

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Parto prematuro y genética. Rol de las telomerasas

Catalina Guerrero Martin
Becada Obstetricia y Ginecología
U de Chile
Junio 2023

Epidemiología

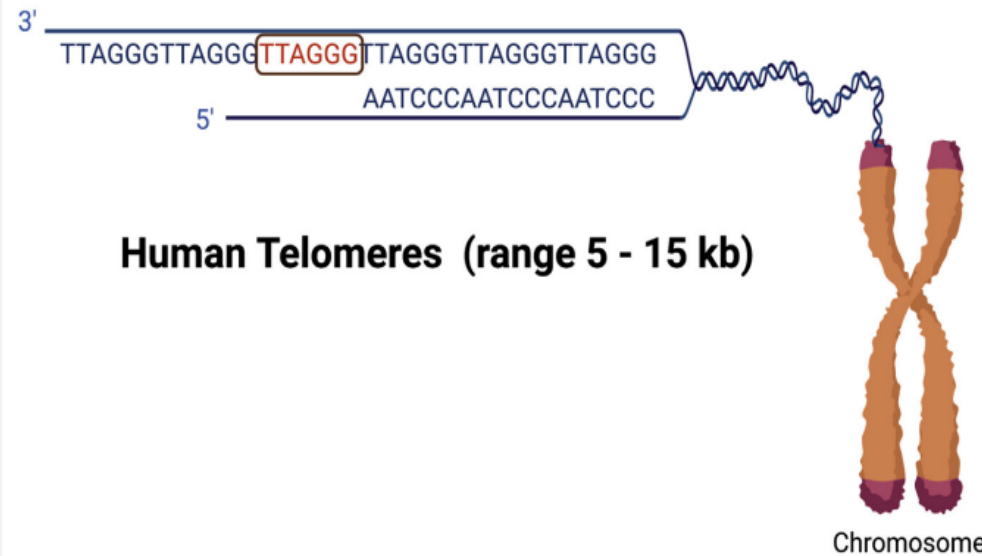


- USA 9-14 % de los embarazos terminan en partos prematuros
- 400.000 RN prematuros al año en USA
15 millones de partos prematuros anuales a nivel mundial
- Principal causa de morbi-mortalidad infantil
- Altos costos en cuidados médicos

Telómeros

- Complejos de nucleoproteínas situados en los extremos distales de los cromosomas.
- Contienen secuencias de ADN repetidas
- Cruciales con respecto a la estabilidad cromosómica

FIGURE 1
Diagram demonstrating a typical human chromosome with the condensed telomeres at the ends (*red regions*)



One region of telomere DNA is uncoiled, demonstrating the repetitive TTAGGG sequences and the AATCCC sequences on the complementary DNA strand. Telomeres consist of thousands of these sequence repeats, which in human cells span 5000 to 15,000 bases on average.

