

Conferencias

ROLE OF hCG IN PREGNANCY IMPLANTATION: APPLICATION TO TERM AND FAILING PREGNANCIES

DR. LAURENCE COLE

There are 2 key variants of hCG, regular hCG (molecular weight 36,000), and hyperglycosylated hCG (hCG-H) with larger sugar side chains (molecular weight 40,000). hCG-H is produced by cytotrophoblast cells and regular hCG by differentiated syncytiotrophoblast cells. The 2 hCG variants work together in the human hemochorial implantation process, hCG-H promotes initially invasion into the decidua to fully imbed the blastocyst. Over the 10 weeks that follow hCG-H imbeds the placenta to 1/3rd the width of the myometrium. During the same time, regular hCG promotes angiogenesis of the uterine spiral arteries. Together these systems generate the human hemochorial placentation system. Multiple authors suggest that 2/3rd of pregnancy failure are due to inappropriate early pregnancy implantation.

We followed daily hCG levels in 62 women who achieved pregnancy, 42 had term pregnancies, 10 had early pregnancy losses or failures at 4-6 weeks and 10 had miscarriages or failures in the first and second trimester of pregnancy. Forty two of 42 pregnancy going to term had >50% hCG-H (of total hCG) in their circulation on the day of implantation. In contrast, 2/3rd of women having failures had <50%, or a significant deficiency in hCG-H at the time of implantation. We infer that 2/3rd of pregnancy failures are due to insufficient hCG-H at implantation leading to ineffective implantation. This study and other studies by different authors show that hCG-H is the most effective marker of failing pregnancy and ectopic pregnancy at the time of implantation (absolute marker) and in the weeks that follow.

ASPECTOS CLINICOS Y EVOLUTIVOS DEL PCO DURANTE LA INFANCIA Y LA PUBERTAD

TERESA SIR PETERMANN.

Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo.

Departamento de Medicina occidente Facultad de Medicina universidad de Chile

El PCO es una disfunción endocrina-metabólica compleja de alta prevalencia en cuya etiopatogenia el ambiente intrauterino jugaría un papel relevante. Nuestro interés ha sido evaluar el posible efecto a largo plazo del ambiente prenatal para poder establecer medidas preventivas y terapéuticas. Con este objetivo estamos evaluando la función reproductiva y la homeostasis glucídica de hijos/as nacidos de madres con PCO en distintas etapas del desarrollo sexual, para lo cual se realiza un test de análogo de GnRH (luprón), se determinan marcadores específicos de la función Sertoli/granulosa (concentración de inhibina B y hormona anti-Mülleriana (AMH)) y se efectúa una prueba de tolerancia a la glucosa oral. Desde el punto de vista reproductivo, hemos podido establecer que tanto las hijas como los hijos nacidos de madres con PCO presentan elevadas concentraciones de AMH durante el período prepuberal (infancia temprana y niñez), lo que sugiere una alteración del desarrollo folicular en las niñas y de la función Sertoli en los niños. Debido a que las células de la granulosa y de Sertoli tienen un origen embriológico común, se podría especular que factores genéticos y/o ambientales afectarían una línea celular específica durante el desarrollo prenatal. Otra observación interesante que hemos podido establecer, es que las alteraciones metabólicas preceden al hiperandrogenismo en las hijas de madres con PCO y que los rasgos bioquímicos del PCO debutan en etapa Tanner IV del desarrollo puberal con aumento de la testosterona y una hiperrespuesta de LH al luprón. Desde el punto de vista metabólico, los hijos

de madres con PCO presentan sobrepeso desde la infancia y desarrollan insulinoresistencia a medida que se hacen más adultos. Estos datos, en conjunto, sugieren que los hijos/as de madres con PCO constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar alteraciones metabólicas y reproductivas a lo largo de la vida. FONDECYT 1030487, 1050915, 1071007.

INDUCCION DE OVULACION EN LA MUJER RESISTENTE AL CLOMIFENO. ¿QUE HACEMOS?

