

Congreso internacional 2014

XV Congreso internacional de la sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires. SOGBA

XXVI Jornadas internacionales de la sociedad de Obstetricia y Ginecología de Mar del Plata. SOGMDP



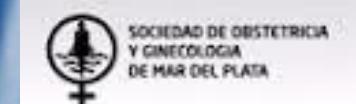
CENTRO DE EDUCACIÓN MÉDICA
E INVESTIGACIONES CLÍNICAS
"NORBERTO QUIRNO"
CLINICUM
CLINICUM CLINICUM CLINICUM



"Presente y futuro de las investigaciones en la etiología del parto prematuro"



Dr. Enrique Gadow



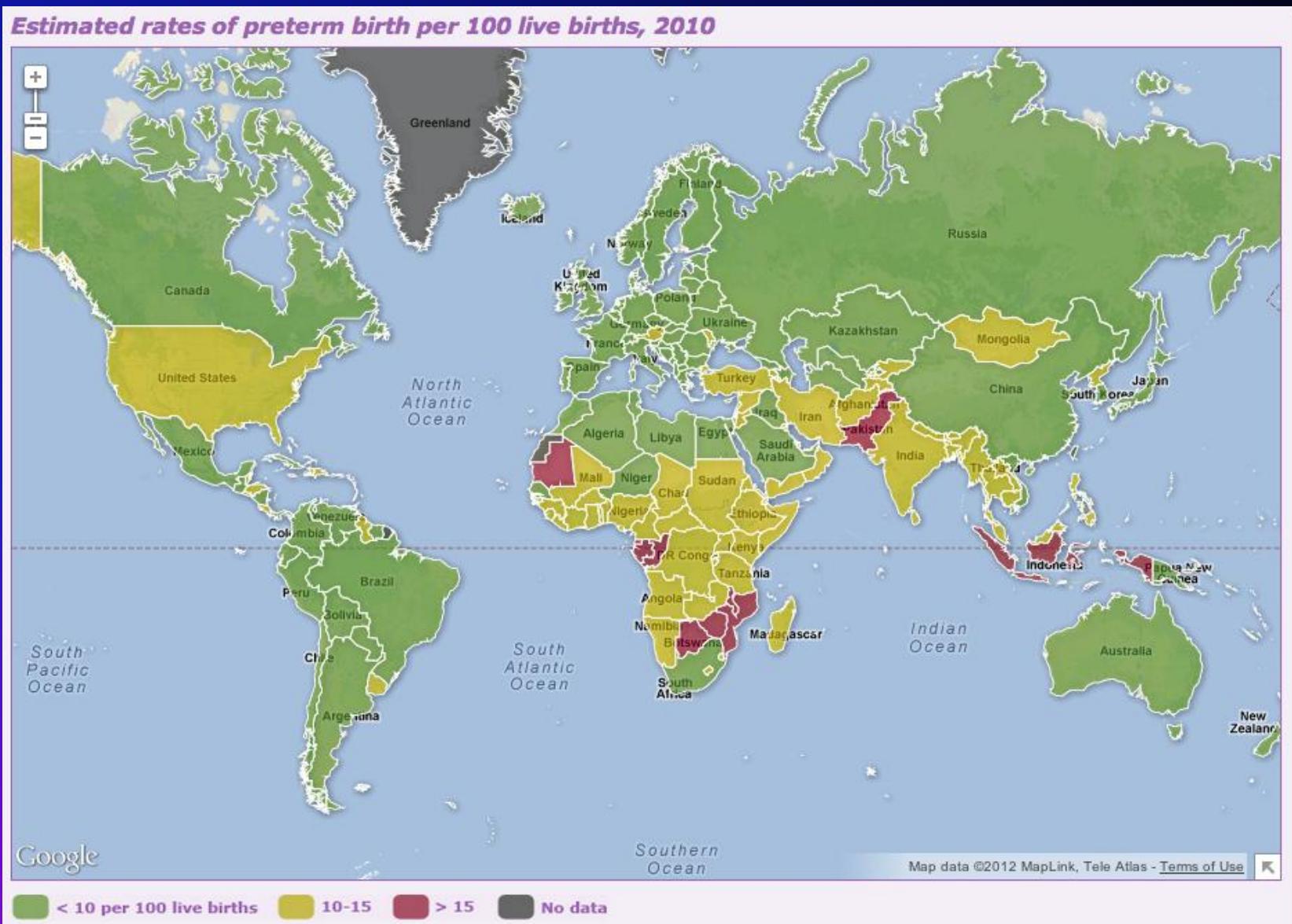
Generalidades

- Problemas e impacto del parto prematuro
- Enfoque etiológico
- Genes y medio ambiente
 - Diseño del estudio
 - Trabajo futuro
- Complicaciones de nacimientos prematuros
- Trabajo en Argentina
- Futuros Rumbos

Risk factors for preterm birth

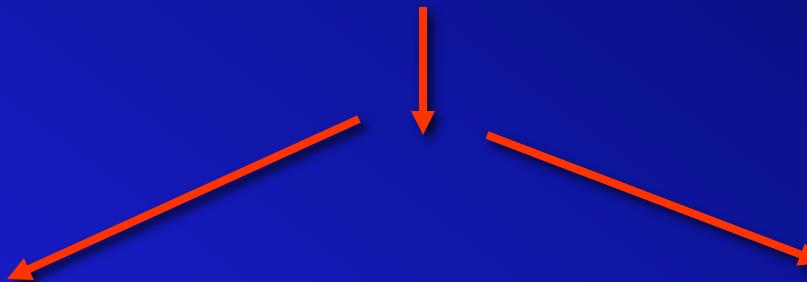
- **Multiple gestation/ polyhydramnios**
- **Bleeding in the second trimester**
- **History of preterm birth**
- **Infections, such as bacterial vaginosis and bacteriuria**
- **Race/Low BMI**
- **Uterine factor**
- **Assisted fertilization technique**
- **Cigarette smoking**
- **Maternal disease (DTS/HTN)**
- **Periodontal disease**
- **Maternal stress**
-

