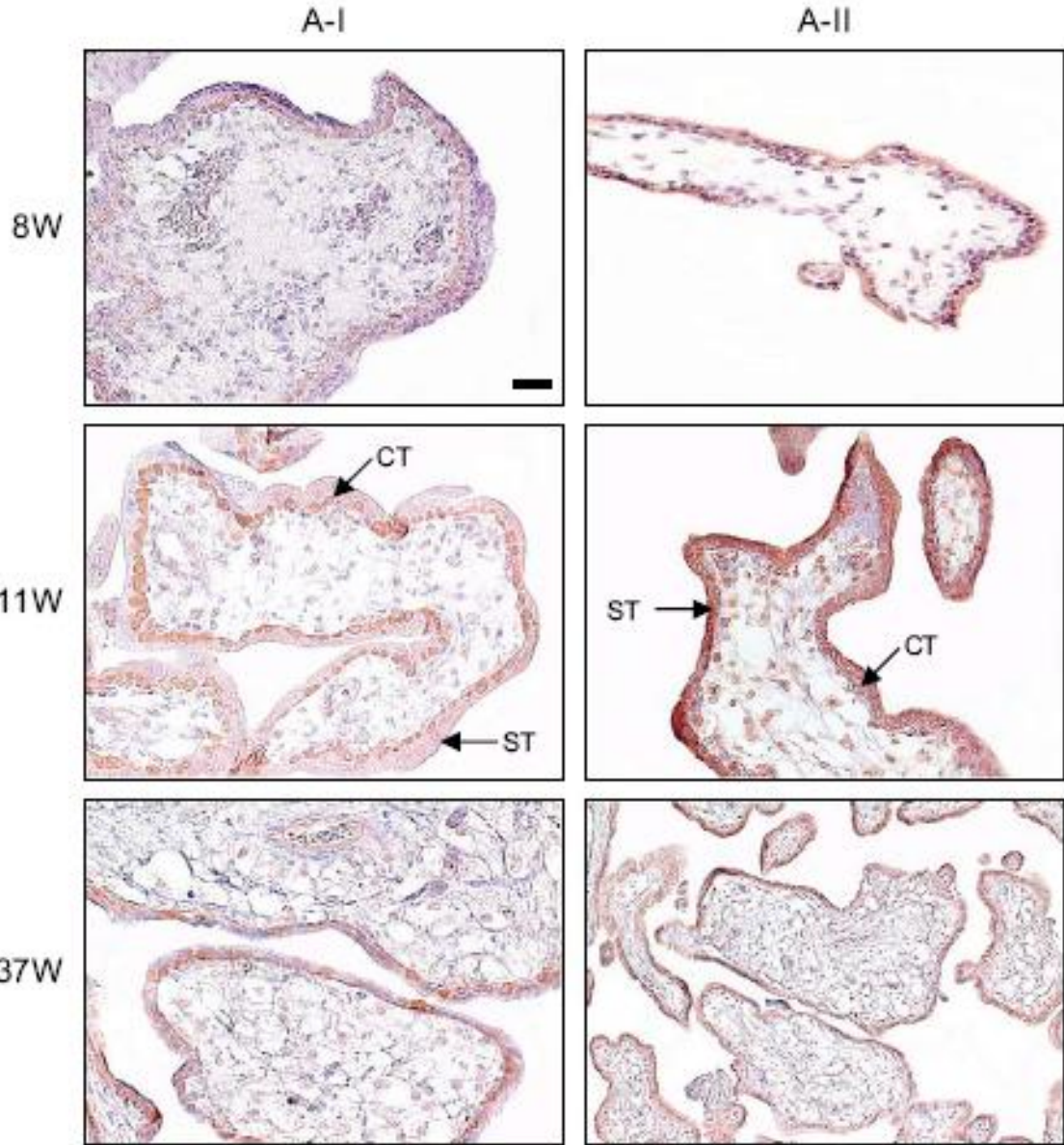
Vías metabólicas de la L-arginina



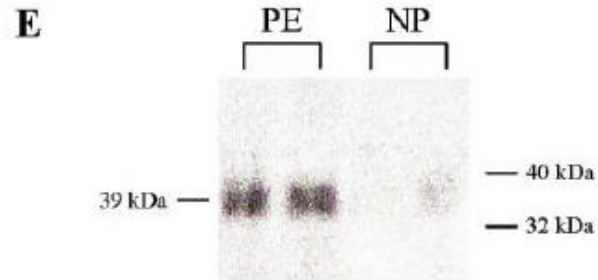
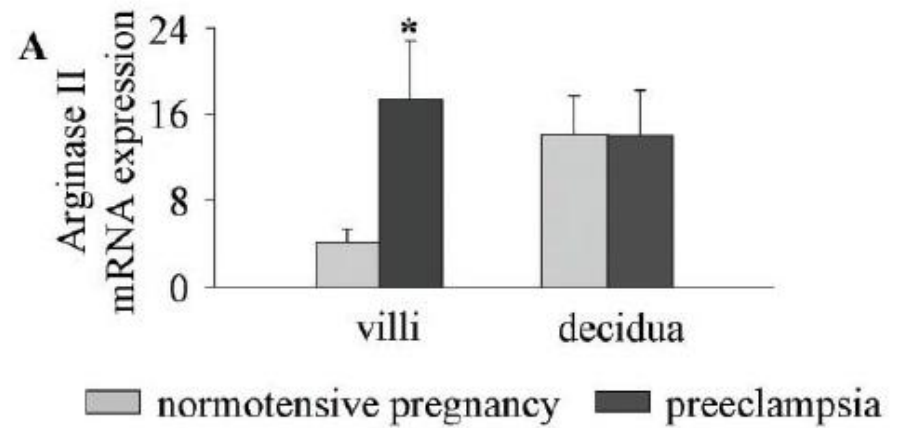