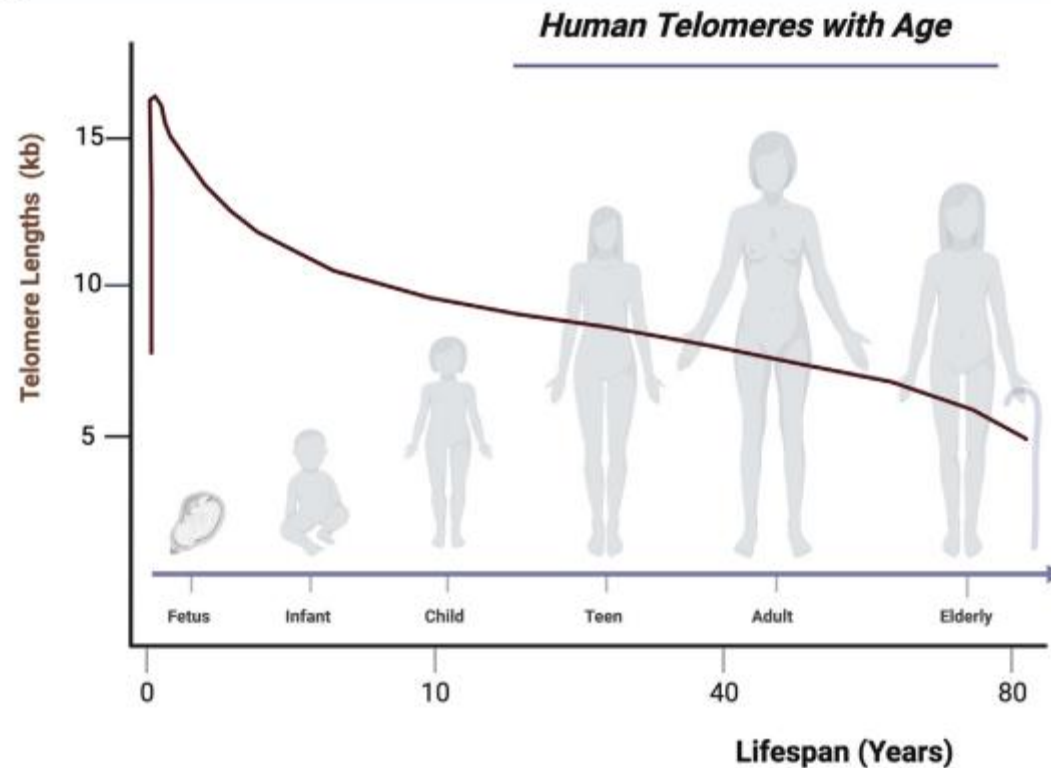
Phillippe. Telomeres, oxidative stress and spontaneous labor. Am J Obstet Gynecol 2022.

Telómeros



- Longitud variable desde 5.000 a 15.000 bases
- Longitud varía entre cromosomas, órganos, y entre diferentes especies de animales.
- Durante replicación del ADN, hay un acortamiento progresivo.
- En cada replicación de células somáticas humanas se pierden entre 50-200 pares de bases.
- Este acortamiento no es constante y puede acelerarse por factores ambientales, tales como: estrés oxidativo, inflamación o altos índices de recambio celular.

FIGURE 2
Diagram with a graph modeling the changes in telomere lengths throughout human lifetime



After rapidly expanding in length in the early embryo (peaking at the blastocyst stage), the telomere lengths progressively shorten over the next 80 years or more, with the shortest telomere lengths found in the elderly.

Phillippe. Telomeres, oxidative stress and spontaneous labor. Am J Obstet Gynecol 2022.



Telomerasa

- Enzima formada por complejo proteína- ARN que produce adición de novo de secuencias en los telómeros, por lo que contrarresta su acortamiento.
- Se expresa solo en células replicativas: germinales, madres y cancerosas.



Acortamiento de telómeros

- Largo de los telómeros se considera un rasgo altamente heredable, por mecanismos genéticos y epigenéticos.
- El largo de los telómeros de ovocitos maduros esta predominantemente determinado por el largo de los telómeros maternos.
- Más cortos que los de células somáticas, en parte por bajos niveles de actividad de las telomerasas en los ovocitos.
- Mujeres con telómeros más cortos en sus ovocitos → abortos recurrentes

