



EL EFECTO TERAPÉUTICO DEL ACIDO LIPOICO EN UN MODELO ANIMAL DE PREECLAMPSIA SOBREPUESTA IMPLICA UNA MODULACIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL MATERNO

Gabriela Barrientos^{1,2,3}, Moumen M. Alhasan², Yerko Zlatar¹, Graciela Giardina¹, Ana Uceda¹, Maria Alejandra Sgariglia¹, Silvia I García^{1,3}, Melanie L Conrad²

¹ Laboratorio de Medicina Experimental, Hospital Alemán, Buenos Aires - CONICET, ² Institute of Microbiology, Infectious Diseases and Immunology, Charité Universitätsmedizin Berlin, ³ Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), UBA-CONICET, [✉] gbarrientos@hospitalaleman.com

Introducción

La preeclampsia sobreimpuesta (SPE) afecta a 25-40% de los embarazos en pacientes hipertensas crónicas y se asocia con una alta morbilidad materna y neonatal. Evidencias recientes indican un papel importante de alteraciones del microbioma intestinal en la patogénesis de la hipertensión y la preeclampsia^{1,2}. En trabajos previos demostramos que la cepa Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat (SHRSP) desarrolla un síndrome SPE en la gestación caracterizado por un agravamiento del cuadro hipertensivo, disfunción placentaria y restricción del crecimiento fetal¹, que puede revertirse mediante la administración del antioxidante ácido lipoico (ALA) durante estadios tempranos. Sin embargo, las vías celulares y moleculares implicadas en el desarrollo de SPE en este modelo aún son poco conocidas.

Objetivos

- 1) Investigar cambios estructurales y funcionales en el microbioma intestinal materno asociados con el desarrollo de SPE en el modelo SHRSP
- 2) Evaluar si el efecto beneficioso del tratamiento con ALA en este modelo involucra una modulación del microbioma intestinal materno.

Métodos

Se utilizaron hembras SHRSP (modelo SPE) y Wistar Kyoto (WKY, grupo control) (10-12 semanas de edad, N = 8-10) en apareos singéneos, estableciéndose la detección del tapón de cópula como día de gestación (GD)1. El tratamiento con ALA (Biletan, Laboratorios Gador; 25 mg/kg peso corporal) fue administrado por vía i.p. durante la mañana del GD1, GD8 y GD12 (Figura 1). El GD14, se recolectaron muestras de orina de 24h y luego las hembras se colocaron individualmente en jaulas limpias y vacías para la recolección de muestras fecales frescas. La presión arterial sistólica (SBP) se determinó utilizando el método de Tail-cuff (VPR), como se describiera anteriormente¹. Los análisis del microbioma intestinal se realizaron por secuenciación de la región V4 del gen 16S rRNA utilizando el sistema Illumina (MiSeq) a partir de 27 muestras fecales (4 grupos). Las concentraciones fecales de ácidos grasos de cadena corta (SCFA) fueron determinadas por cromatografía gaseosa (GC-FID) según trabajos previos¹.

Resultados

Parámetros clínicos

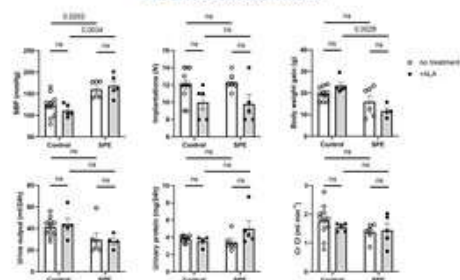


Figura 2. Parámetros clínicos en ratas preñadas durante el GD14. A excepción de la presión arterial (SBP), no se observaron diferencias significativas entre los grupos en la ganancia de peso o parámetros renales (diuresis, proteinuria, clearance de creatinina). Los resultados se expresan como media±SEM y fueron analizados por medio de ANOVA de 2 factores y test de Tukey. ns: no significativo ($p \geq 0,05$)