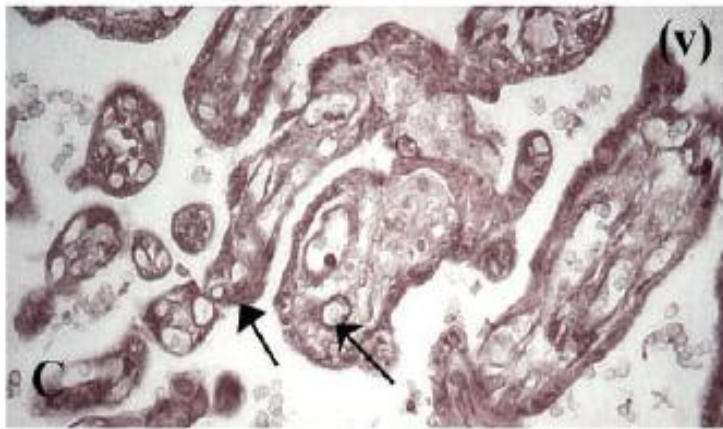
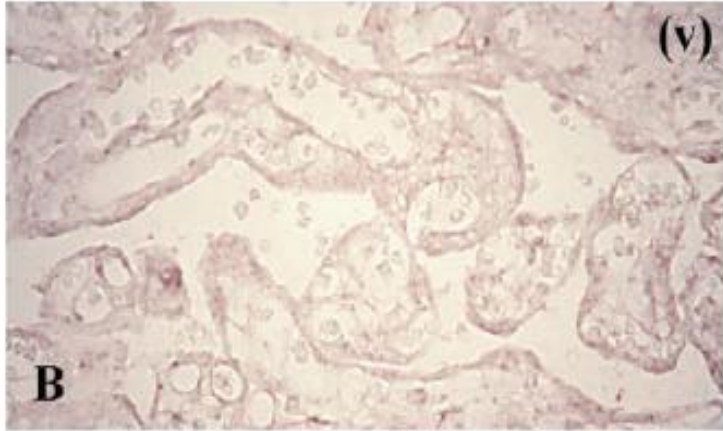
Vías que compiten por el metabolismo de L-arginina en el endotelio