DR. ALEJANDRO MANZUR

Jefe Unidad de Reproducción Humana, Pontificia Universidad Católica de Chile

El citrato de clomifeno es el inductor de ovulación más antiguo y más utilizado en medicina reproductiva. Se trata de un modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM) que ofrece las ventajas de un fármaco oral, de fácil administración, bajo costo, buena tolerancia y eficiencia aceptable. Esto último, naturalmente, cuando es prescrito al grupo de pacientes adecuado y bajo correcta supervisión médica.

Existen 3 tipos de pacientes anovulatorias: El grupo I o central, donde la falla es hipotalámica-hipofisiaria y se presentan con un hipogonadismo hipogonadotrópico. En ellas, sólo el uso de gonadotropinas exógenas o bomba de secreción pulsátil de GnRH podrán inducir desarrollo folicular y ovulación. El grupo III, caracterizado por un hipogonadismo hipergonadotrópico, no responderá a ningún inductor de ovulación porque la falla es a nivel ovárico, ya sea por agotamiento folicular (menopausia fisiológica o prematura) o por déficit de receptores gonadotrópicos en ovario. Es el grupo II, definido como una disfunción del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal, el más frecuente de las anovulaciones en edad reproductiva y se caracteriza por presentar niveles circulantes normales de esteroides sexuales y gonadotrofinas (normogonadismo normogonadotrópico). Es en este grupo donde tienen indicación los SERM como el citrato de clomifeno.

El mejor ejemplo de pacientes anovulatorias del grupo II lo constituyen las portadoras de anovulación crónica por síndrome de ovario poliquístico. En ellas el citrato de clomifeno sigue siendo la droga de primera línea, obteniéndose tasas de ovulación que fluctúan entre 60 y 90%, sin embargo, las tasas de embarazo rara vez superan el 40%. Esto último se explica en gran medida por los efectos anti estrogénicos que ejerce el fármaco a nivel de moco cervical y endometrio. Por ello, debemos distinguir dos condiciones de falla al clomifeno: aquellas pacientes que no ovulan pese a utilizar dosis máximas (100 a 150 mg/día por 5 días) y aquellas que logran ovular pero no se embarazan.

Cuando existe falta de respuesta pese al uso de dosis máximas de clomifeno, es conveniente solicitar niveles plasmáticos de estradiol para descartar un hipogonadismo, en cuyo caso, sólo las gonadotropinas exógenas estarían indicadas. Si existe obesidad y sobretudo una asociación con insulino resistencia, debe agregarse metformina, dieta y ejercicios, idealmente por un período de dos a tres meses previo a intentar inducir ovulación. Muchas veces, la ovulación ocurrirá en forma espontánea cuando la paciente logre bajar aproximadamente un 10% de su peso corporal. La combinación de clomifeno más gonadotropinas es un paso intermedio y de menor riesgo de hiperestimulación y embarazo múltiple que las gonadotropinas puras. En ambas situaciones, se requiere una estricta supervisión médica para maximizar la eficiencia de las drogas y minimizar los efectos adversos ya mencionados. El uso de inhibidores de aromatasa como el letrozol, es otra alternativa viable para este grupo de pacientes, reportándose tasas similares de ovulación y discretamente superiores de embarazo en comparación con clomifeno puro. Esto podría explicarse en parte por la ausencia de efectos anti estrogénicos a nivel cervical y endometrial.

En aquellas pacientes que ovulan con clomifeno pero no se embarazan, es conveniente buscar dirigidamente los efectos anti estrogénicos en cérvix y endometrio. De estar ambos presentes (moco hipoestrogénico y endometrio < 7 mm en día ovulatorio), es recomendable cambiar a otro SERM sin tales efectos, como el tamoxifeno, o utilizar un inhibidor de la aromatasa. Las gonadotropinas también están indicadas, pero su mayor costo, potencia y eventuales efectos adversos las sitúan como drogas de segunda línea. Finalmente, para aque-

llas mujeres con moco hipoestrogénico y adecuado grosor endometrial, la inseminación intrauterina homóloga por hasta 3 ciclos con clomifeno sigue siendo una alternativa válida y de costo beneficio razonable.

