



Parto prematuro espontáneo: avance hacia el descubrimiento de la predisposición genética

En el estudio de J. F. Strauss III, R. Romero y colaboradores se menciona que la evidencia de estudios familiares y basados en gemelos proporciona un fuerte apoyo para una contribución significativa de la genética materna y fetal al momento del parto y del parto prematuro espontáneo. Sin embargo, solo se ha conseguido un logro parcial en el descubrimiento de genes que predisponen al nacimiento prematuro, no obstante la creciente sofisticación de la tecnología genética y genómica. Por el contrario, se han identificado variantes de ADN asociadas con otros rasgos y enfermedades. Por ejemplo, hay pruebas abrumadoras que sugieren que la naturaleza y la intensidad de una respuesta inflamatoria en adultos y niños está bajo control genético. Dado que la inflamación a menudo se invoca como un factor etiológico en el parto prematuro espontáneo, la cuestión de si tiene una predisposición genética en el caso de inflamación patológica ha sido de interés para los investigadores desde hace mucho tiempo. En este artículo se revisan varios enfoques genéticos empleados para el descubrimiento de variantes genéticas del nacimiento prematuro en el contexto de la asociación a inflamación.

Los estudios de genes candidatos han buscado variantes genéticas que regulen la inflamación en la madre y el feto; sin embargo, no se han replicado algunos hallazgos prometedores. Los estudios de asociación del genoma (GWAS), un enfoque para identificar sitios cromosómicos responsables de rasgos complejos, tampoco han dado pruebas convincentes de las variantes de ADN que predisponen al nacimiento prematuro. Un GWAS reciente que incluye a un gran número de mujeres caucásicas (>40.000) reveló que los sitios cromosómicos maternos contribuyen al parto prematuro. Aunque ninguno de estos sitios genéticos estaban directamente relacionados con la inmunidad innata, los resultados fueron replicados. Otro enfoque para identificar las variantes de ADN que predisponen al parto prematuro es la secuenciación de exomas completos (WES), que examina la secuencia de ADN de las regiones codificantes de proteínas del genoma. Un estudio reciente de WES identificó mutaciones raras en la codificación de genes para proteínas implicadas en la regulación negativa (amortiguación) de la respuesta inmune innata (por ejemplo, CARD6, CARD8, NLRP10, NLRP12, NOD2, TLR10) y péptidos/proteínas antimicrobianas (por ejemplo, DEFB1, MBL2). Estos hallazgos apoyan el concepto de que el parto prematuro, al menos parcialmente, tiene una etiología inflamatoria, que puede ser inducida por patógenos (es decir, infección intra-amniótica) o "señales de peligro" (alarminas) liberadas durante el estrés celular o necrosis (es decir, inflamación intra-amniótica estéril). Estos hallazgos apoyan la noción de que el parto prematuro tiene una base poligénica que involucra mutaciones raras o variantes dañinas en múltiples genes implicados en la inmunidad innata y mecanismos de defensa del huésped contra los microbios y sus productos nocivos. Se observó una superposición entre los genes identificados por el WES y otras afecciones inflamatorias asociadas con el parto prematuro, como la enfermedad periodontal y la enfermedad inflamatoria intestinal, lo que sugiere un sustrato genético compartido para estas afecciones.

Se propone que el WES, así como la secuenciación del genoma completo, es el enfoque más prometedor para la identificación de variantes genéticas funcionalmente significativas responsables del parto prematuro espontáneo, al menos en el contexto de la inflamación patológica. La identificación de genes que contribuyen al nacimiento prematuro por WES, o secuenciación del genoma completo, promete generar biomarcadores específicos valiosos de la población para identificar el riesgo de parto prematuro espontáneo y estrategias potenciales para mitigar tal riesgo.