Expresión de Arginasa 1 y 2 en la placenta humana



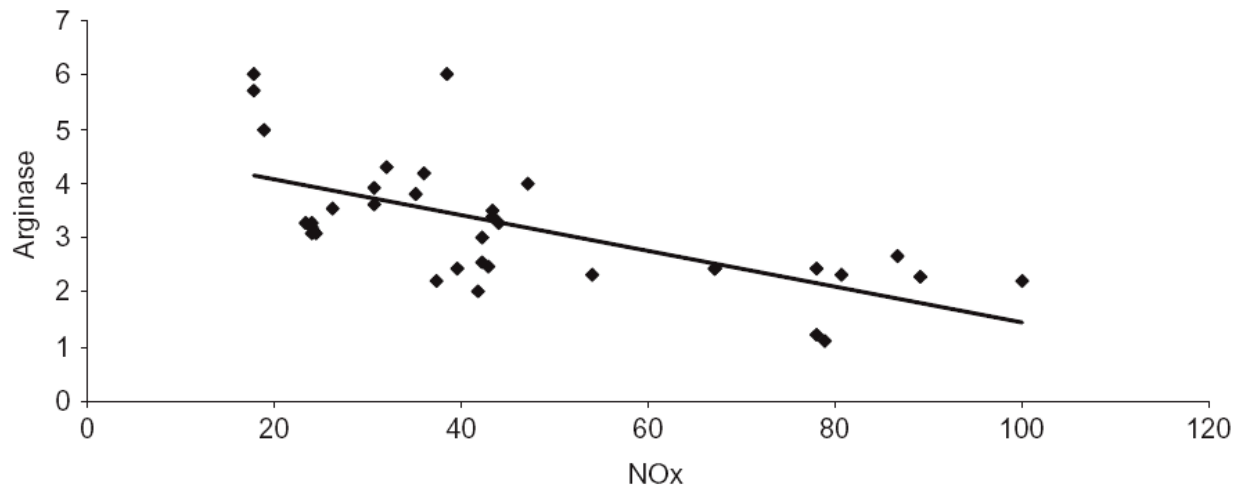
Expresión de Arginasa-2 en placentas de pacientes con PE



Evidencia de la regulación inversa entre NO/Arginasas en PE

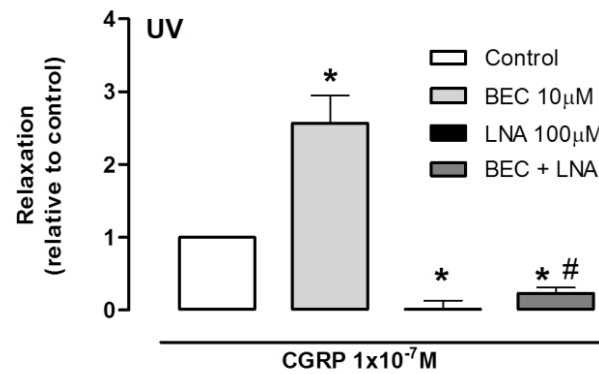
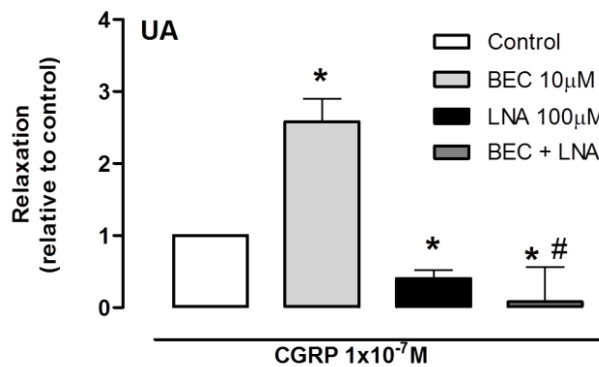
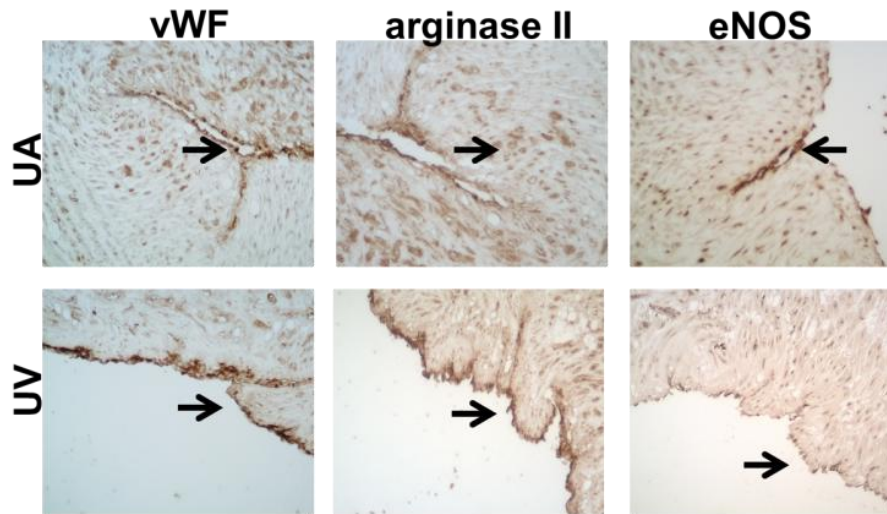
Table 2 Superoxide dismutase (SOD) and arginase activities, and nitrite/nitrate (Nox) and endothelin concentrations in normal and pre-eclamptic pregnant women