Nacimientos Prematuros x 100 nac vivos



Recién nacidos vivos por año en el mundo
133.144.457 *

Prematuros
13.300.000
con malformaciones congénitas
4.400.000



Países subdesarrollados

Países desarrollados

Alta mortalidad

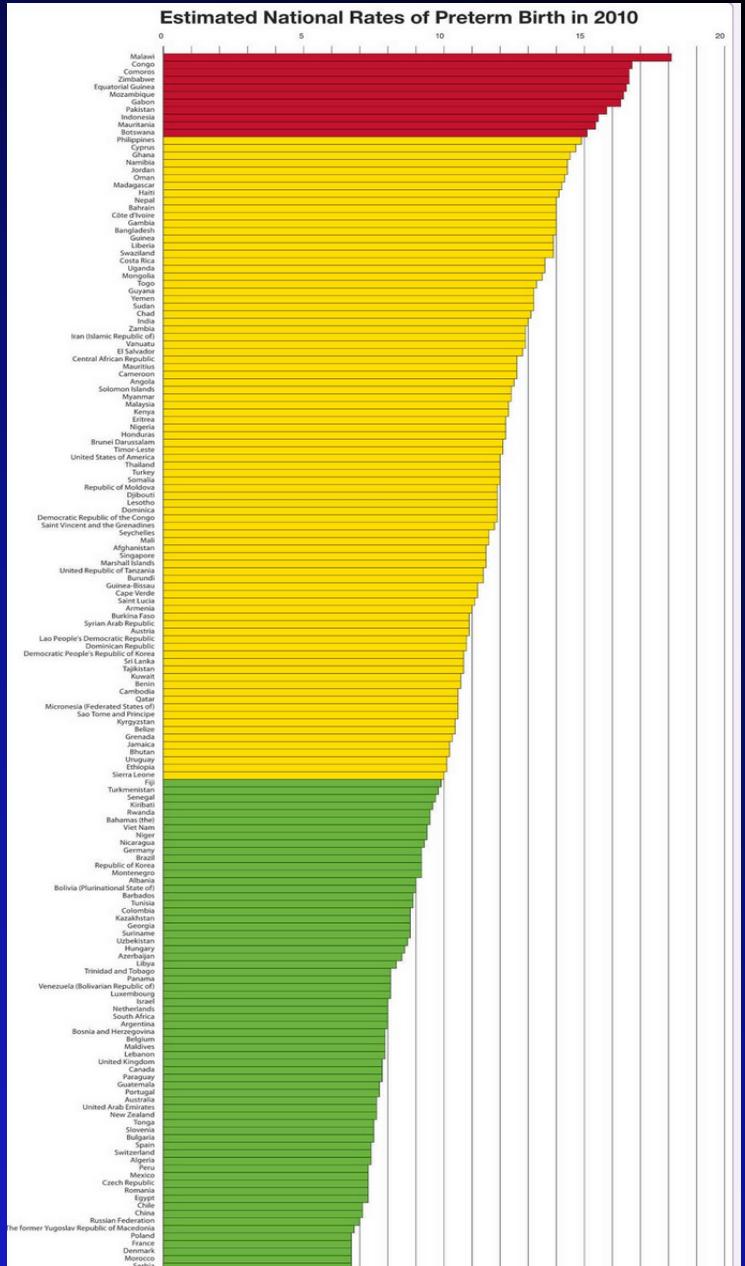
Alta morbilidad

Tasas de Nacimientos Prematuros por país

USA

Argentina

Dinamarca



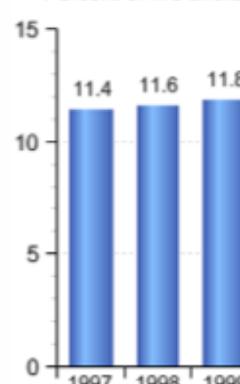
Prematurez

- Nacimiento antes de las 37 semanas de edad gestacional
- Altamente heterogéneo
- Frecuencia en aumento 1995-2007
- Clasificado por tipo de parto
- ~ 30% Parto inducido
- ~70% Parto espontáneo
 - Trabajo de parto prematuro
 - RPM
- Impacto de Prematuro Precoz vs Tardío
- Alto componente genético
- Complicaciones (HIV, BDP, ECN, ROP, DAP etc) también son de ayuda para el conocimiento
- Ambiente crítico Y modificable a corto tiempo
 - (Tabaco, Nutrición, Infección, Geografía, Clase social, Drogas, Raza, Stress)

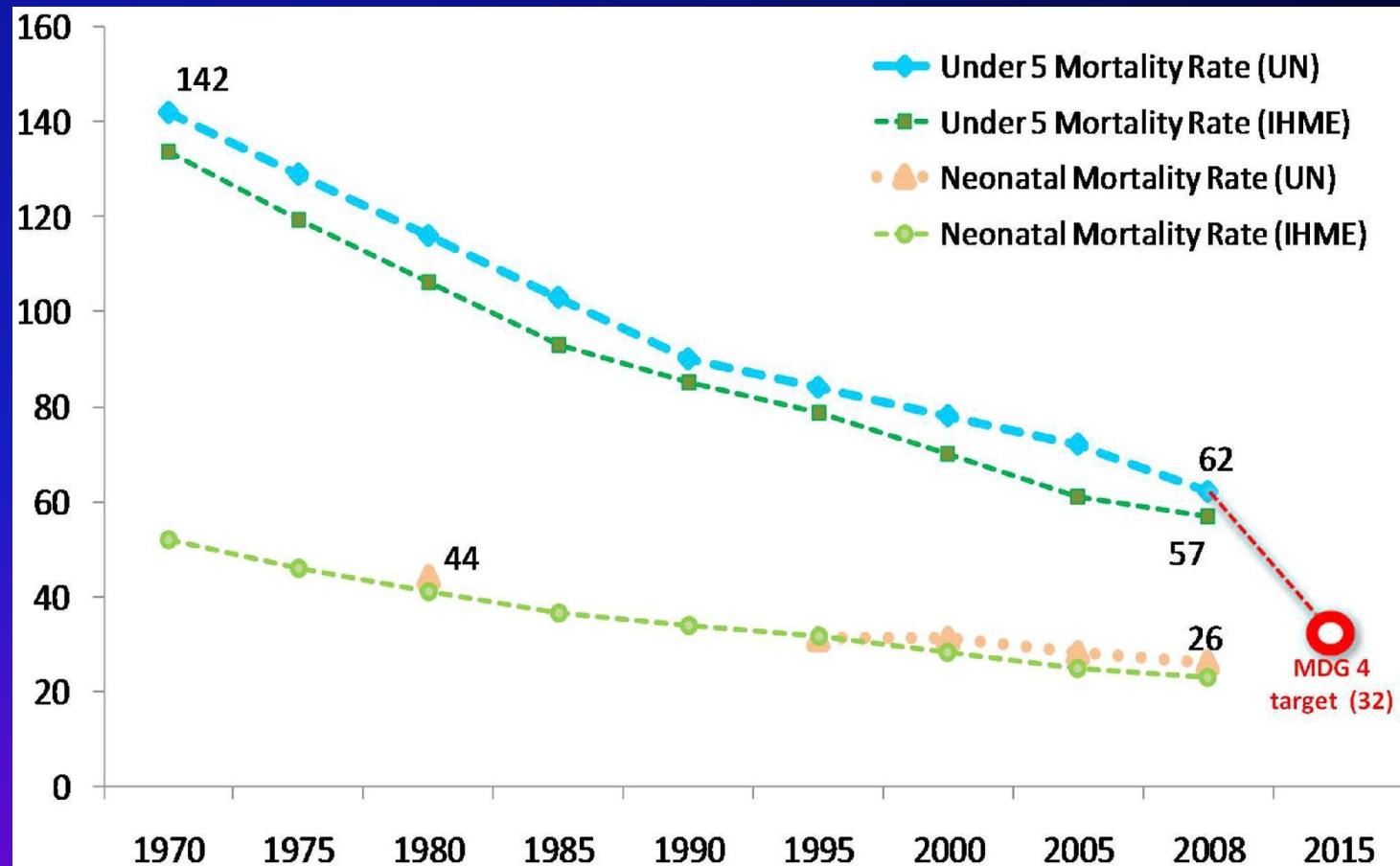
Preterm birth

US, 1997-2007

Percent of live births



Objetivos para el Milenio (Naciones Unidas)