Sumando ambas situaciones de falla al clomifeno, llegamos a un grupo numeroso de pacientes, sin embargo, el pronóstico general sigue siendo alentador al contar con drogas de segunda y tercera línea de mayor potencia. El mensaje más importante, sin embargo, es aceptar que el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente y no a modo de recetas de cocina.

MICROARRAYS E IMPLANTACION

DR. SEBASTIAN MIRKIN

El endometrio es un tejido que sufre importantes cambios morfológicos a lo largo del ciclo menstrual. Con el uso de tecnología genómica es posible caracterizar, de acuerdo a su perfil trascricional, los diferentes cambios que sufre el endometrio a lo largo del ciclo menstrual. Grupos específicos de genes se correlacionan con las diferentes fases del endometrio.

En respuesta a factores endócrinos y parácrinos, el endometrio se hace receptivo permitiendo la implantación embrionaria. Importantes esfuerzos fueron destinados a caracterizar la ventana de implantación (VI). En la era pre-genómica algunas moléculas fueron asociadas con la apertura, mantención o cierre de la VI. Es más realista entender el desarrollo de la VI como un complejo proceso en que cientos de genes son sobre y sub-expresados en el endometrio. Los ADN chips nos permitieron caracterizar esta VI.

El efecto de la estimulación ovárica sobre la implantación embrionaria es controversial. Estudios genómicos y proteómicos en biopsias endometriales en pacientes estimuladas con diferentes protocolos de estimulación ovárica fueron comparados con ciclos no estimulados durante la VI. Si bien se encontraron diferencias importantes, existe una gran disparidad en los resultados presentados por diferentes grupos de investigadores.

Fueron realizados estudios de microarray en donadoras de ovocitos estimuladas con gonadotropinas y GnRH agonistas o GnRH antagonistas. Los diferentes protocolos de estimulación ovárica fueron caracterizados por grupos de genes. Estudios proteómicos confirmaron los resultados obtenidos y ampliaron nuestro entendimiento del efecto de la estimulación ovárica en el endometrio.

Uno de los principales inconvenientes de los estudios de microarray utilizando biopsias endometriales, es la heterogeneidad celular de las muestras. La microdissección utilizando láser, es una novedosa técnica que permite evaluar los diversos tipos celulares presentes en el endometrio.

En conclusión, en la era post-genómica la tecnología OMICA y la bioinformática nos permiten caracterizar las diferentes fases endometriales de acuerdo a su perfil trascricional y proteico.

Referencias:

- 1) **Mirkin S et al.** In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod* 2005;20:2104–17.
- 2) **Mirkin S et al.** Gene expression profiles and structural/functional features of the peri-implantation endometrium in natural and gonadotropin-stimulated cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5742–52.
- 3) **Mirkin S et al.** Genomic and proteomic analyses of the endometrium during the window of implantation following laser capture microdissection: comparison of natural and controlled ovarian hyperstimulation (COH) cycles. *Fertil Steril* 2004;82(Suppl 2): S48–9.
- 4) **Oehninger S.** Revealing the enigmas of implantation: what is the true impact of ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril* 2008;89:27-30.

NEW METHODS TO SELECT THE IDEAL OOCYTE

P. PATRIZIO, M.D. AND D. WELLS, PH.D.

Yale University Fertility Center, New Haven, CT-USA

Microarray technology has revolutionized the analysis of gene expression, permitting the expression of virtually every gene in the genome to be evaluated in a single experiment. As almost all cellular processes display some degree of regulation at the transcriptional level, fluctuations in gene activity are usually indicative of an alteration in the utilization of a particular cellular pathway. To gain insights into pathways active in human oocytes, we catalogued genes expressed at germinal vesicle (GV) or metaphase II (MII) stage and compared gene profiles between oocytes matured *in vivo* (*in vivo*-MII) and *in vitro* (IVM-MII). Additionally, we compared gene expression in oocytes aneuploid as revealed by polar body analysis. This approach has provided a detailed picture of the pattern of gene expression in single oocytes and even in cumulus cells (~30,000 distinct transcripts assessed per sample).