	Pre-eclampsia (n = 35)	Normal gestation (n = 35)	P-values
Arginase ($\mu\text{m/L/h}$)	3.1 ± 1.2	0.9 ± 0.2	<0.01
Nox ($\mu\text{m/L}$)	45.9 ± 22.3	73.9 ± 35.2	<0.01
SOD (U/mg protein)	12.3 ± 4.3	25.5 ± 10.2	<0.01
Endothelin (pg/ml)	3.5 ± 1.3	1.2 ± 0.3	<0.01



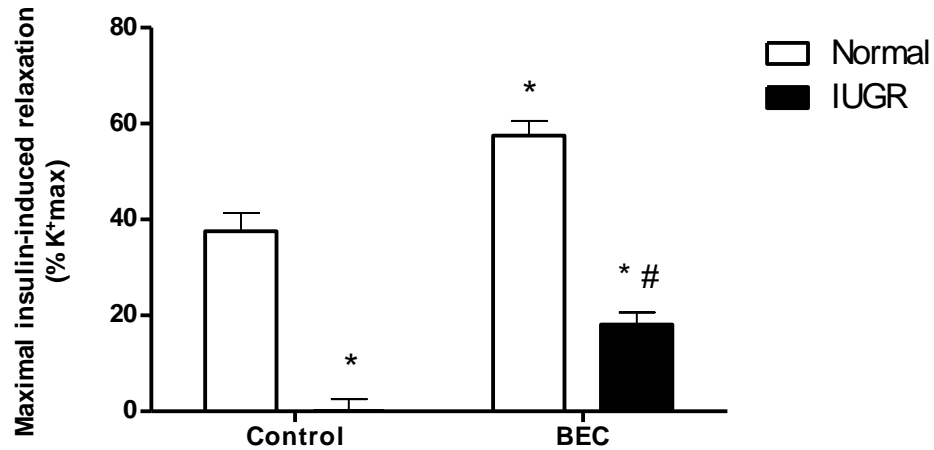
$r = -0.64, P < 0.001$

Participación de las arginasas en la vasodilatación dependiente de NO en vasos umbilicales de embarazos normales