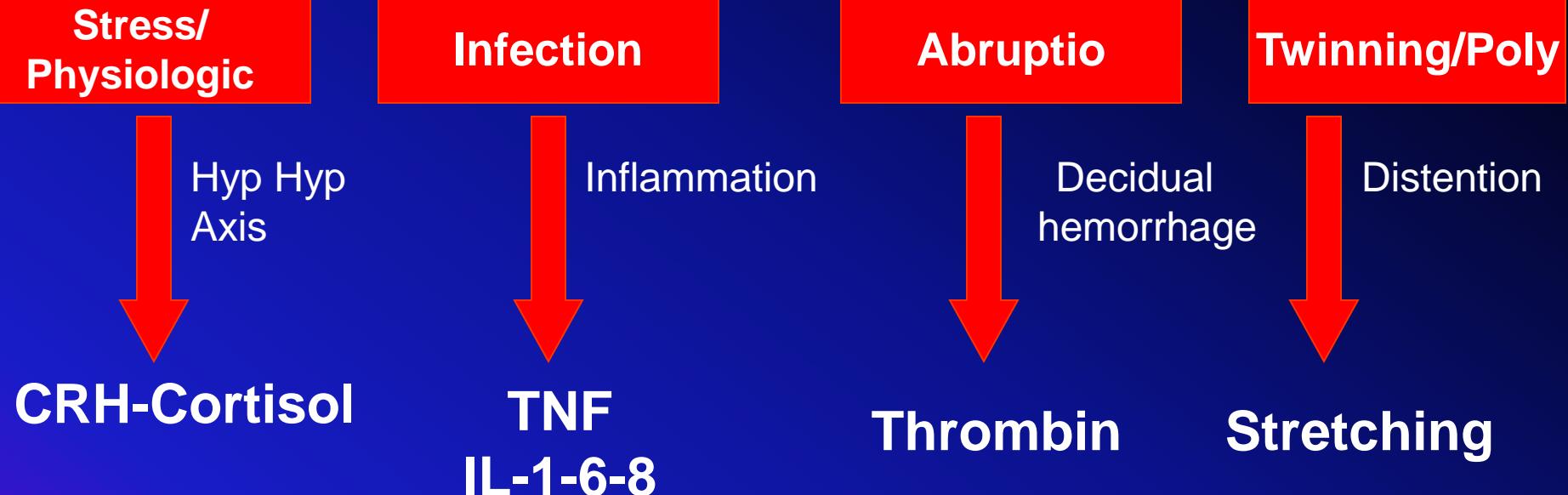


Lawn et al, Seminars in Perinatology 34:371-386, 2010

Diagnóstico / Tratamiento Actual

- Longitud cervical para predicción
- Parto prematuro previo
- Prevención con progesterona
- Tocolíticos cuando comienza el trabajo de parto
- Corticoides antenatales para prevenir SDR
- Surfactante, ventilación, otros

Preterm birth pathways



Amnion

COX

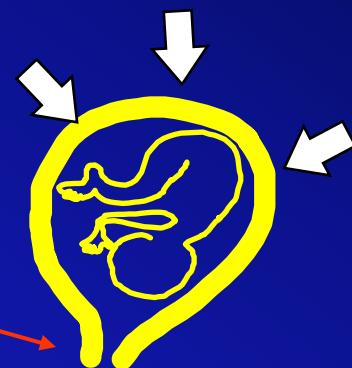
AA

PGDH

Inactive

PGs

Proteases



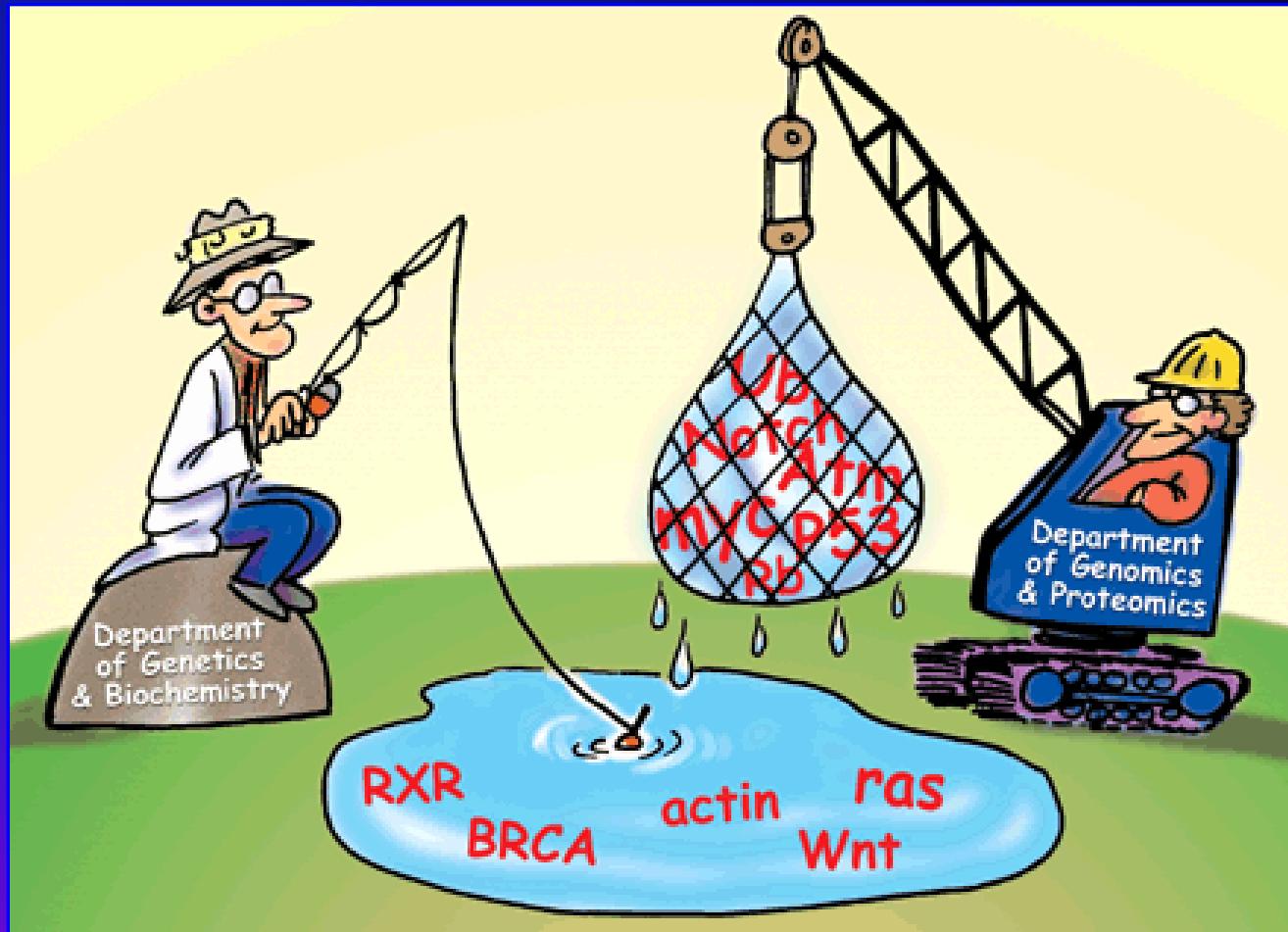
Latest approach to Etiology 1.

- Prostaglandins play a pivotal role in stimulating labor.
- Cyclooxygenase (COX) regulates the first committed step in prostaglandin synthesis.
- COX activity is contributed by two separated isozymes, COX-1 and COX-2.
- COX-2 is increased in amnion from women undergoing normal term or idiopathic preterm labor

