

La expresión del receptor de folato (FOLR1) en placenta de recién nacidos prematuros es regulada por mecanismos epigenéticos

Piñunuri R, Castaño E, Llanos M, Ronco AM.

Laboratorio de Nutrición y Regulación Metabólica, INTA, Universidad de Chile.

Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Bernardo O'Higgins.

Financiamiento

FONDECYT # 1130188

CONICYT-PCHA/ Magíster Nacional 2016-22150940

Introducción

- Los folatos son esenciales para un adecuado desarrollo y crecimiento intrauterino y prevención de DNT. Tamura 2009. Barua 2014.
- Los folatos son transferidos de la madre al feto a través de la placenta mediante de transportadores específicos, siendo el principal FOLR α . Visentin 2014. Yasuda 2008. Solanky 2010.
- Disminución del aporte y transporte de folatos está asociado a partos prematuros (<37 SG). Tamura 2009.

Introducción

- Desbalance en niveles de folatos/vitamina B12 se han asociado a riesgo de bajo peso nacimiento, partos prematuros y aumento de HOMA-IR en la descendencia. Molloy AM, 2008. Guéant, J. 2008. Weber D. 2013. Yajnik CS, 2008 Steward CP, 2011. Krishnaveni GV, 2014.
- Asociación de niveles de folatos materno con metilación en cordón umbilical relacionados con defectos del nacimiento. Joubert BR, 2016. Sie KK, 2013. Steegers RP, 2009. Fryer 2011, AA.
- Prevalencia de partos prematuros en Latinoamérica <10%, en Chile 7,11%. Se asocian a alto riesgo de mortalidad. MINSAL 2010. The Global Action Report on Preterm Birth 2010.

¿Las concentraciones de folatos y B12 se asocian a la edad gestacional?

¿Hay cambios en la expresión mRNA de FOLR α en recién nacidos de pretérmino?

¿En caso de existir podrían ser regulados por cambios en la metilación de *folr1* debido a cambios de relación folatos/B12?

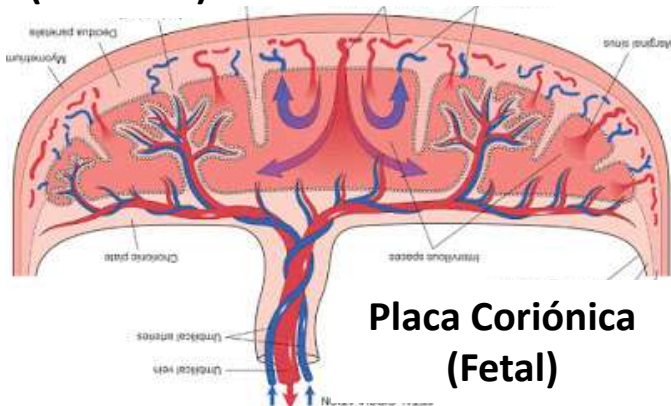


Metodología

Explantos de placentas de 23 RN de pretérmino moderados (32-36 SG) comparados con 16 RN de término. OMS 1970