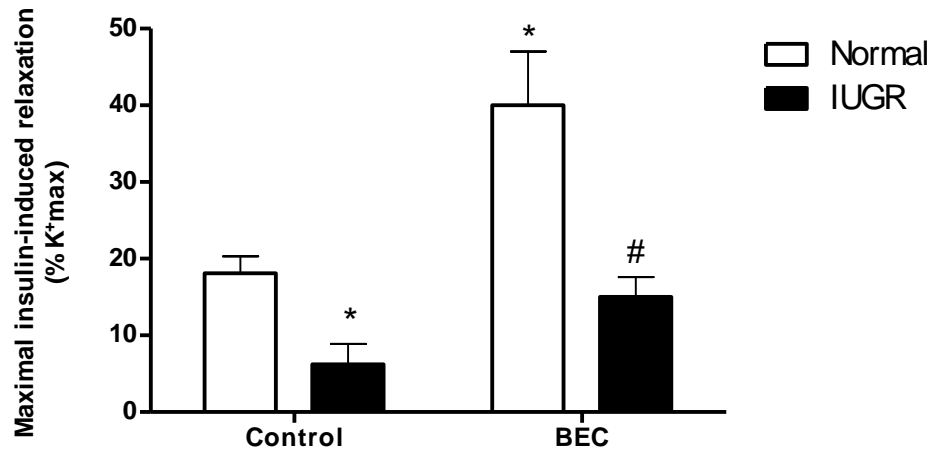


Papel de Arginasa en la reactividad vascular de la vena y arteria umbilical de embarazos normales y con RCIU

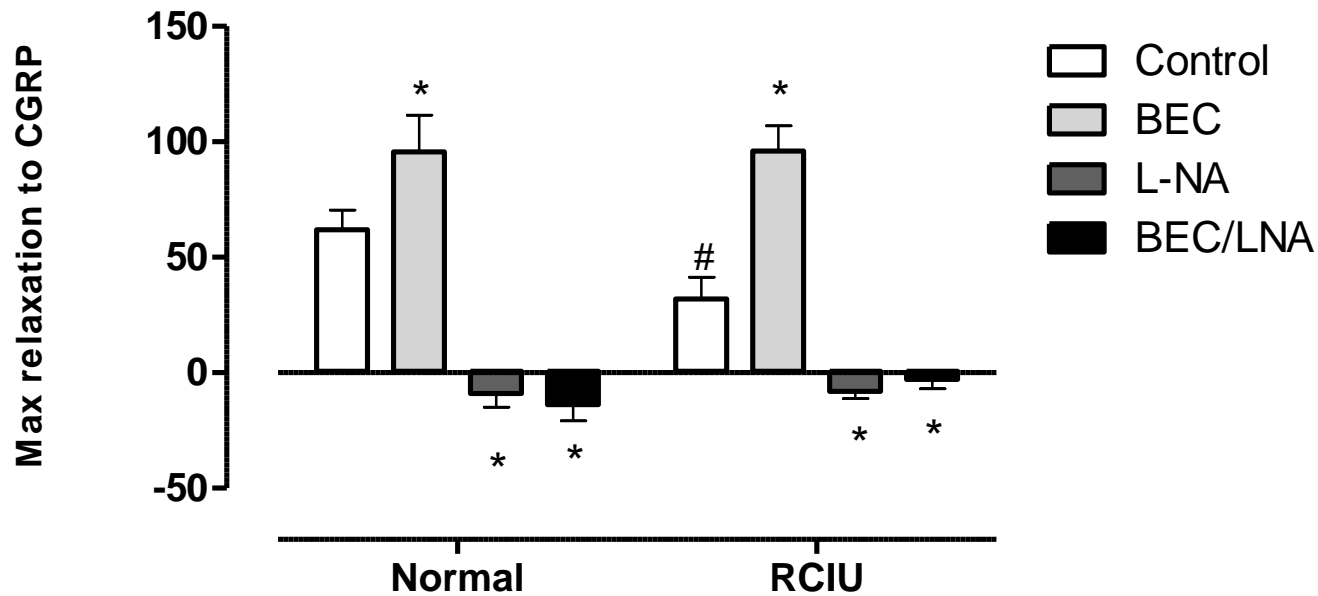
Vena Umbilical



Arteria Umbilical



Papel de Arginasa en la reactividad vascular de arterias coriónicas de embarazos con RCIU