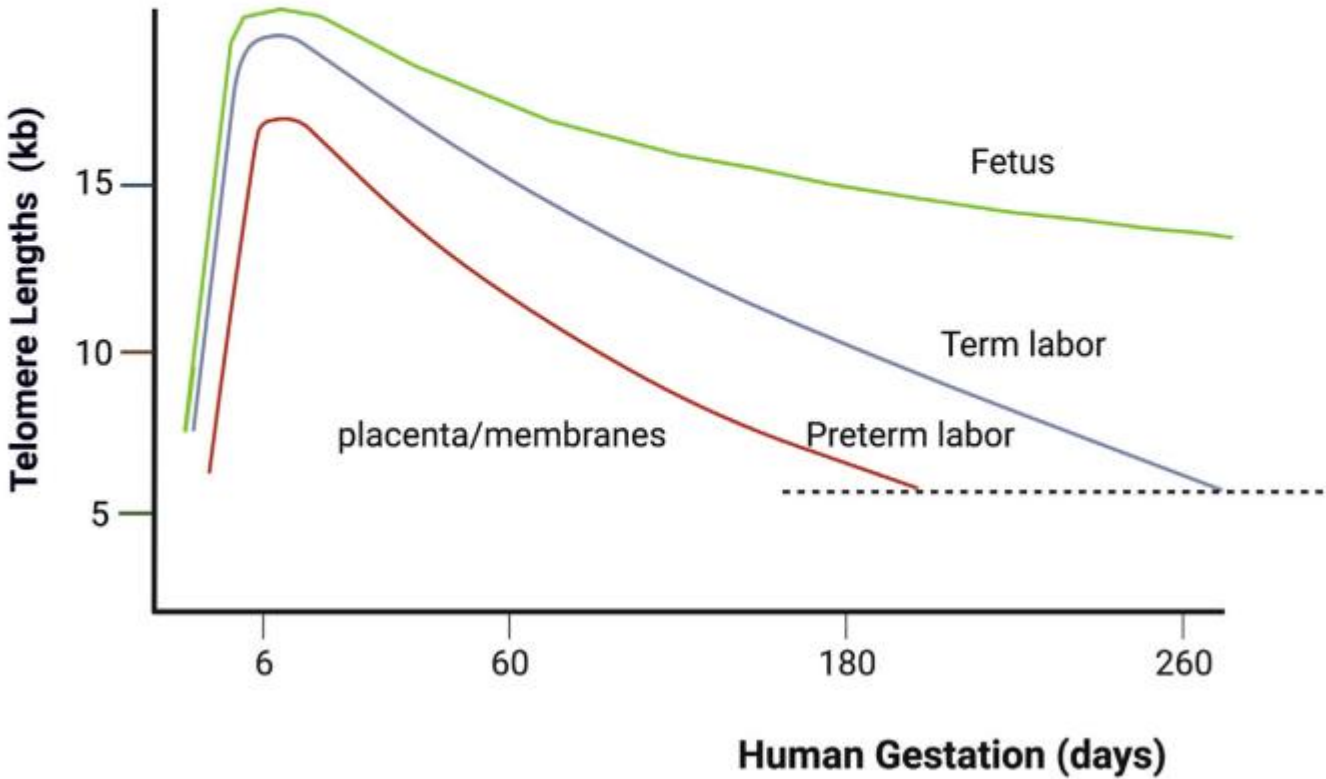
PP y heredabilidad- transmisión femenina



- Mayores tasas de PP en menores de 20 años y mayores de 40 años
- RR de madres nacidas prematuras de tener un PP es de 1.54-1.84. No así para los padres.
- Hermanas (una nacida de término y la otra pretérmino) tienen el mismo riesgo aumentado de tener un PP.