**Placa Basal
(Materno)**

Explantos placentarios

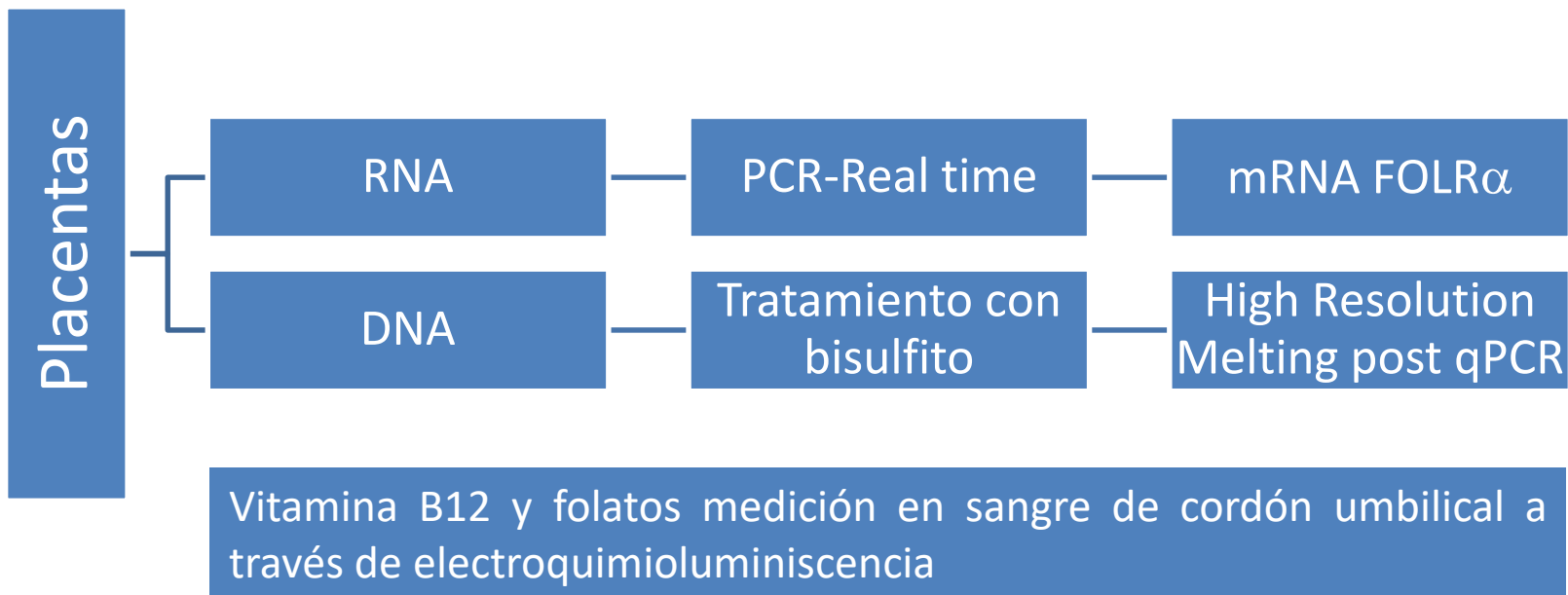


**Placa Coriónica
(Fetal)**

Exclusión

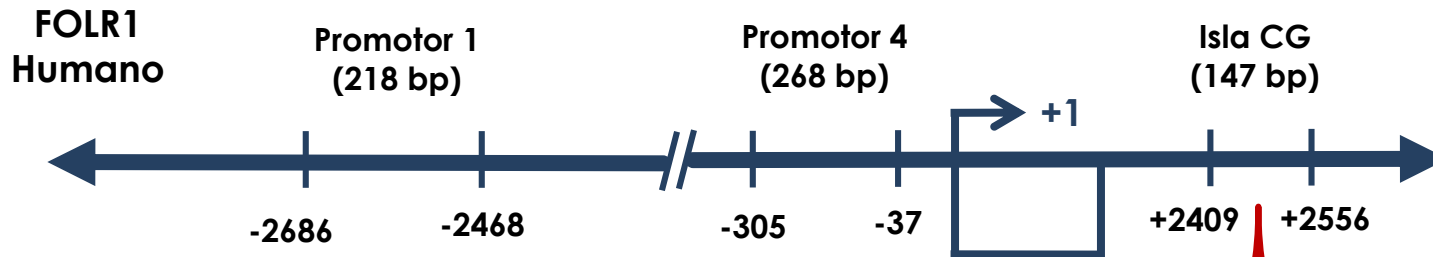
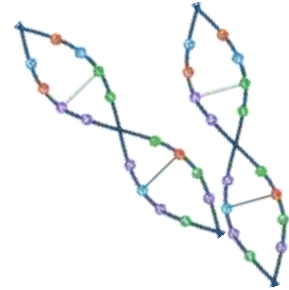
DM, HTA, preeclampsia, tabaquismo (>5 cigarrillos/día), abuso de sustancias, gestaciones múltiples y patologías genéticas en el recién nacido.

Metodología



Metodología

GenBank: U20391.1



TTAGTAGAGA**CG**GGGTTTCACCATGTTGGCCAGGATGGTCTTGATCTCTTAGCCT**CG**TG
 ATCCACC**CG**CCT**CG**GCCTCCCAAATGCTGGGATTACAGG**CG**TGAGCCAC**CG**CAC
 C**CG**GCCTAATTTTATATTTTAGTAGAGA**CG**G

Estadística

Test de Mann Whitney para comparación entre grupos.