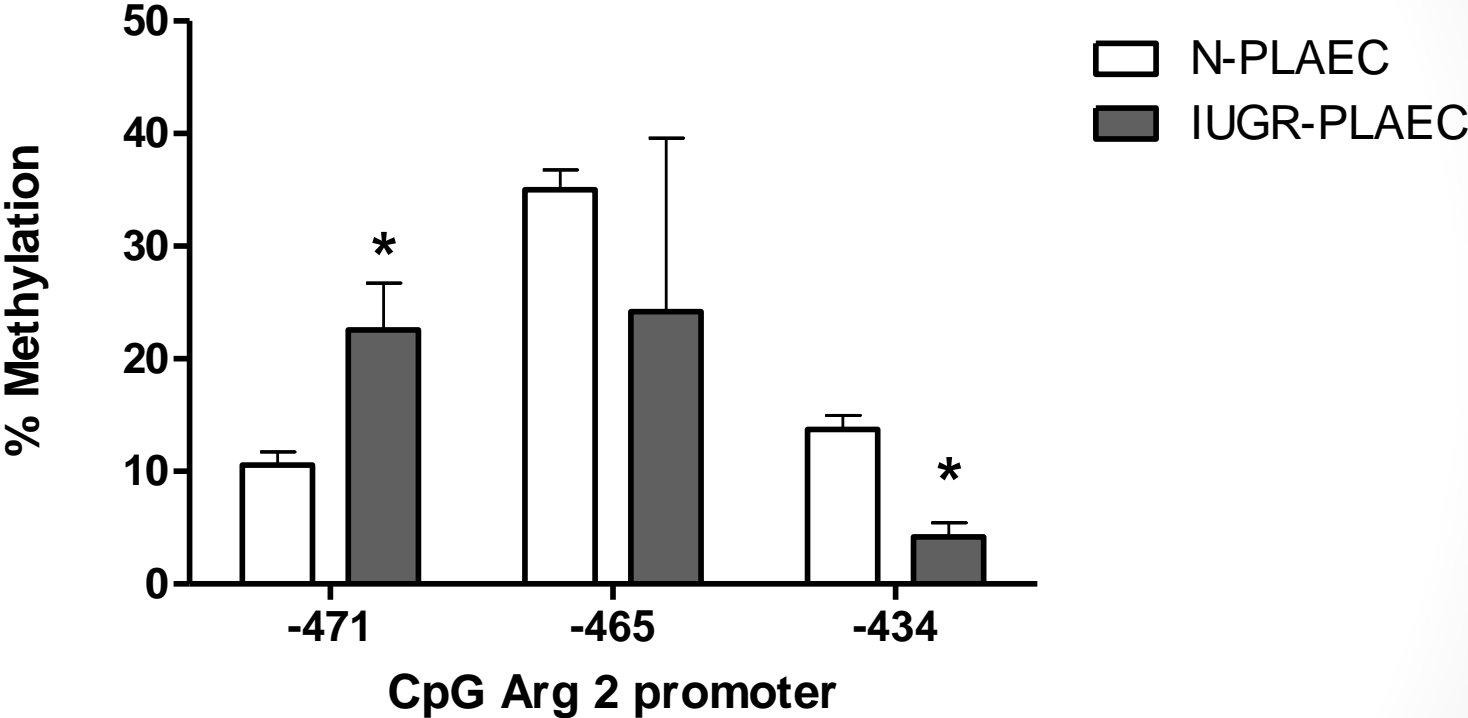


$p < 0.05$ ANOVA,
* vs control, # vs Normal control

Epigenética: Mecanismo de programación fetal

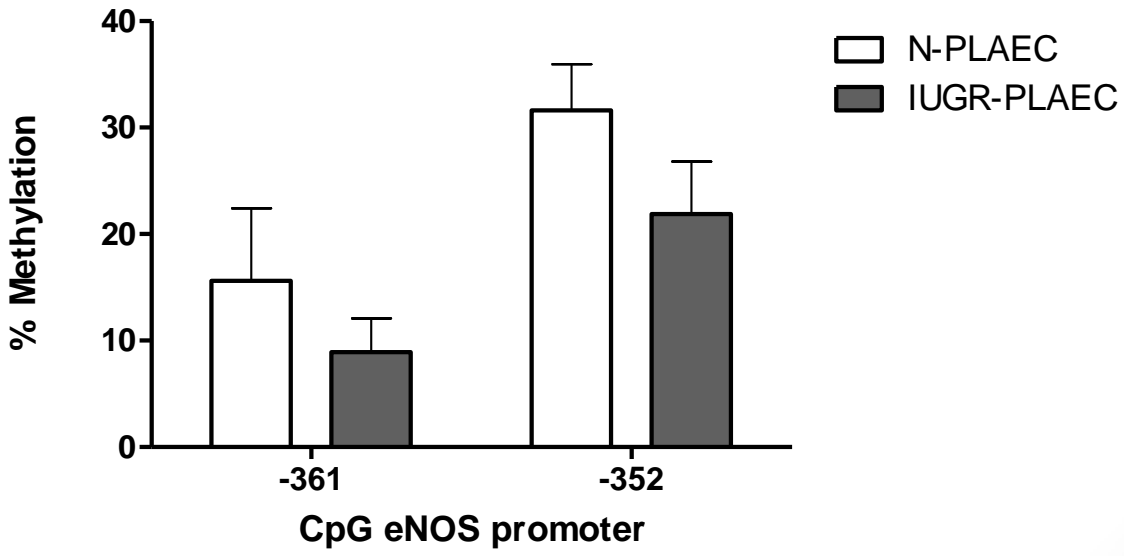
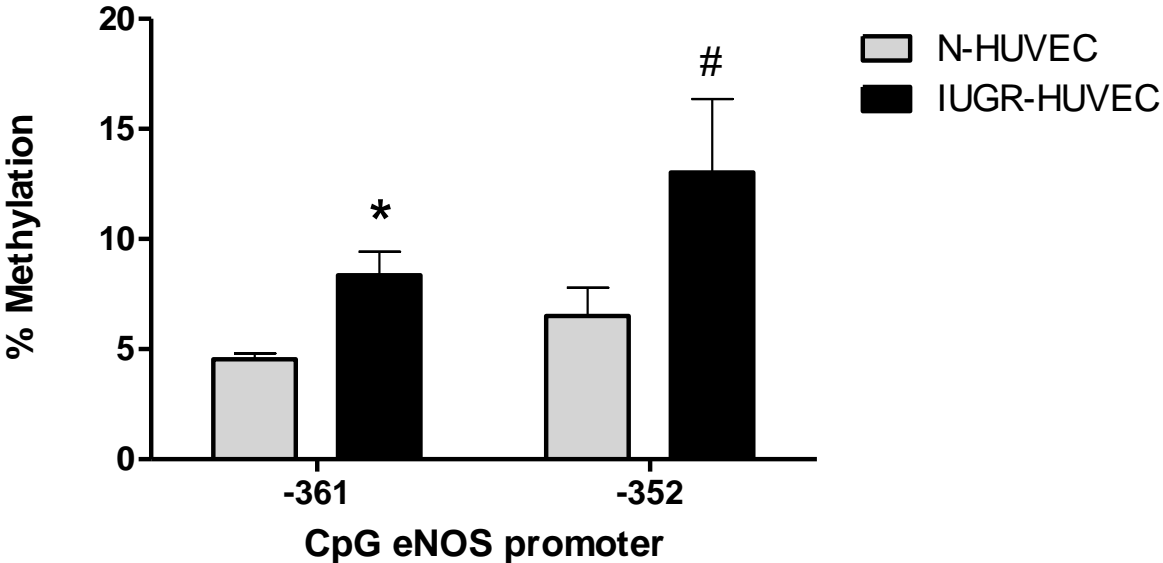