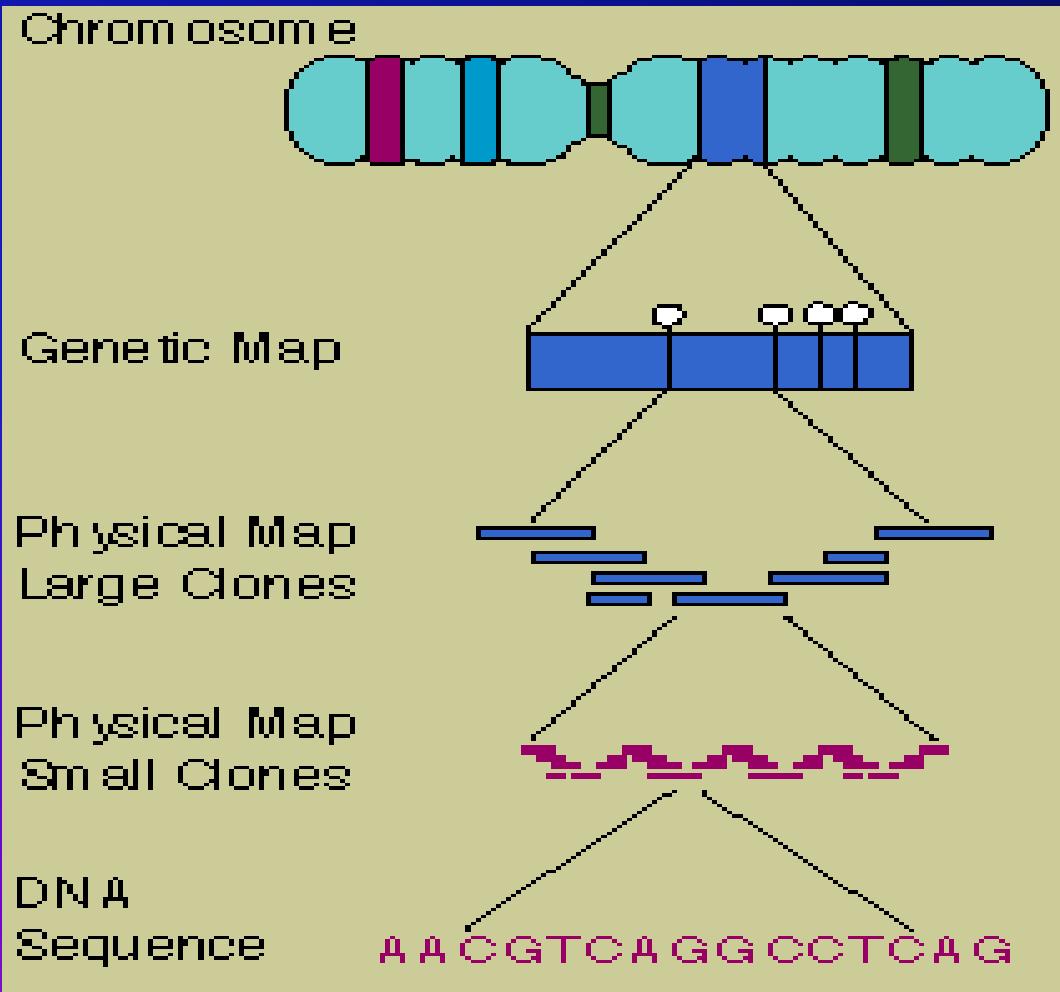
Latest approach to Etiology 2.

- Mechanically or chemically induced cell stretching *in vitro* enhances COX-2 expression and activity in:
 - Amnion
 - WISH amnion cell line
- Myometrial stretching is associated with enhanced expression of contractile proteins.

El enfoque Tradicional vs el enfoque Genómico



Progreso en Genética



1950s (Síndrome Down)

1970s (Screening Neonatal)

1990s (Fibrosis Quística)

2000s (Secuenciación ADN)

Identification of Maternal and Genetic Factors in Preterm Birth

Preliminary Data

“Family studies and heritability should focus on a well defined group of cases in order to be the target for molecular epidemiological studies and possible preventive actions”

**ECLAMC, CEMIC,
UNIVERSITY OF IOWA**

Candidate genes: Search strategy

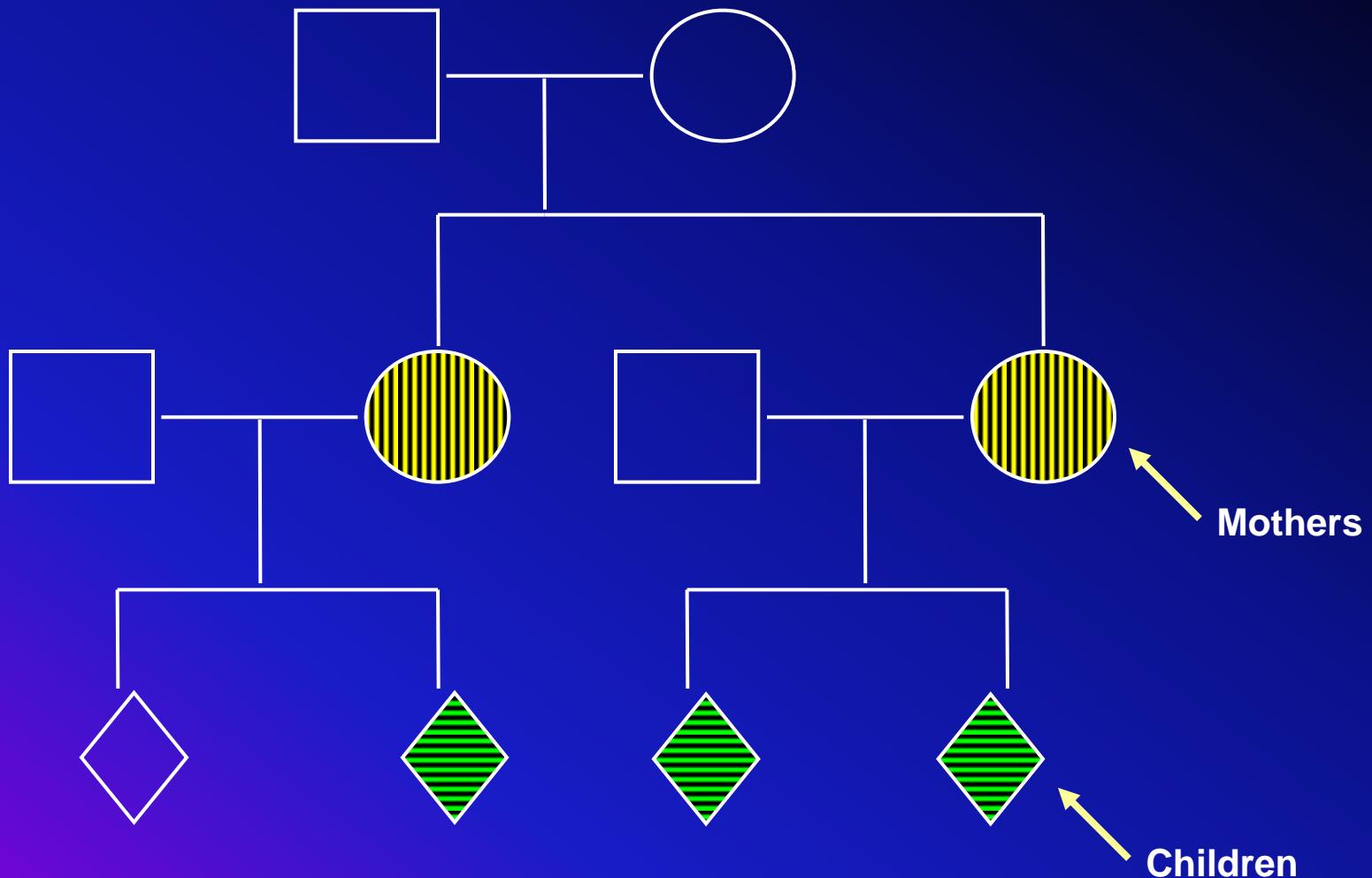
- Linkage analysis
- Family association analysis:
Transmission Disequilibrium Test (TDT)
- “Admixture” approach

Potential candidate genes

AG	GF/CY	RC/SC	CP/NUT	DP
HLA-A	TNFA	ADRB1	MTHFR	CYP1A1
HLA-B	IL8	ADRB2	Factor V	NAT1
HLA-G	IL1R2	Oxytocin	Thrombin	NAT2
CARD15	IL2	PGE1	Factor II	OPRM1
ADAMT	IL6	PGE2	LDLR	GSTT1
	MMP1		APOE	COX1
	MMP9		RARA	COX2
	TNFB		CETP	NOS2

AG: antigens and immunologic factors; GF/CY: growth factors and cytokines; CS/REC: cell signaling and receptors; CP/NUT: nutritional and clotting paths; DP: detoxification and prostaglandin paths.