Análisis de abundancia diferencial

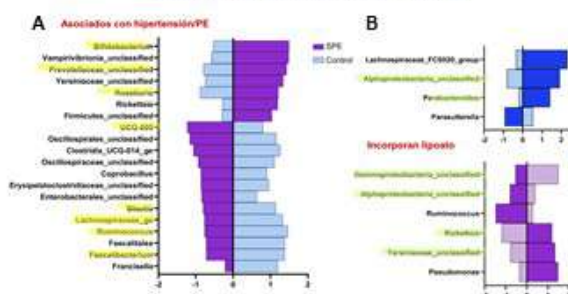


Figura 4. Ejemplos representativos de unidades taxonómicas a nivel género con abundancia diferencial entre los grupos, basado en los cálculos de scores Z. (A) Score Z para los géneros con poder discriminatorio entre los grupos Control y SPE. En amarillo se resaltan géneros que han sido asociados con hipertensión y/o PE en otros estudios. (B) Score Z para los géneros modulados por el tratamiento con ALA en el grupo control (panel superior) y en el modelo de SPE (panel inferior). Los géneros resaltados en verde son conocidos por su capacidad de metabolizar liposato.

Conclusiones

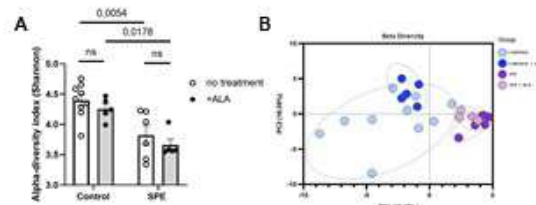
El desarrollo de SPE en el modelo SHRSP está asociado con cambios significativos en la estructura y función del microbioma intestinal materno. A nivel género, bacterias pertenecientes a *Bifidobacterium* y *Prevotellaceae* emergen como marcadores enriquecidos en el modelo de SPE; mientras que *Ruminococcus*, *Oscillospiraceae_ucg005*, *Blautia* y *Erysipelatoclostridiaceae* representarían marcadores con efecto protector mostrando una fuerte correlación con los parámetros clínicos. El efecto beneficioso del tratamiento con ALA en la gestación SHRSP estaría mediado parcialmente por la modulación del entorno intestinal materno.



Figura 1. Esquema temporal de eventos principales en la patogénesis de SPE del modelo SHRSP y del diseño experimental para los análisis de microbioma

Diversidad del microbioma intestinal

Figura 3. Análisis de diversidad del microbioma intestinal. (A) Índices Shannon de diversidad alfa (intra-muestra). (B) Análisis de componentes principales (PCOA) de los índices de Bray-Curtis (diversidad beta), demostrando una segregación bien diferenciada para los cuatro grupos experimentales.



Alteraciones funcionales (SCFA) y correlación con parámetros clínicos

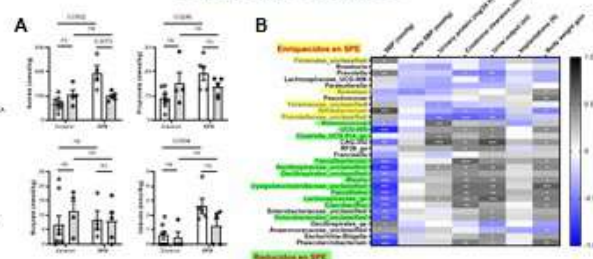


Figura 5. Implicancias funcionales de las alteraciones del microbioma intestinal. (A) Concentraciones fecales de SCFA, analizadas por cromatografía gaseosa. Los resultados se expresan como media±SEM y fueron analizados por medio de ANOVA de 2 factores y test de Tukey. ns: no significativo ($p \geq 0,05$) (B) Mapa de coeficientes de Spearman indicando la correlación entre los géneros con abundancia diferencial y los parámetros clínicos. El resaltado indica aquellos géneros que poseen poder discriminatorio entre los grupos Control y SPE de acuerdo al análisis de scores Z.