Cambios en el patrón de metilación en islas CpG del promotor de Arg-2



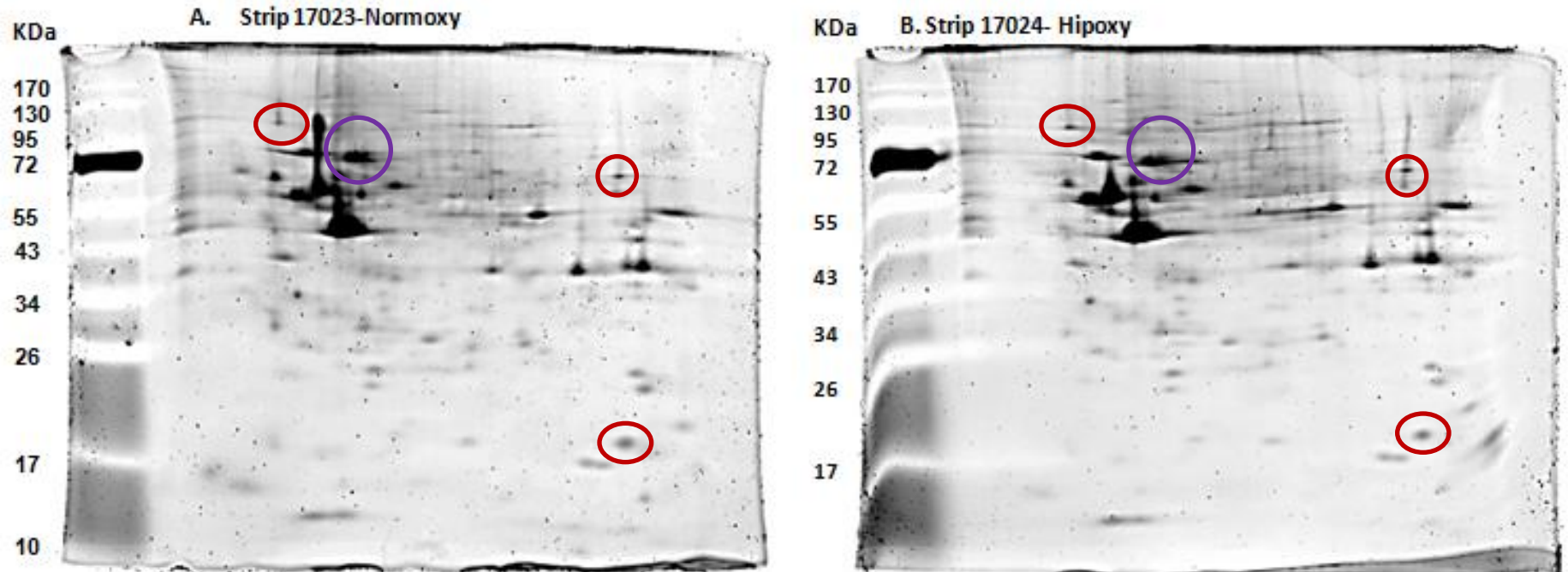
* $p < 0.05$ T-test

Cambios en el patrón de metilación en islas CpG del promotor de Arg-2



* $p < 0.05$ T-test; # $p = 0.11$

Avance de resultados con geles 2D



Homogenizados de HUVEC (100 μ g de proteínas) expuestos a normoxia (5% O_2) e hipoxia (2% O_2) fueron separados en geles 2D, teñidos con Sypro Ruby y escaneado con Phosphoimager FX

DOHaD 2011

www.dohad2011.org

**7th World Congress on
Developmental Origins of Health and Disease**

September 18-21, 2011
PORTLAND, OREGON USA
Marriott, Downtown Waterfront



OHSU Heart Research Center
Greater Oregon March of Dimes





División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, PUC

Jorge Carvajal

Fernando Abarzúa

Juan Pedro Kusanovic Cristián Belmar

Laboratorio de Investigación en Perinatología Laboratorio de Fisiología Celular y Molecular

Catalina Prieto

Luis Sobrevia

Enrique Guzmán

Bernardo Krause

Andrea Leiva

Carlos Salomón

Ernesto Muñoz

Fabián Pardo

Pablo Arroyo

Andrés Caniuguir

Carlos Puebla

Alejandra Acevedo

Freddy Navarro

Francisco Westermeier

Ninoska Muñoz

Colaboradores Nacionales

Rodrigo Iturriaga

Andrea Miyasaka

Francisco Mardones

Colaboradores Internacionales

Mark Hanson (Southampton University, UK)

Leslie Myatt (UTHSA, USA)

Gregory Rice (U Queensland, Australia)

Financiamiento

FONDECYT 1080543, 1110977

Anillo ACT 73 (PIA-CONICYT)

VRI-PUC

CONICYT- Becas Chile