Family collection strategy expanded to include three generations



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 12, 2003

VOL. 348 NO. 24

Prevention of Recurrent Preterm Delivery by 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate

Paul J. Meis, M.D., Mark Klebanoff, M.D., Elizabeth Thom, Ph.D., Mitchell P. Dombrowski, M.D., Baha Sibai, M.D.,
Atef H. Moawad, M.D., Catherine Y. Spong, M.D., John C. Hauth, M.D., Menachem Miodovnik, M.D.,
Michael W. Varner, M.D., Kenneth J. Leveno, M.D., Steve N. Caritis, M.D., Jay D. Iams, M.D., Ronald J. Wapner, M.D.,
Deborah Conway, M.D., Mary J. O'Sullivan, M.D., Marshall Carpenter, M.D., Brian Mercer, M.D.,
Susan M. Ramin, M.D., John M. Thorp, M.D., and Alan M. Peaceman, M.D.,
for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network*

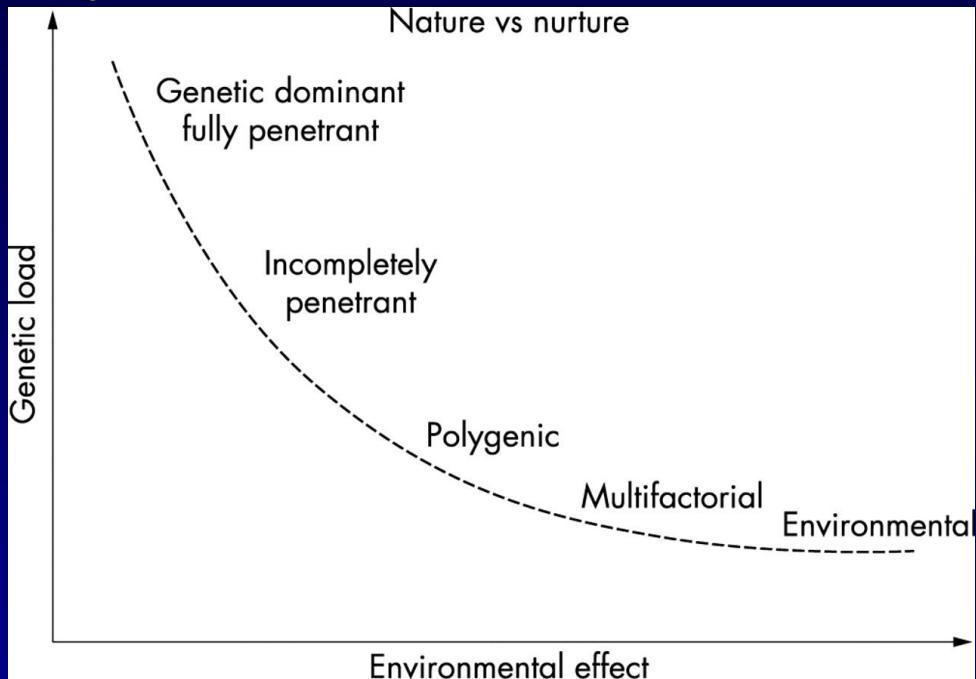
Estrategia de estudio de genes candidatos

F. Poletta

Enfermedades Comunes y Complejas

Nacimientos prematuros

- Asma
- Autismo
- Obesidad
- Nacimiento Prematuro
- Fisura labio/palatina
- Actualmente estudiadas con nuevas tecnologías
- Estudio de asociación en todo el genoma (GWA) halla asociaciones comunes con SNPs (polimorfismos de nucléotido simple)
- Secuenciación de todo el genoma detecta variantes raras
- Futuro en epigenética, microbioma, etc.



¿Qué entendemos por gen candidato?

Un **gen candidato** es aquel del cuál se “sospecha” que puede estar **relacionado con una enfermedad o condición particular.**

Evidencias pueden surgir:

- 1) Asociación entre la patología y el locus
- 2) Plausibilidad biológica de la proteína codificada por dicho gen

Estrategia de búsqueda

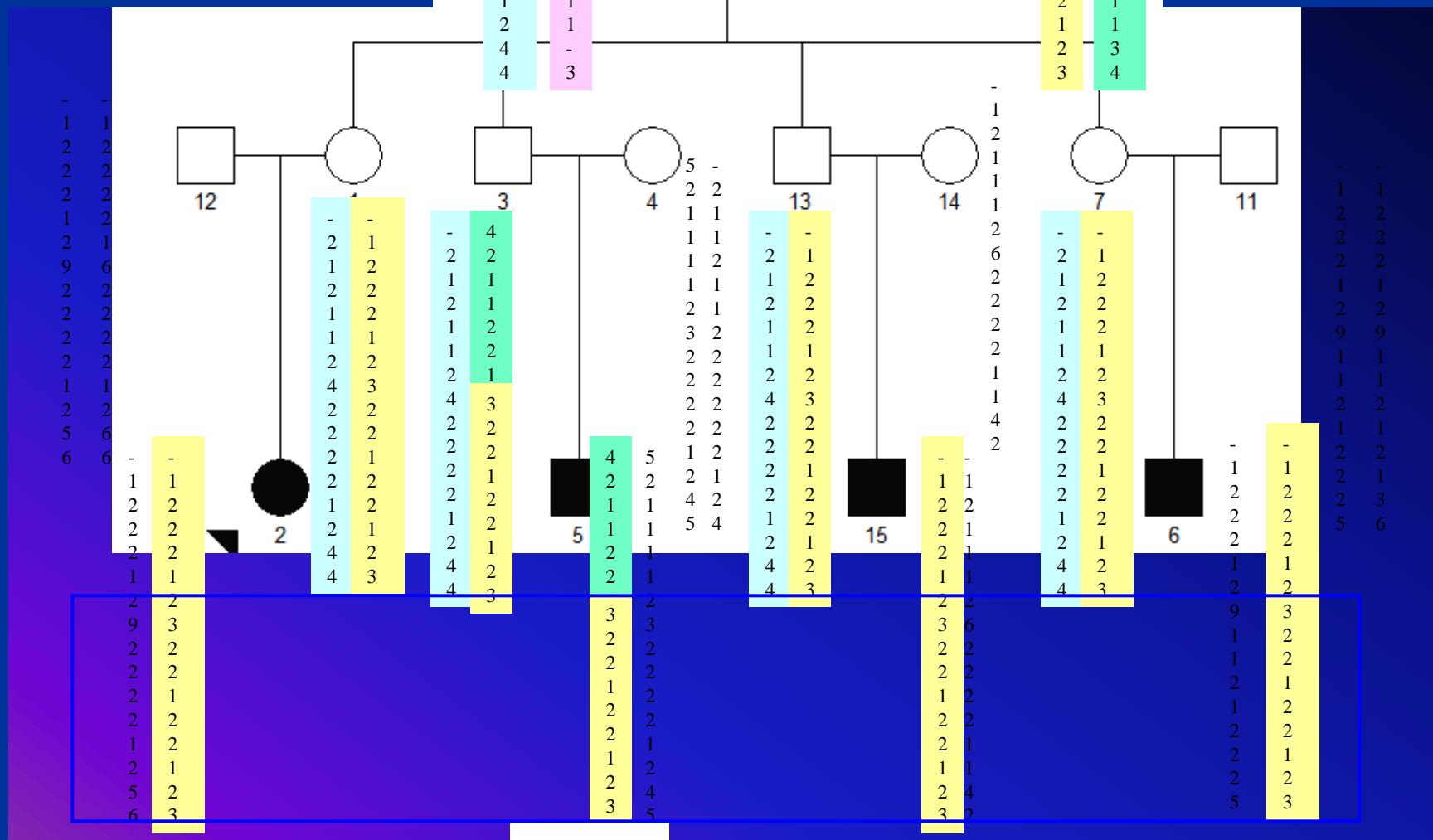
- Análisis de ligamiento
- Análisis de asociación
- Admixture approach