Thus far, these analyses have revealed over 6,000 genes that are consistently expressed in human oocytes. Importantly, differences in gene expression have been noted that distinguish the various classes of oocyte, immature versus mature, matured *in vivo* or *in vitro* and aneuploid versus normal. In particular, IVM-MII compared to *in vivo*-MII oocytes, have significant differences in the expression of genes related to cellular storage and homeostasis. Aneuploid oocytes displayed altered activity of several genes involved in cell cycle checkpoints and microtubule dynamics that may be of relevance to chromosome malsegregation during meiosis. These new methods of analysis will be able to provide new targets for viability assessment and interventions (e.g. media supplementation) during infertility treatment.

EMBRYO AND OOCYTE WASTAGE DURING ASSISTED REPRODUCTION: WHAT METHOD CAN IDENTIFY THE BEST OOCYTE?

PASQUALE PATRIZIO, M.D., MBE

Yale University Fertility Center, New Haven CT-USA

With the current practice of transferring an average of 3 embryos during IVF cycles, only a small fraction (about 15%) of the embryos result in a live birth. One of reasons for the enormous biological wastage is the high number of embryos that after pre-implantation genetic screening (PGS) are found to have chromosome imbalance. Recently, we also analyzed the overall efficiency of ART's cycles by calculating live birth rates taking into account the total number of oocytes collected, the resulting total number of embryos transferable (both fresh or frozen) and the live birth (oocyte to baby rate) in infertile patients, in oocyte donors patients and in patients undergoing PGS.

In the latter group which included patients of advanced age, with recurrent pregnancy loss or multiple failed IVF cycles, only a small fraction of oocytes (1%) had the potential for becoming a live birth. In contrast, for non-PGS, regular IVF patients younger than 38 years, only 5% of fresh oocytes resulted in live births after their full utilization and 7% in the oocyte donor group. These data show that for each ART cycle, the overwhelming majority of the oocytes (95%) retrieved and fully utilized do not result in a birth and are thus wasted and question the need for aggressive protocols of ovarian stimulation to maximize the number of eggs/embryos available.

How to explain such a low oocyte to infant yield? It is hypothesized that with ovarian stimulation many follicles are rescued from atresia, but their oocytes may be already abnormal (genetic or chromosomal) and thus programmed to form abnormal embryos. Therefore there is an urgent need for methods aimed at identifying oocytes with the highest developmental competence. Some of these methods are: a) microarray technology to assess full oocyte gene expression; b) polar body CGH; c) cumulus cells gene expression and d) metabolomic profiles of oocytes.

PROBLEMS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF HYPERPROLACTINEMIA

PROF. DR. MARCELLO D. BRONSTEIN

Introduction

Prolactin hypersecretion out of the gestational/puerperal period is the most prevailing hypothalamic-pituitary dysfunction and its main cause are prolactin-secreting pituitary adenomas (prolactinomas). They are the most common pituitary tumors. These tumors are classified either as microadenomas (diameter <10 mm) or macroadenomas (>10 mm), and can be enclosed, expansive and/or invasive. Microprolactinomas are by far more common in women, especially microprolactinomas, whereas macroprolactinomas have roughly the same prevalence in both genders. Since hyperprolactinemia is usually associated with menstrual disturbances, anovulation, and sexual impairment in both genders, and prolactinomas present a greater incidence in the 3rd and 4th decades, these tumors are an important cause of infertility.