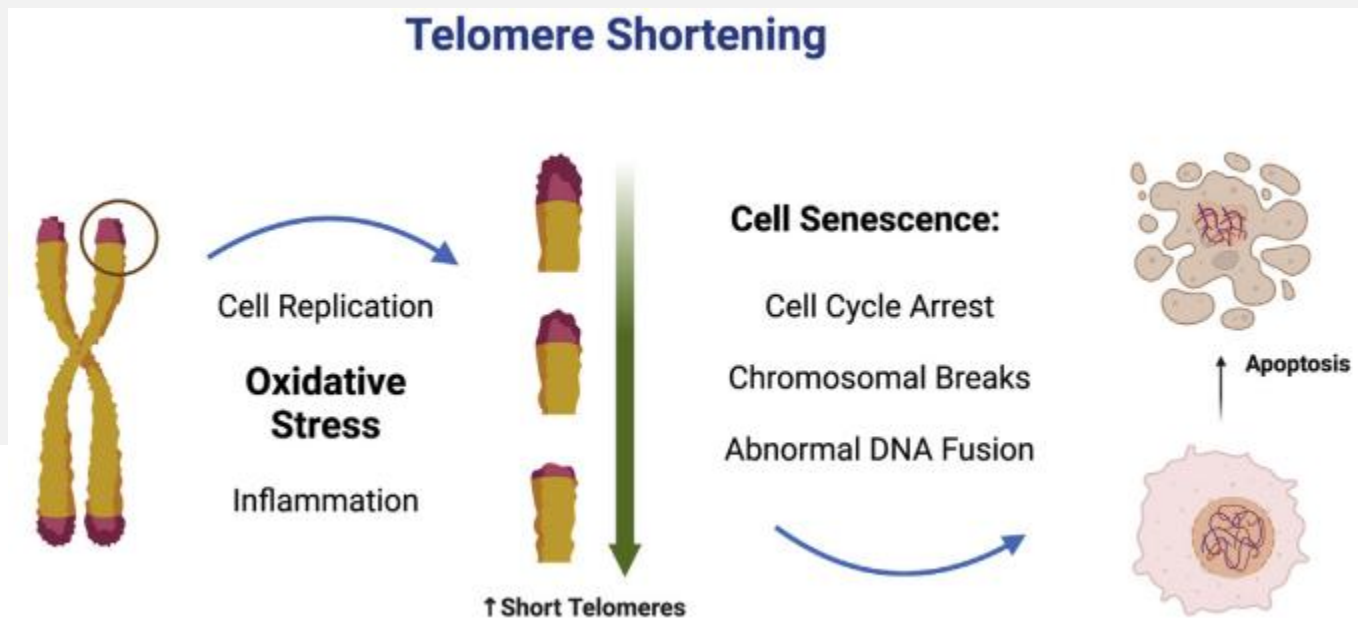
FIGURE 3
Diagram with a graph modeling the changes in telomere lengths in the fetus and gestational tissues

Telomeres during Pregnancy



Telómeros y estrés oxidativo

- Exposición al cigarro → Cadmio → Estrés oxidativo → acortamiento de telómeros acelerado → Parto prematuro
- Demostrado en ratas y humanos
- Mujeres con exposición de cadmio x3 veces más PP



Telómeros y antioxidantes



- Antioxidantes tales como: Vitamina E, vitamina C e incluso N-acetilcisteína han demostrado en diversos estudios disminuir el riesgo de parto prematuro.
- Usándose peri-concepcional
- 5 días post-fertilización: blastocisto es donde ocurre la mayor vulnerabilidad de los telómeros