Test de correlación de Spearman para asociación de variables.

Significancia estadística $p < 0,05$.

Resultados

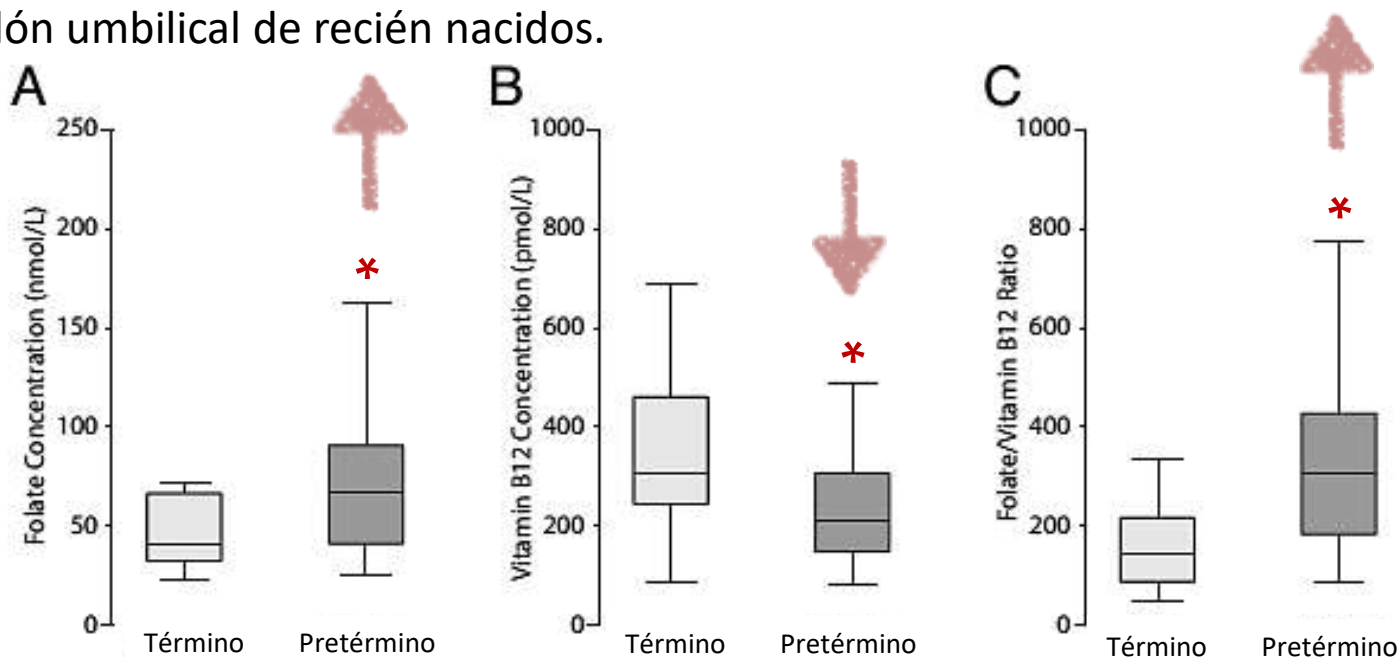
Características antropométricas de los recién nacidos

Variable/Grupo*	Término (n=16)	Pretérmino (n=23)	P-value
Edad gestacional (SG)	39 (37 - 41)	35 (32 - 36)	0,0000
Peso nacimiento (g)	3275 (2760 - 3650)	2240 (1490 - 3280)	0,0000
z-Peso (DS)	-0,34 (-1,21 - -0,99)	-1,17 (-2,66 - -1,17)	0,0025
Talla (cm)	49,75 (45,5 - 52)	45 (33 - 50)	0,0000
z-talla (DS)	-0,32 (-2,62 - 1,2)	-0,47 (-3,41 - 1,3)	0,2712
Peso placenta (g)	575 (426 - 800)	570,5 (440 - 1100)	0,7581

*Mediana (mínimo – máximo). Test Mann Whitney para comparación entre 2 grupos.

Resultados

Concentración de folatos (A) vitamina B12 (B) y razón folatos/vitamina B12 (C) en cordón umbilical de recién nacidos.



