

## Comentario de Literatura Destacada

# Alteración del perfil bioenergético de células madres mesenquimáticas obtenidas de sangre de cordón umbilical y amnios de recién nacidos de mujeres con obesidad

Lépez M<sup>1</sup>, Casanello P<sup>2,3\*</sup>.

## *Altered bioenergetics profile in umbilical cord and amniotic mesenchymal stem cells from newborns of obese women*

**Laffaldano L, Nardelli C, D'Alessio F, et al. Altered bioenergetics profile in umbilical cord and amniotic mesenchymal stem cells from newborns of obese women. Stem Cells Dev 2018; 27: 199-206. doi: 10.1089/scd.2017.0198.**

En Chile, casi el 38% de las mujeres en edad fértil comienzan su embarazo con obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>). En el contexto del origen temprano de las enfermedades crónicas, los estudios epidemiológicos han asociado a la obesidad pregestacional (OP) con alteraciones cardiovasculares, metabólicas y del sistema inmune de su progenie. La más clara evidencia en la actualidad es que 21.7% a 41.7% del sobrepeso/obesidad infantil puede atribuirse al exceso de peso materno y 11.4% a 19.2% a la excesiva ganancia de peso gestacional. Hay reportes que muestran la presencia de resistencia a la insulina en el cordón umbilical, cambios en el epigenoma de células mononucleares, aumento de marcadores de inflamación y estrés oxidativo al nacer en hijos de gestantes con obesidad. Sin embargo, los mecanismos moleculares que subyacen esta programación intrauterina en hijos de gestantes con obesidad no están completamente dilucidados, así como si estas marcas persisten en el largo plazo. Más aún, si esta programación afecta sólo a células diferenciadas o comprometería a células progenitoras, indiferenciadas, no ha sido estudiado en extensión.

El estudio de Laffaldano et al. aporta novedosa evidencia del impacto de obesidad materna sobre la desregulación del metabolismo energético de células madre mesenquimáticas (Mesenchymal Stem Cells, MSCs), lo que podría afectar el desarrollo de distintos tipos celulares que participan en el metabolismo y respuesta inmune en el feto, y luego de nacer en su vida postnatal. Es así como en este estudio aislaron células madre mesenquimáticas aisladas de sangre de cordón umbilical (hUC-MSCs) y de amnios placentario (hA-MSCs) de recién nacidos de madres con obesidad pregestacional (OP) y gestantes normopeso (NP). Observaron que las vías glicolíticas (medida como tasa de acidificación extracelular, ECAR) se encuentran alteradas en hUC-MSCs de OP con reducción de la glicolisis basal y capacidad glicolítica en relación a hUC-MSCs de NP. También encontraron una reducción en la fosforilación oxidativa (medida como tasa de consumo de oxígeno, OCR) en hUC-MSCs de OP con disminución de la respiración basal, respiración asociada a ATP y respiración máxima mitocondrial en relación a hUC-MSCs de sujetos nacidos de gestantes NP. El perfil bioenergético de hA-MSCs aisladas de ambos grupos resultó ser similar al obtenido en hUC-MSCs. Estos resultados sugieren que la maquinaria glicolítica y de transporte de electrones es deficiente a nivel basal y en condiciones de demanda energética en las hUC-MSCs de mujeres OP comparadas con NP, por lo que podría afectar funciones celulares que requieren energía, tales como la sobrevida y diferenciación de estas células madre mesenquimáticas. Este mecanismo podría subyacer la susceptibilidad de los hijos de las madres con OP a padecer enfermedades cardiometabólicas en la vida adulta.

Estos resultados son concordantes a otros estudios, en los cuales se demostró una disminución en los niveles proteicos de enzimas glicolíticas en hA-MSCs derivadas de placentas de mujeres con OP, tales como hexoquinasa<sup>1</sup>, piruvato kinasa, enolasa<sup>1</sup>, aldolasa C y fructosa-bifosfato fosfofructoquinasa<sup>1</sup>. Otros autores reportan que el metabolismo

1.Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

2.Departamento de Obstetricia, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

3.Departamento de Neonatología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

\*Correspondencia: Paola Casanello / pcasane@uc.cl  
Departamento de Obstetricia  
Departamento de Neonatología  
Escuela de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Marcoleta 391, Santiago.