Diagnostic of Prolactinomas

Menstrual disturbances are common in hyperprolactinemic women, and its severity is generally related to the degree of prolactin elevation. About 20% of amenorrheic women present hyperprolactinemia, mostly due to prolactinomas. Galactorrhea is a frequent finding in women with hyperprolactinemia, but can be absent, mainly in patients with macroprolactinomas associated to severe hypogonadism, or present in normoprolactinemic women. Additionally, the mass-effect of expanding macroprolactinomas may lead to the impairment of other pituitary functions and to neurological disturbances. MRI is currently the gold standard imaging method. However, it is likely that most patients with the so-called idiopathic hyperprolactinemia harbor small microadenomas, which go undetected by MRI. On the other hand, the high resolution of MRI can incidentally depict a non-secreting microadenoma, or even a macroadenoma, which, if associated with hyperprolactinemia of a diverse etiology (i.e., drug-induced), may lead to a false diagnosis of prolactinoma. Basal serum prolactin usually ranges from 50 to 300 µg/L in the presence of microprolactinomas and from 200 to 20,000 µg/L with macroprolactinomas (normal values: 2-15 µg/L). In order to achieve a correct diagnosis of micro and macroprolactinomas, we must rule out other conditions that might be associated with hyperprolactinemia, with some of them closely mimicking prolactinomas.

Differential Diagnosis of Hyperprolactinemia

Among medications that increase serum prolactin, dopamine receptor blockers are the most potent. Drugs such as sulpiride, haloperidol, risperidone, and metoclopramide can bring serum prolactin to levels that are usually detected with prolactinomas. Serotonergic and anti-histaminergic drugs are less potent than anti-dopaminergic medications. Regarding pathological causes, hyperprolactinemia is present in about 40% of acromegalic patients. Due to the characteristic features of acromegaly, the differential diagnosis is usually not a problem. However, in patients harboring the rare acidophilic stem pituitary adenoma, acromegalic features are usually absent or minimally expressed. Hyperprolactinemia secondary to hypothalamic-pituitary disconnection can be caused by tumors, inflammatory diseases, or trauma. In these cases, prolactin rarely exceeds 150 µg/L. Among tumors, the differential diagnosis with macroprolactinomas is mainly performed with the so-called clinically nonfunctioning pituitary adenomas (pseudoprolactinomas) and, to a lesser extent, with craniopharyngeomas. The differential diagnosis between macroprolactinomas and pseudoprolactinomas is crucial regarding their primary treatment, respectively medical and surgical. Many patients with non-functioning tumors were inadequately treated with dopamine agonists, and considered as having resistant macroprolactinomas due to the absence of tumor shrinkage. Primary hypothyroidism can be associated with hyperprolactinemia. Thyrotroph hyperplasia may occur, leading to pituitary enlargement mimicking a pituitary adenoma. Both Cushing's disease and adrenal insufficiency can be associated with hyperprolactinemia, which can also be present in Nelson's syndrome. Polycystic ovary syndrome (PCOS) may also be associated with hyperprolactinemia. Menstrual disturbances are prevalent in patients with PCOS and in those with prolactinomas, and sometimes

the distinction between the two conditions may be difficult. The presence of mild hyperprolactinemia, negative pituitary imaging, high LH/FSH ratio, and clinical features suggestive of PCOS can help the differential diagnosis.

Uremia and hepatic insufficiency can be associated with hyperprolactinemia. Nipple manipulation and chest wall lesions such as herpes zoster and surgical scars may raise serum prolactin. Ectopic production of prolactin has rarely been described.

Special Problems in the Differential Diagnosis of Hyperprolactinemia/Prolactinomas:

Macroprolactinemia: Human prolactin in circulation presents as marked size heterogeneity, with three forms that are indistinguishable by routine assays. The 23 kDa (little PRL) is the most common form, but serum PRL can be elevated due to the presence of 150-170 kDa aggregates with low biological activity (big-big prolactin), leading to the so-called macroprolactinemia. The presence of macroprolactinemia should be suspected when high serum PRL levels are detected in patients without signs and symptoms related to hyperprolactinemia. Precipitation with polyethylene glycol (PEG) is an excellent screening method. The Superdex 200 column chromatography confirms the presence of big-big PRL, but for practical clinical purposes is performed only when PEG precipitation results are inconclusive. Macroprolactinemia is a common finding, occurring in 8 to 42% of all cases of hyperprolactinemia. Most patients with macroprolactinemia do not manifest clinical features. Therefore, macroprolactin screening is mandatory when clinical features and serum prolactin assay results are conflicting.