Análisis de ligamiento

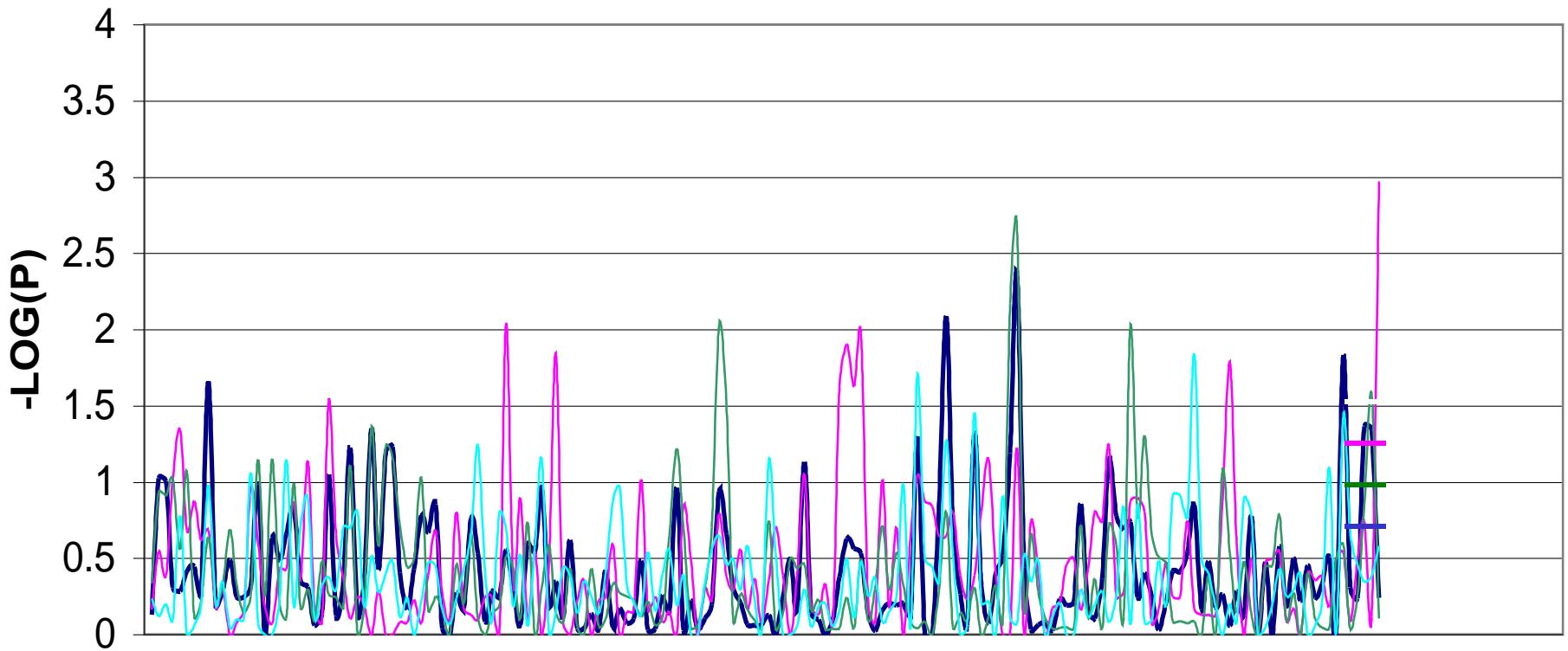
- Localizar loci de susceptibilidad a enfermedad mediante el estudio del patrón de transmisión (cosegregación) de la enfermedad con marcadores genéticos en familias (pedigríes)
- Puede detectar efectos a distancias largas 0-20 Mb
- Su mayor potencial es para genes raros con efectos importantes
- Permite hacer búsquedas en todo el genoma

Análisis de Ligamiento

Precisión 10 cM
(10^7 bases) en enfermedades complejas.



Desequilibrio de ligamiento



Análisis de Asociación

- Identificar alelos asociados con la enfermedad. Está basado en las diferencias de frecuencia alélicas entre casos y controles
- Usualmente se emplea para rastrear marcadores a distancias cortas del locus causal <100kb
- De momento su uso está restringido a genes/regiones candidatas (identificadas por ligamiento)
 - Ligamiento genera asociación
 - Asociación no implica ligamiento

Puede haber otras causas:
- Población estratificada

Admixture approach

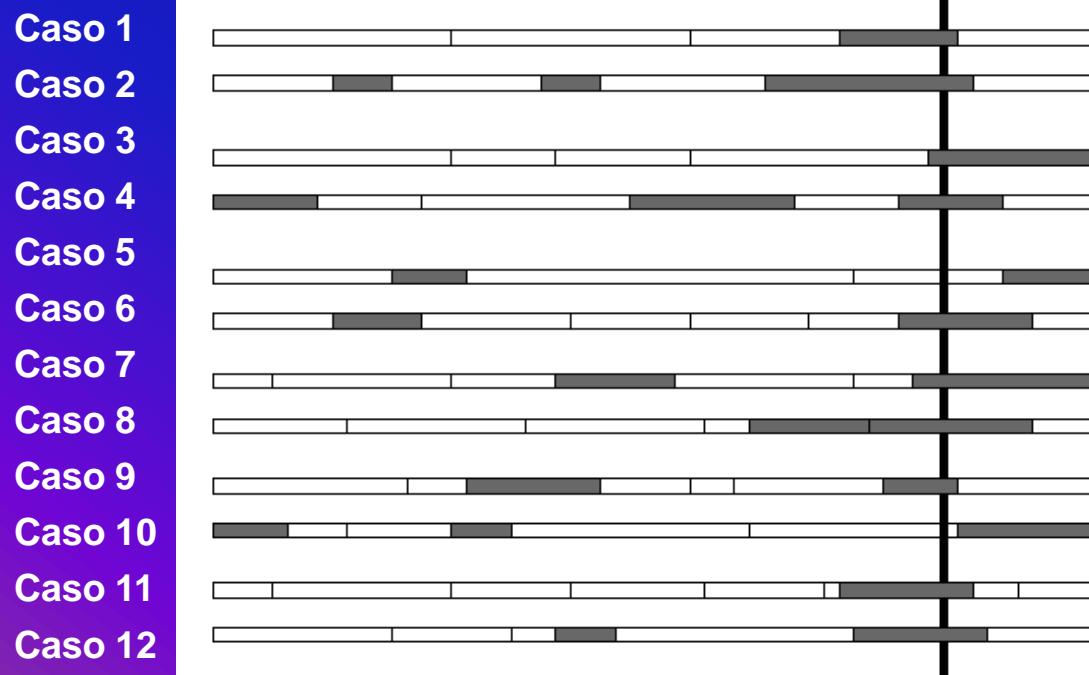
Población 1: Alta Freq. Prematurez

Población 2: Baja Freq. Prematurez

Oportunidad:

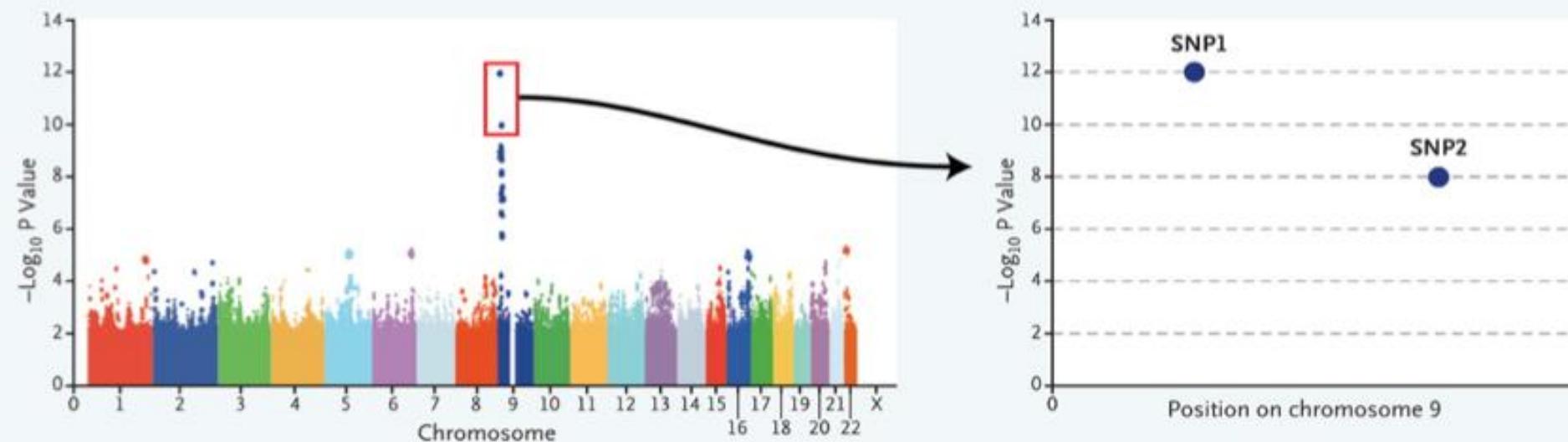
Poblaciones en Latinoamérica presentan gran diversidad en % Mezcla Étnica

