**TL 16
DIFERENCIAS EN LA EXPRESIÓN DEL MRNA Y EL CONTENIDO PROTEICO DE KLOTHO EN PLACENTAS HUMANAS, DE TÉRMINO Y PRETÉRMINO, DE RECIÉN NACIDOS PEQUEÑOS (PEG) Y ADECUADOS (AEG) PARA LA EDAD GESTACIONAL. EFECTO DE KLOTHO SOBRE LA ACTIVIDAD DE IGF-I**
Francisco Beas Franco3, Pedro Gallardo Salgado3, René González Vargas2, Mirna García Mora1, Sebastián San Martín Henríquez2, María Cecilia Johnson Pena3, María Verónica Mericq Guilá3, Fernando Cassorla Goduloff3, Germán Iñiguez Vila3

1 Facultad de Medicina, Universidad de Chile, 2 Facultad de Medicina, Universidad de Valparaíso, 3 Instituto de Investigaciones Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile

**Introducción:** El crecimiento fetal es producto de la interacción de factores maternos, fetales y placentarios. Los factores de crecimiento similares a insulina (IGFs) participan en el crecimiento fetal y son expresados tanto por la madre, el feto y la placenta. Klotho ha sido reportado en placenta y en células tumorales se ha visto que es capaz de regular la actividad de IGF-I. **Objetivos:** Determinar la expresión del mRNA y el contenido proteico de Klotho en placentas humanas de término (T-PEG y T-AEG) y pretérmino (PT-PEG y PT-AEG); además estudiar el efecto de Klotho sobre la activación del receptor de IGFs (IGF-IR), AKT y ERK. **Métodos:** Se estudiaron 117 placentas: 32 T-PEG, 37 TAEG, 20 PT-PEG y 28 PT-AEG. Se determinó la expresión del mRNA de Klotho en la placa basal (PB) y placa Coriónica (PC) de las placentas mediante RT-PCR en tiempo real y la presencia y contenido de Klotho fue evaluado por inmunohistoquímica (Densidad óptica (IOD)). Se desarrollaron incubaciones de explantes placentarios (PC y PB) estimulados con IGF-I 10-8M en la presencia y ausencia de Klotho. La activación proteica inducida por IGF-I fue estudiada por Western Blot evaluando las formas totales y fosforiladas de IGF-IR, AKT y ERK1/2. Los resultados se muestran en la tabla como promedio ± EEM y las diferencias fueron estudiadas usando la prueba de Mann-Whitney, un p<0.05 se consideró significativo.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | T-PEG | T-AEG | PT-PEG | PT-AEG |
| Edad gestacional (semanas) |  | 38.5±0.2 | 39.2±0.1 | 34.6±0.4 | 35.1±0.2 |
| Peso Nacimiento (SDS) |  | 1.74±0.08\* | 0.12±0.12 | -2.08±0.14\* | -0.43±0.13 |
| KlothomRNA (UA) | PC | 0.51± 0.08\* | 1.26 ± 0.06 | 0.27 ± 0.01\*\* | 0.40 ± 0.06\*\* |
|  | PB | 1.23± 0.14\* | 0.55 ± 0.08 | 0.37 ± 0.06\*\* | 0.43 ± 0.06\*\* |
| Klotho IOD (UA) | PC | 6023± 605\* | 7131±553 | 3898±310\*\* | 4241±330\*\* |
|  | PB | 7476±523 | 7548±588 | 6186±457\*\* | 5595±470\*\* |

\*p<0.05 T-PEG vs T-AEG ó PT-PEG vs PT-AEG; \*\*p<0.05 T-PEG vs PT-PEG ó T-AEG vs PT-AEG.

En las incubaciones de los explantes encontramos una disminución en la activación de IGF-IR inducida por IGF-I 10-8M (2.4±0.5 unidades arbitrarias (UA))) cuando se preincubó con Klotho 2.0 nM (1.3±0.3 UA, p<0.05), resultados similares se encontraron para AKT (13.7±2.3 vs 3.6±0.6 UA respectivamente, p<0.05) y para ERK1/2 (3.3 ±0.2 vs 2.3± 0.4 respectivamente, p<0.05).

**Conclusión**: Describimos por primera vez que la expresión del mRNA y de la proteína para Klotho cambia de acuerdo al crecimiento fetal y edad gestacional. Además, Klothodown-regulate la activación de IGF-IR y AKT y ERK1/2 inducidas por IGF-I, sugiriendo que Klotho puede estar regulando la actividad de IGF-I en placenta humana de acuerdo al crecimiento intrauterino.

**Financiamiento:** FONDECYT 111 0240