High-dose Hook Effect – Large amounts of antigen may lead to falsely low prolactin values especially in immunometric (two sites) assays – the so-called high-dose hook-effect. Therefore, patients harboring macroprolactinomas with extremely high serum prolactin levels (generally > 10,000 µg/L, depending on the assay measuring range) may present falsely lower levels, within the 30-150 µg/mL range, causing the patient to be misdiagnosed as bearing a non-functioning pituitary adenoma. In order to avoid unnecessary surgeries, prolactin assays with serum dilution or using two-steps incubation are recommended in patients with macroadenomas who may harbor a prolactinoma.

INMUNOENDOCRINOLOGIA DEL SUEÑO Y SU APLICACION EN ENDOCRINOLOGIA GINECOLOGICA Y REPRODUCTIVA

DANIEL P. CARDINALI.

Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA
www.daniel-cardinali.medem.com

Desde una perspectiva fisiológica el ritmo sueño-vigilia puede verse como la secuencia de tres estados corporales identificables por su homeostasis: vigilia, sueño lento y sueño REM. Estas tres modalidades corporales están definidas por una particular programación de las respuestas inmunoendocrinas y autonómicas y su desequilibrio conlleva importantes consecuencias, como el síndrome metabólico, diabetes, enfermedades neurovegetativas y la osteoporosis. La función más importante del sistema nervioso autónomo y endocrino es el mantenimiento de la homeostasis, definida hoy no sólo por las estrategias que permiten al organismo la respuesta apropiada ante cambios en el medio ambiente (homeostasis reactiva), sino también los mecanismos temporales, notablemente elaborados, que permiten al organismo predecir el momento más probable de aparición de los estímulos ambientales a fin de iniciar de antemano las respuestas correctivas adecuadas (homeostasis predictiva, dada por los ritmos circadianos). La base anatómica y fisiológica de estas respuestas es un programa complejo central que depende de jerarquías superiores (hipotálamo y sistema límbico), y de programas segmentarios autonómicos contenidos a niveles inferiores (tronco del encéfalo y médula espinal). La forma en que el sistema nervioso se comunica con el sistema inmune es doble: (a) a través de sistema neuroendocrino, con la secreción de hormonas hipofisarias (GH, prolactina, ACTH) y córtico-suprarrenales,

tiroideas y gonadales, y de melatonina pineal que tienen actividad moduladora de la respuesta inmune. (b) a través del sistema nervioso autónomo (SNA), tanto en su división simpática como parasimpática, que inerva a los ganglios linfáticos, timo, bazo y médula ósea. La amplitud de los ritmos circadianos de estas señales se reduce significativamente en el envejecimiento. En nuestro laboratorio hemos caracterizado dicha reducción de amplitud en diversos ritmos circadianos inmunoendocrinos. Hemos demostrado un antagonismo simpático-parasimpático en la regulación local de la respuesta inmune en el tejido linfoide. Estos fenómenos se reducen en animales envejecidos, con cambios en parte contrarrestados por la administración de melatonina. En la vigilia, el predominio simpático se exterioriza en facilitación de respuestas Th2 en desmedro de las Th1, mientras que en el sueño lento, el predominio parasimpático resulta en la situación inversa. En forma inversa, y como consecuencia de la reacción inmune, son verificables cambios de importancia en la actividad neuronal. Diversos grupos de neuronas hipotalámicas reaccionan ante las señales humorales (citoquinas) producidas por las células inmunocompetentes. Estos fenómenos se modifican también en animales envejecidos. ¿Cómo puede restablecerse el balance circadiano inmunoendocrino como consecuencia del envejecimiento? Esta situación puede corregirse por intervenciones a nivel del sistema circadiano, una de las aplicaciones mejor definidas de la melatonina. Actuando como cronobiótico, la administración diaria de 3-6 mg de melatonina entre las 2200-2300 h tiene alta probabilidad de contrarrestar de la disminución de amplitud de los ritmos circadianos verificable en los ancianos. Asimismo, un régimen higiénico adecuado que implique exposición a la luz natural en las primeras horas de la mañana combinada con ejercicio físico son medidas coadyuvantes eficaces. Observaciones recientes indican que la melatonina, además de su función restauradora del sueño en el geronte, puede ejercer un efecto citoprotector sobre la pérdida de hueso característica de esta edad. El hueso en los mamíferos se remodela continuamente a través de la resorción de hueso por los osteoclastos y la formación subsecuente de nuevo hueso por los osteoblastos. La posibilidad que la melatonina pueda actuar como un autacoide en estos fenómenos se hizo factible a partir de la demostración de la capacidad de las células de la médula ósea para sintetizar melatonina. In vitro se ha demostrado actividad directa de la melatonina en líneas celulares óseas y los primeros estudios en modelos animales de osteoporosis fueron llevados a cabo en nuestro laboratorio. Los efectos óseos de la melatonina requieren un cierto nivel de estradiol para manifestarse, en forma semejante a lo que se ha descrito para los efectos sobre el cuadro climatérico en mujeres menopáusicas.