Los datos se muestran en mediana (min – máx). Test Mann Whitney para comparación entre grupos. * $p > 0,05$.

Resultados

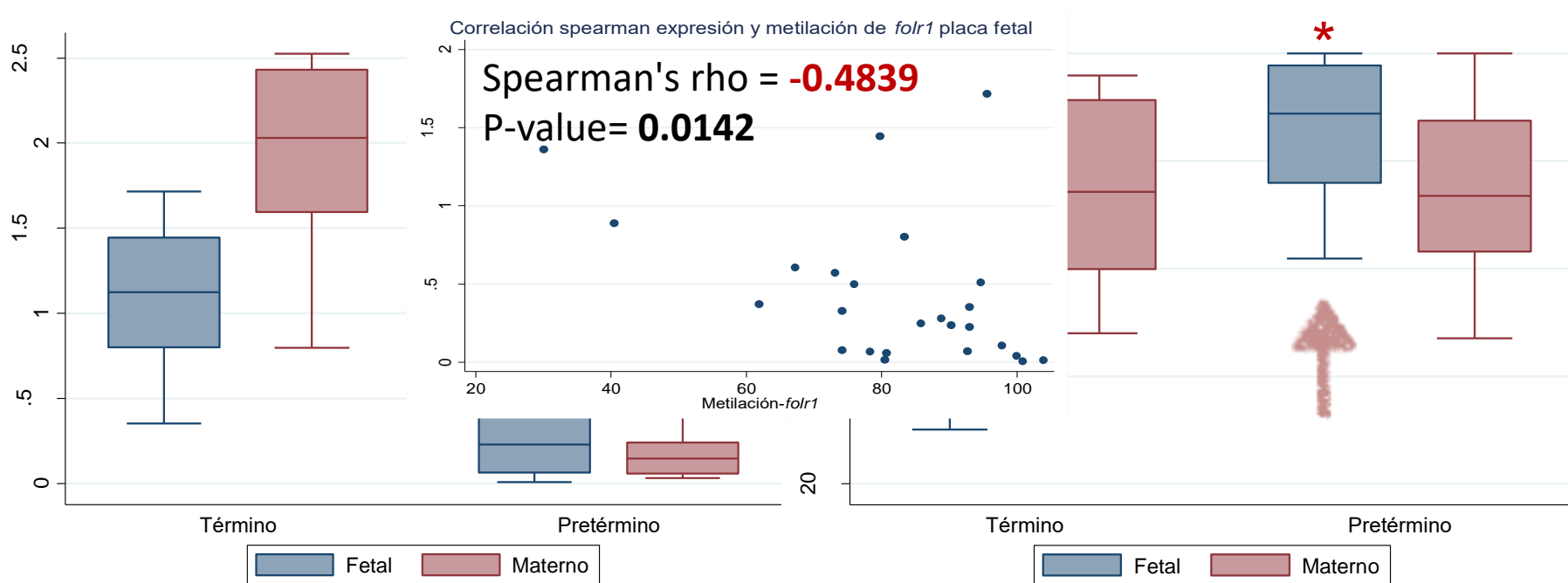
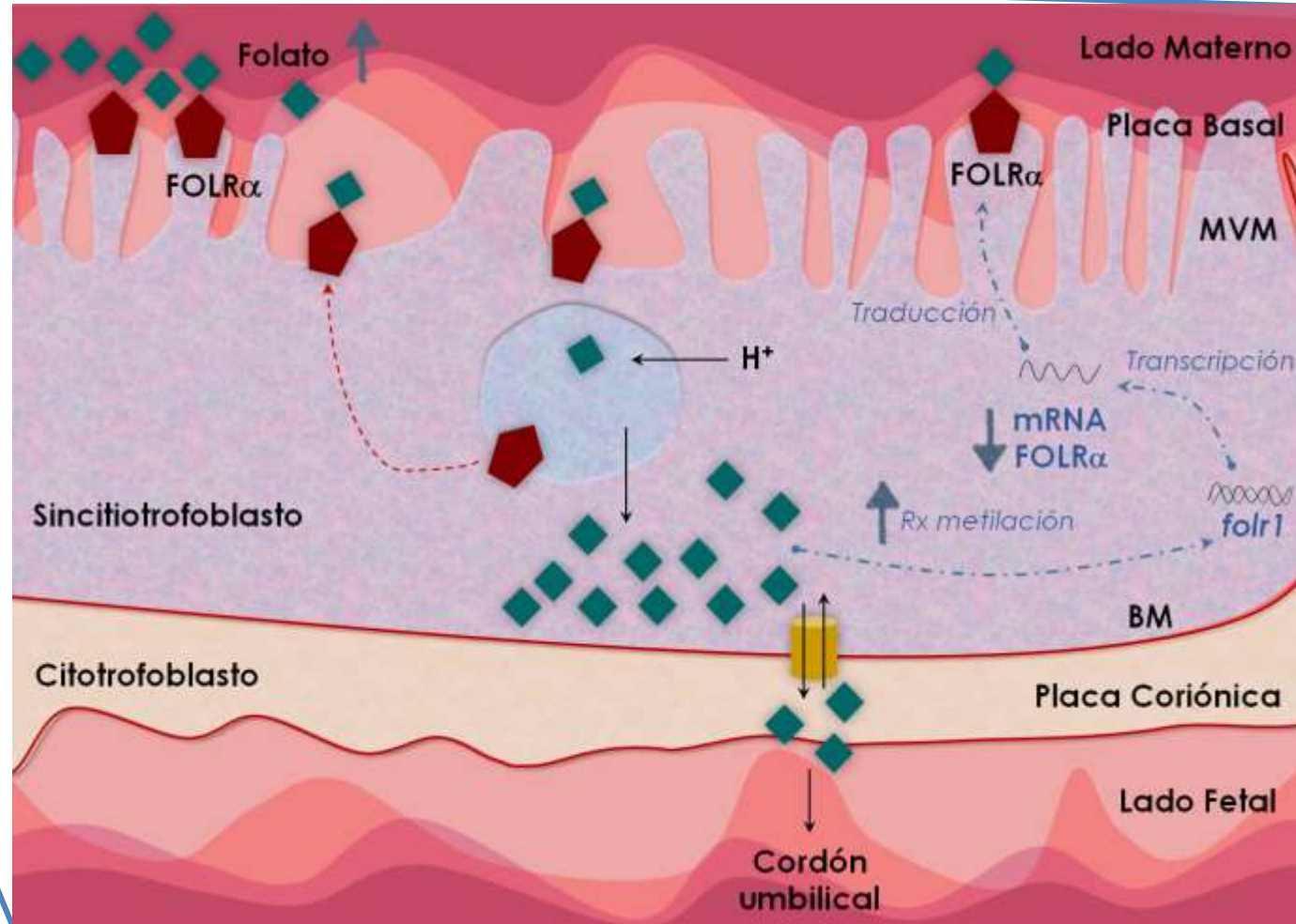
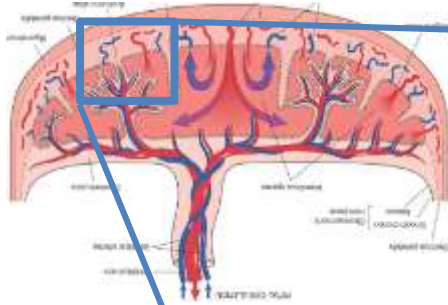


Fig 3. Expresión relativa de *folr1* (mRNA) en placentas recién nacidos. Test Mann Whitney para comparación entre grupos. * $p > 0,05$.

Fig 4. Metilación de isla CpG (+2409 a +2556 bp) de *folr1* en placentas recién nacidos. Test Mann Whitney para comparación entre grupos. * $p > 0,05$.



Adaptado de Placenta 31: 134-143. 2010

En sangre de cordón umbilical de recién nacidos de pretérmino se encontró una mayor relación folatos/vitamina B12.

En placentas de recién nacidos de pretérmino existe una menor expresión del mRNA de FOLR α asociado a una mayor metilación del de la isla CpG de *folr1*.

La expresión de *folr1* placentario está regulada por mecanismos epigenéticos asociados a la edad gestacional y determinada por una mayor relación de folatos/B12 respecto a recién nacidos de término.

¿Impacto en expresión de otros genes?