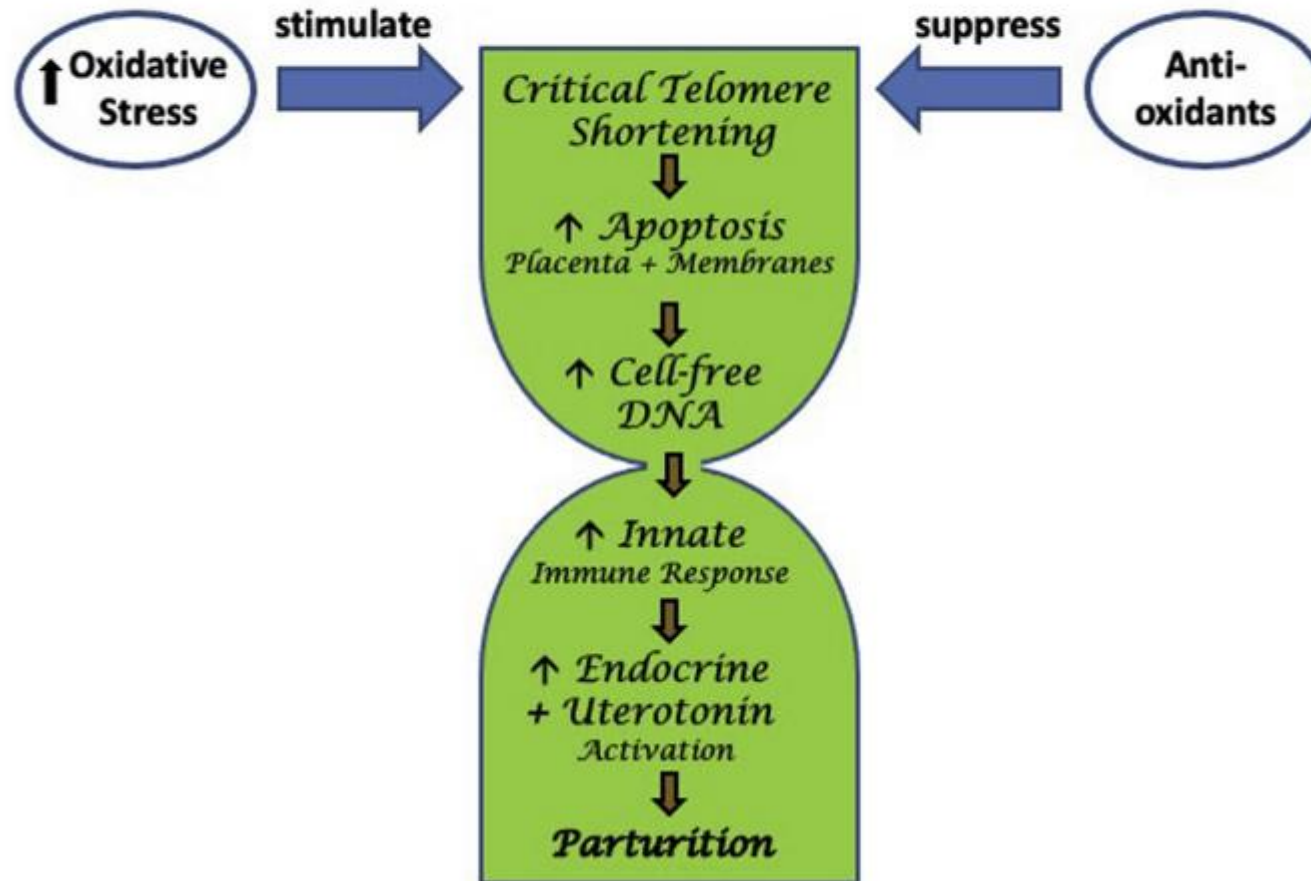
Telómeros, apoptosis, parto



- Estrés oxidativo → acortamiento de telómeros → apoptosis → liberación de ADN libre de células [cffDNA]
- cffDNA aumentado 10-40 veces al final de la gestación
- cffDNA de membranas fetales → activación inmune de macrófagos activación de toll-like receptor 9 (TLR-9)
- Liberación de citocinas proinflamatorias → uterotónicas → trabajo de parto

FIGURE 5

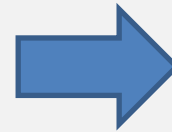
Diagram demonstrating a telomere-based gestational clock and its modulation by oxidative stress



Estrés oxidativo → acortamiento de telómeros acelerado → cascada de señales para parto prematuro

Factores de riesgo de PP

- Estrés psicológico
- Nivel socio económico bajo
- Vecindario de mala calidad
- Tabaquismo
- Nivel educacional bajo
- Raza africana y americana



Mayor estrés oxidativo



Menor actividad telomerasa



Mayor acortamiento de telómeros

Telómeros y diferencia racial



- Mujeres afroamericanas tienen **2-3 veces** más PP que caucásicas.
- Mujeres afroamericanas con partos a término tienen fetos con telómeros significativamente más cortos que caucásicas. (OR, 0,0186; $p < 0,0001$)

Telómeros y diferencia racial



- Mujeres afroamericanas migrantes que viven en USA tienen menor tasa de PP.
- Sin embargo, mujeres afroamericanas con nivel educacional alto tienen más PP comparado con caucásicas mismo nivel educacional.

Preterm Birth Racial Disparities