## Comentario de Literatura Destacada

glucosídico disminuido de las hUC-MSCs de mujeres con OP está asociado a una menor diferenciación de estas células al linaje osteogénico y mayor potencialidad a diferenciarse al linaje adipogénico<sup>2</sup>. En placentas de mujeres normoglicémicas y con OP se observó una disminución en la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial y niveles aumentados de peróxido de hidrógeno, generado por la inflamación ampliamente descrita en sujetos con obesidad<sup>3</sup>. Adicionalmente, en cultivos primarios de endotelio de la arteria umbilical de fetos grandes para la edad gestacional nacidos de mujeres con OP, el manejo del estrés oxidativo está alterado, mostrando una mayor capacidad para tamponar niveles elevados de estrés oxidativo *in vitro*, pero con niveles aumentados de estrés oxidativo *in vivo* y disminución en la compactación de la cromatina en genes antioxidantes<sup>4</sup>. Estos resultados evidencian que el ambiente prooxidante al que está expuesta la placenta y los tejidos fetales se asocian al conocido aumento en el riesgo de desarrollar condiciones patológicas en la vida postnatal.

Para entender el impacto de estos resultados, es importante destacar que las MSCs derivadas de diversos tejidos, tales como tejido adiposo, cordón umbilical, médula ósea y placenta, pueden diferenciarse a diversas células de la línea mesenquimática, incluyendo adipocitos, osteocitos, miocitos y condrocitos<sup>5</sup>. Además de ésta capacidad, las MSCs han sido postuladas como células con un gran potencial inmunomodulador sobre el sistema inmune innato y adquirido, liberando factores solubles tales como indoleamina<sup>2,3</sup> dioxigenasa, IL-6, PGE2, M-CSF, entre otros, que modulan el reconocimiento y eliminación antigénico de las células presentadoras de antígenos, lo que pudiera regular las funciones inmunes de macrófagos y células dendríticas inhibiendo a su vez la proliferación de las células T efectoras o aumentando la generación de Tregs<sup>6</sup>.

A pesar de las limitaciones asociadas al uso un tamaño de muestra pequeño (n=13 OP y n=10 NP) y de la falta del estudio bioenergético de la diferenciación de las hUC-MSCs de madres con OP a la línea adipogénica, éste estudio es relevante ya que evalúa un probable mecanismo por el cual la OP puede generar obesidad, desregulación metabólica, inflamación y enfermedades cardiometabólicas en su progeñie durante la

infancia y en la vida adulta.

Los resultados de este artículo prenden una alarma importante de considerar al planificar intervenciones, ya que muestra que las células progenitoras de importantes tejidos con funciones metabólicas y de gran capacidad inmunomoduladora son directamente afectados y programados por la exposición temprana a la obesidad pregestacional de su madre. Considerando que en Chile una de cada tres mujeres comienza el embarazo con un estado nutricional de obesidad, es un importante desafío conocer los mecanismos moleculares de la programación intrauterina, para poder así generar intervenciones efectivas con un enfoque preventivo en la población de mujeres en edad fértil. Este es el único camino para disminuir la carga de enfermedad en la siguiente generación, cerrando el círculo de las altas tasas de obesidad en la población en edad reproductiva en países como el nuestro, que transcurren con la doble carga de desnutrición y exceso de peso.

## Referencias

1. Capobianco V, Caterino M, Iaffaldano L, Nardelli C, Sirico A, Del Vecchio L, Martinelli P, Pastore L, Pucci P, Sacchetti L. Proteome analysis of human amniotic mesenchymal stem cells (hA-MSCs) reveals impaired antioxidant ability, cytoskeleton and metabolic functionality in maternal obesity. *Sci Rep* 2016; 29: 25270. doi: 10.1038/srep25270.
2. Boyle KE, Patinkin ZW, Shapiro AL, Baker PR 2nd, Dabelea D, Friedman JE. Mesenchymal Stem Cells from Infants Born to Obese Mothers Exhibit Greater Potential for Adipogenesis: The Healthy Start BabyBUMP Project. *Diabetes* 2016; 65: 647-59. doi: 10.2337/db15-0849.
3. Hastie R, Lappas M. The effect of pre-existing maternal obesity and diabetes on placental mitochondrial content and electron transport chain activity. *Placenta* 2014; 35: 673-83. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.368.
4. Carrasco-Wong I, Hernández C, Jara-Gutiérrez C, Porras O, Casanello P. Human umbilical artery endothelial cells from Large-for-Gestational-Age newborn have increased antioxidant efficiency and gene expression. *J Cell Physiol* 2019; 234: 18571-18586. doi: 10.1002/jcp.28494.
5. Abomaray FM, Al Jumah MA, Alsaad KO, Jawdat D, Al Khaldi A, AlAskar AS, Al Harthy S5, Al Subayyil AM, Khatlani T, Alawad AO, Alkushi A, Kalionis B, Abumaree MH. Phenotypic and Functional Characterization of Mesenchymal Stem/Multipotent Stromal Cells from Decidua Basalis of Human Term Placenta. *Stem Cells Int* 2016; 2016: 5184601. doi: 10.1155/2016/5184601.
6. Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, AlAskar AS, Kalionis B. Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. *Placenta* 2017; 59: 87-95. doi: 10.1016/j.placenta.2017.04.003.