FACTOR INMUNOLOGICO EN ABORTO RECURRENTE

DR. LEONARDO FAINBOIM

Se discutirá el papel de las células Tregulatorias y de las células NK en el embarazo y en el aborto recurrente. En relación a las células NK, se presentará datos recientes de nuestro laboratorio relacionados con el papel de los receptores para progesterona.

Durante muchos años se ha asignado a la progesterona (P4), en particular durante el embarazo, el papel de inducir la supresión de la respuesta inmune. Sin embargo, hasta la fecha no están clarificados los mecanismos por los cuales ejercería este efecto. Nuestro laboratorio ha demostrado que las células NK de sangre periférica (PBNK) expresan las dos isoformas del clásico receptor de progesterona y que la P4, por un lado, actuando sobre dicho receptor induce la apoptosis de las células NK por un mecanismo dependiente de caspasas, y por otro lado induce una significativa inhibición de su capacidad de secretar su principal citocina, el IFN- γ por un mecanismo independiente de la capacidad de inducir apoptosis. En función de la expresión de la molécula CD56, las células NK se subdividen en NK con alta expresión de esta molécula o CD56Bright y de baja expresión o CD56dim. Se ha sugerido que las CD56bright que no expresan los receptores de tipo KIR representan las precursoras de las otras subpoblaciones y que luego de su activación, junto con la expresión de los genes KIR, adquieren las características de las NK más maduras. Como es conocido que las células NK del endometrio no expresan receptores para P4, era importante establecer si las células NK presentan una expre-

sión diferencial. En efecto, se confirmó, que la expresión del receptor, como así también los efectos biológicos inducidos a través de ellos, se observan restringidos a las células NK Dim, en particular a aquellas que expresan los receptores KIR. En resumen, la expresión del receptor de progesterona afecta la secreción del IFN- γ inducida por la IL-12 solamente en las PBNK KIR+, sin afectar la alta secreción de esta citocina por parte de las CD56bright. La ausencia del receptor de P4 en estas células significa una contribución adicional de implicancia biológica y provee de un marcador fenotípico que avala el concepto, de que estas células representan los precursores que son reclutados por el endometrio, donde se convierten en las NK uterinas y que cumplen un papel central en el proceso de placentación.

THE EVOLUTION OF hCG AND HEMOCHORIAL IMPLANTATION: ORIGIN OF MOST PREGNANCY FAILURES, PREECLAMPSIA AND GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASMS IN HUMANS