Cromosoma



Cromosomas con estructura “en mosaico” en una población con mezcla étnica. Las partes blancas / sombreadas, indican segmentos cromosómicos derivados de diferentes “poblaciones ancestrales”.

Estudio de asociación en todo el genoma GWAS



Encuentra variantes comunes de SNP asociadas con enfermedades
Debe tener múltiples comparaciones
Requiere replicación y biología
Es la puerta de entrada a la medicina personalizada

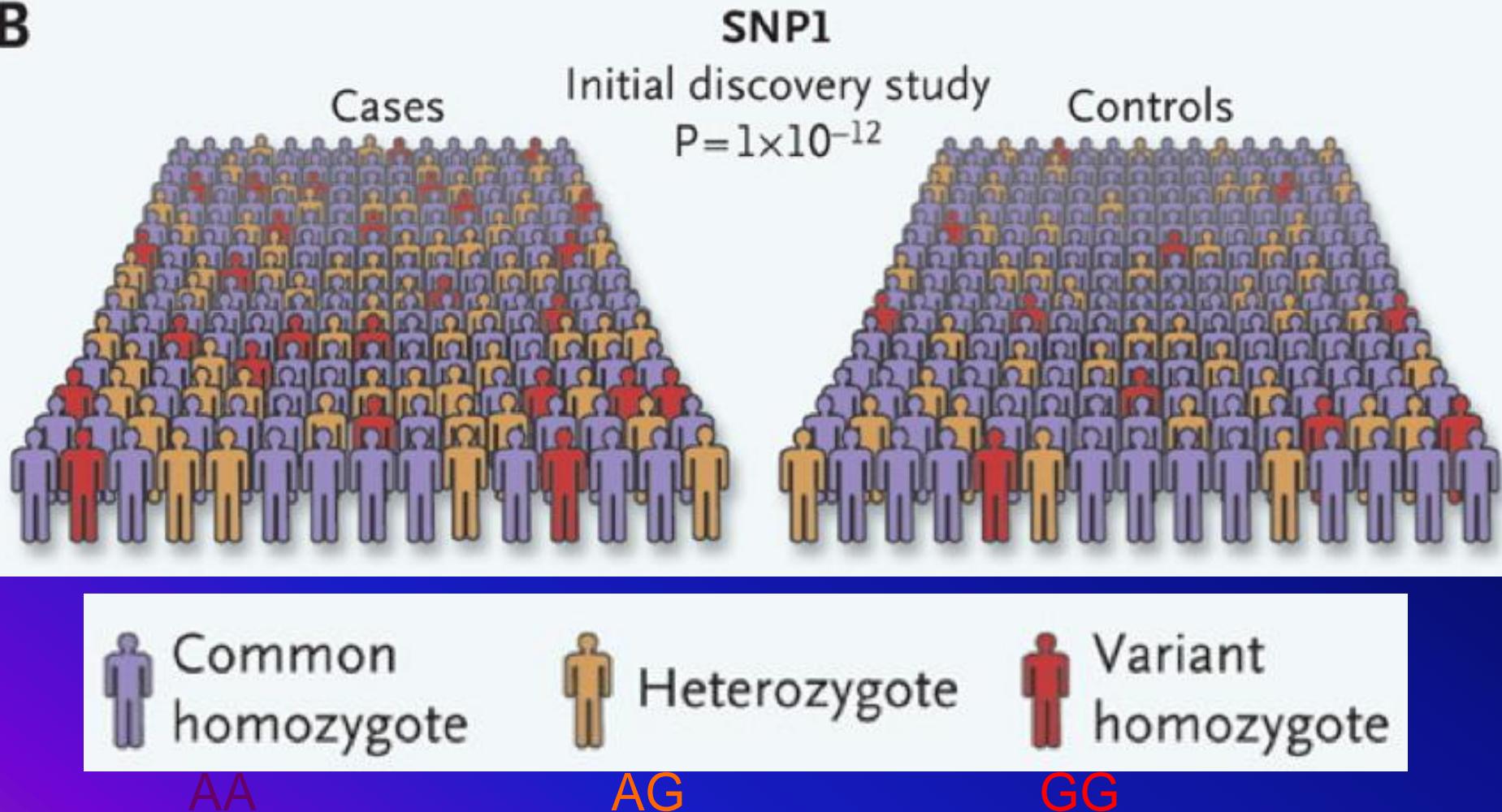
Manolio TA. N Engl J Med 2010;363:166-176.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Cómo funciona GWAS

B



Trabajos Preliminares Prematurez y sus Complicaciones

- Estudio de Cohorte Nacional Danés (1500 pares caso/madre y 1000 pares controles – Melbye et al)
- Iowa/Argentina recolección en pacientes de < 34 semanas (~ 2000 casos)
- Red Neonatal ~ 1000 casos de < 1000gramos (Cotten, Bell)
- Resultados de gen candidato para Ductus Persistente
- Gran candidato para valorar pacientes con abordaje farmacológico vs. quirúrgico
- Estudios metabólicos para evaluar causas y predicciones

Estudios Metabólicos - Metabolómica

- Capacidad de estudiar 1000s metabolitos en muestras de suero
- Bajos niveles de colesterol asociados a nacimiento prematuro
- Evaluado en 2 grupos de 10 a 33 y de 10 a 40 semanas
- Método Predictivo
- Un estudio ciego en 40 casos/40 controles predijo 36/40 partos prematuros
- Expandir el estudio a 500 embarazadas de entre 24 y 40 semanas

Rumbos Futuros

- Estudios metabólicos de principios del embarazo
- Conectar con el medio ambiente
- Estudios con métodos predictivos usando progesterona?
- Secuenciación de ADN

O Ministério da Saúde adverte:
EM GESTANTES, FUMAR PROVOCA
PARTOS PREMATUROS E O
NASCIMENTO DE CRIANÇAS COM
PESO ABAIXO DO NORMAL.