DR. LAURENCE COLE

Hyperglycosylated chorionic gonadotropin (CG-H) signals placental cytotrophoblast cell growth and invasion while regular chorionic gonadotropin (CG) promotes uterine vascularization. We relate the evolution of these two CG forms to the evolution of human hemochorial implantation and the evolution of the human brain. Deep placental invasion, vascularization and hemochorial placentation, under the influence of CG and CG-H, are a critical part of the nutrition and energy generating mechanisms needed for human brain development and thus for the evolution of humans. All these systems evolved exactly in parallel. Invasive hemochorial implantation first occurred with anthropoid primates, mid-way through primate evolution. Invasive hemochorial implantation became deeper and more efficient with advanced primates, and much more deeper and more efficient with humans. With this emerged the fetoplacental nutrition system need to support the development of the human brain. Exactly in the same evolutionary time, with anthropoid primates, CG and CG-H evolved by a mutation in LH beta subunit. The first forms of CG and CG-H were very low biological activity molecules. Higher biological activity molecules evolved with more advanced primates, and the highest biological activity (metabolic clearance rate) with the evolution of humans. We consider the research showing that CG-H drives invasion at implantation and CG drives associated uterine angiogenesis. Putting these parallelisms together, it appears that the evolution of CG and CG-H and higher biological activity forms of CG and CG-H, started hemochorial implantation in primates and drove deep and deeper hemochorial implantation systems leading to that needed to support the development of the human brain.

The optimal hemochorial implantation system however, come with imperfections. Insufficient CG-H production and the resulting inappropriate implantation in the human hemochorial implantation system is associated with an unduly high incidence of pregnancy failures in humans. Low levels of CG-H and inappropriate hemochorial placentation also appear to be associated with subsequent preeclampsia uniquely in humans. Furthermore, human high biological activity CG-H is associated with invasive gestational trophoblastic disease that have only been described in humans. Limitations in human evolution are at the root of major obstetrics medical complaints in humans.

CONCEPTO CYPASS®: APLICACION DE LA FARMACOGENETICA EN LA PRACTICA CLINICA

T. Pache [*]; S. Colombo;

Gene Predictis, Granges Paccot, CH

In medicine, one size doesn't fit all. Thanks to recent progress made in the understanding of the human genome, predictive medicine makes it possible to analyse individuals' specific genetic variants and thereby draw up their genetic passport. This may offer two major dividends: better disease prevention and increased efficiency and effectiveness of medications. This latter field of action, called pharmacogenetics, helps in customizing treatment choices and dosage according to drug-metabolizing enzymes genetic pattern. The Cypass® passport, which everyone should have, contains the measurement of more than 20 genetic variants involved in drug metabolism. The Cypass® makes it possible to treat patients with the right dose of the appropriate medicine at the right time. This may secure optimal effectiveness while reducing the risk of undesirable side effects. Moreover, it may be considered as a support to evaluate one individual's capacity to eliminate toxic substances, namely free radicals. These radicals generate cellular oxidative stress, and they have been involved in carcinogenesis and in the aging process. The clinical application of pharmacogenetics which is of interest to gynaecologists in breast cancer treatment (tamoxifen use), use of anxiolytics, antidepressant, sedative, analgesic and oral anticoagulant drugs will be discussed.

DE LAS VARIABLES GENETICAS A LA PREVENCION POR UN ENVEJECIMIENTO SALUDABLE EN LA MUJER

T. Pache [*]; S. Colombo;

Gene Predictis, Granges Paccot, CH

Recent improvements in human genome analysis and understanding have highlighted the clinical impact of specific genetic variants in the personalized medicine. Gene variations are fairly common, they play a significant role in interactions between physiological functions and environmental factors. Besides, evidence that everyone is not facing the same risks towards disease has become obvious and widely communicated through media systems. Accordingly, there is an increased demand towards assessment of risk factors and application for better ageing purposes. This will be the new paradigm of medicine in the 21st century. Facing their patients' requests, gynecologists have to convey the information that knowledge of individual peculiarities may help to assess individual risk factors in dealing with disease, support prevention to favour better ageing, but they also have to make clear the many limitations of genetic testing use. How to meet such challenging changes in the medical approach and practice, not any longer confined to a traditional conception of disease management, will be discussed to the light of the establishment of a Gene Predictis® Better Ageing concept. The aim is to introduce a sound and scientifically validated tailored prevention strategy.

In a holistic view of gynecology, topics covered will include evaluation of specific risks for cardio-vascular diseases, osteoporosis, thrombosis, food intolerances, as well as the individual's capacity to cope with aging to the light of increased life expectancy and longer stay in menopause.

Forecasts of predictive medicine use in hormone treatments will be addressed.