Disque Pare de Fumar
0800 703 7033

Resumen

- Combinación entre epidemiología, clínica, análisis metabólico y molecular
- Realización de estudios de cohorte basados en poblaciones
- Abordajes complementarios utilizando diferentes poblaciones (consanguinidad) y tecnologías (secuenciación)
- Futuro tratamiento personalizado para cada recién nacido/madre basado en perfil genético y ambiental para adecuar la terapia, no sólo hacia la enfermedad sino para ese bebé específico con esa enfermedad específica.
- Recordar la imagen de la gran actual necesidad inmediata
Remember the big, immediate now needs, picture

Publicaciones

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gadow+E

NCBI Resources How To Sign in to NCBI

PubMed Gadow E RSS Save search Advanced Search Help

Show additional filters Article types Review More ... Text availability Abstract available Free full text available Full text available Publication dates 5 years 10 years Custom range... Species Humans Other Animals Clear all Show additional filters

Display Settings: Summary, 20 per page, Sorted by Recently Added Send to: Filters: Manage Filters

Results: 1 to 20 of 37 << First < Prev Page 1 of 2 Next > Last >>

[Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: a candidate gene association study.](#)
1. Kim J, Stirling KJ, Cooper ME, Ascoli M, Momany AM, McDonald EL, Ryckman KK, Rhea L, Schaa KL, Cosentino V, **Gadow E**, Saleme C, Shi M, Hallman M, Plunkett J, Teramo KA, Muglia LJ, Feenstra B, Geller F, Boyd HA, Melbye M, Marazita ML, Dagle JM, Murray JC. *BMC Med Genet*. 2013 Jul 26;14:77. doi: 10.1186/1471-2350-14-77.
PMID: 23889750 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)
[Related citations](#)

[Genome-wide analysis of DNA methylation in human amnion.](#)
2. Kim J, Pitlick MM, Christine PJ, Schaefer AR, Saleme C, Comas B, Cosentino V, **Gadow E**, Murray JC. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:678156. doi: 10.1155/2013/678156. Epub 2013 Feb 19.
PMID: 23533356 [PubMed - indexed for MEDLINE] [Free PMC Article](#)
[Related citations](#)

[Environmental risk factors and perinatal outcomes in preterm newborns, according to family recurrence of prematurity.](#)
3. Krupitzki HB, Gadow EC, Gili JA, Comas B, Cosentino VR, Saleme C, Murray JC, Lopez Camelo JS. *Am J Perinatol*. 2013 Jun;30(6):451-61. doi: 10.1055/s-0032-1326990. Epub 2012 Nov 6.
PMID: 23132119 [PubMed - indexed for MEDLINE]
[Related citations](#)

[Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population.](#)
4. Mann PC, Cooper ME, Ryckman KK, Comas B, Gili J, Crumley S, Bream EN, Byers HM, Piester T, Schaefer A, Christine PJ, Lawrence A, Schaa KL, Kelsey KJ, Berends SK, Momany AM, **Gadow E**, Cosentino V, Castilla EE, López Camelo J, Saleme C, Day LJ, England SK, Marazita ML, Dagle JM, Murray JC

New feature Try the new Display Settings option - Sort by Relevance

4 free full-text articles in PubMed Central

Sequence variants in oxytocin pathway genes and preterm birth: a cai [BMC Med Genet. 2013]
Genome-wide analysis of DNA methylation in human amnion. [ScientificWorldJournal. 2013]
Polymorphisms in the fetal progesterone receptor and a calcium-activated potassium channel isoform are associated with preterm birth in an Argentinian population. [J Perinatol. 2013]

See all (4)...

Find related data Database: Select Find items

Search details Gadow E [Author]

Search See more...

A polymorphism in a possible regulatory region of PGR associated with risk of spontaneous preterm labor with intact membranes (PTB-I)

Gimenez LG^{1,2}, Poletta FA^{1,2,6}, Momany AM⁴, Gili JA^{1,2}, Pawluk M^{1,2}, Comas B^{1,2}, Cosentino V², Saleme C³, Krupitzki H¹, Gadow E¹, Murray JC⁴, Lopez Camelo JS^{1,2,6}.

1 Dirección de Investigación, CEMIC (Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas), Buenos Aires, Argentina
2 ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) at CEMIC, Buenos Aires, Argentina

3 Maternidad Nuestra Señora de la Merced, Tucumán, Argentina

4 Department of Pediatrics, University of Iowa, Iowa

6 INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional), Rio de Janeiro, Brazil

Objective

The aim of this work was to investigate the association between a single nucleotide polymorphism (SNP) located in a possible regulatory region of *PGR* (rs1942836) and two different clinical subtypes of preterm birth: spontaneous (PTB-I) and premature rupture of membrane (PTB-PROM)

Congreso Europeo de Genética Humana. 2014.

Materials&Methods.

- Samples from Nuestra Señora de la Merced Maternity Hospital in Tucumán, Argentina.
- The sample included 412 triads (proband, mother, father)
- Of these triads, 200 had probands from PTB-I and 212 had probands from PTB-PROM.
- Genotyping was performed using Applied Biosystems Taqman probes and the Fluidigm genotyping platform.
- Both maternal and fetal genetic effects were analyzed using a log-linear method for analysis of case-parent–triad data (Weinberg et al. 1998).

Results

We found a significant association between rs1942836 (maternal effect) and PTB-I (OR: 2.01; IC 95%: 1.12-3.61; p= 0.01), but not between this SNP and PTB-PROM (OR: 1.05; IC 95%: 0.57-1.93; p= 0.85).

Conclusions

These results would suggest a specific association between the PGR gene (maternal effect) and PTB-I, but not with PTB-PROM. These findings may have implications in understanding the pathophysiology of clinical subtypes of preterm birth and the potential therapeutic role of progesterone in prevention of PTB-I.

Association of candidate gene single nucleotide polymorphisms with the clinical subtypes of preterm birth (PTB)

Gimenez LG, Momany AM, Gili JA, Poletta FA, Busch T, Comas B, Cosentino V, Saleme C, Krupitzki H, Castilla E, Gadow E, Murray JC, Lopez Camelo JS

Objectives

The aim of this work was to investigate the association between 24 single nucleotide polymorphism (SNPs) and the different clinical subtypes of preterm birth: spontaneous (PTB-I), premature rupture of membrane (PTB-PROM) and medically indicated (PTB-M)

Material & Methods

- Nuestra Señora de la Merced Maternity Hospital in Tucumán, Argentina.
- The sample included 674 triads (proband, mother, father)
- Of these triads, 233 had probands from PTB-I, 241 had probands from PTB-PROM and 200 had probands from PTB-M.
- We studied 24 SNPs in 18 candidate genes.
- Genotyping was performed using Applied Biosystems Taqman probes and the Fluidigm genotyping platform.
- SNPs were chosen based on previous reports of significant association with preterm birth.
- Data were analyzed using the Transmission Disequilibrium Test (TDT) (Spielman et al. 1993).
- The p values (<0.05) were uncorrected for multiple comparisons.

Preliminary results

We found a significant association ($P<0.05$) between a SNP in *COL4A3* (rs10178458), a SNP in *PON1* (rs2272365), and a SNP in *CRHR1* (rs4458044) with PTB-I. A SNP in *F3* (rs610277) showed significant association ($P<0.05$) with PTB-PROM and PTB-M. A SNP in *KCNN3* (rs883319) showed significant association ($P<0.05$) with PTB-M.

Conclusions

This study suggests different genetic influences between the different clinical subtypes. These findings may have implications in understanding the pathophysiology of clinical subtypes of preterm birth.

Acknowledgments

Drs Saleme,
Cosentino, Gadow

Staff Gladys Leguizamón,
Mercedes López, Silvina
Argañaraz

Gladys Galván, Azucena
Singh

Kelli Ryckman, John Dagle, Mads
Melbye, Kaare Christensen

Susan Berends, Paul Mann, Elise
Bream, Nancy Weathers, Allison
Momany, Paul Christine, Lindsey
Knake, Tamara Busch, Lindsey
Rhea etc!



Eduardo Castilla

Belén Comas

Viviana Cosentino

Andrea Gadow

Juan Gili

Lucas Giménez

Hugo Krupitzki

Gustavo Leguizamón

Jorge López Cameló

Lucas Otaño

Florencia Petracchi

Fernando Poletta

Laura Kopcow

University of Iowa

Jeff Murray

Adela Mansilla

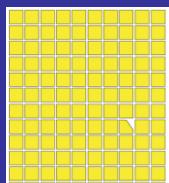
Susan Berends

John Dagle

Paula Echavarría

Valeria Melia

Ana Turrín



ECLAMC

www.cemic.edu.ar

investigacion@cemic.edu.ar

