

**SIMPOSIO
PREECLAMPSIA, VIEJO
PROBLEMA AÚN NO
RESUELTO: CONCEPTOS
ACTUALES**

¹ Médico Genetista, Instituto de Medicina
Genética, Lima, Perú

Conflictos de interés: No existen
conflictos de interés.

Correspondencia:
María Isabel Quiroga de Michelena

✉ pvigild@hotmail.com

GENÉTICA Y PREECLAMPSIA

María Isabel Quiroga de Michelena¹, Alicia Diaz Kuan¹

RESUMEN

La preeclampsia es una condición multifactorial y compleja cuya etiología continúa en estudio. La identificación de los genes involucrados en la preeclampsia puede ser la antesala para disponer de marcadores que puedan predecir y/o detectar la preeclampsia, así como el descubrimiento de tratamientos específicos y personalizados.

Palabras clave: Preeclampsia, genética.

GENETICS OF PREECLAMPSIA

ABSTRACT

Preeclampsia is a multifactorial and complex condition whose etiology continues in study. Identification of genes involved in preeclampsia may lead to markers that may predict and/or detect preeclampsia, and the discovery of specific and personalized treatments.

Keywords: Preeclampsia, genetics.



Hoy en día se reconoce a la preeclampsia como un desorden placentario que tiene un origen genético multifactorial, es decir, es resultado de la interacción de genes y factores ambientales⁽¹⁾. Otros ejemplos de enfermedades multifactoriales son la diabetes y la hipertensión esencial. Solo en un grupo reducido de familias, la preeclampsia parece seguir un patrón de herencia mendeliana reconocible, que en algunos casos es recesivo y en otros dominante⁽²⁾. La heredabilidad de esta condición se evalúa comparando la incidencia en gemelos dicigóticos (cuyo ADN es diferente) y monocigóticos (que comparten idéntico ADN). En las gemelas dicigóticas de madres que tuvieron preeclampsia, se encuentra un riesgo variable; en cambio en gemelas monocigóticas, la concordancia de la preeclampsia es tan común como la discordancia⁽³⁾; es decir, aunque tienen genes idénticos, el 50% de los casos no concuerda en cuanto a la presentación de preeclampsia, lo que indica que no solo factores genéticos sino también los no genéticos influyen en la presentación de esta condición.

El aspecto genético de la preeclampsia es complejo, porque se debe tomar en cuenta que intervienen tres genomas: el materno, el fetal, el cual a su vez tiene un componente paterno. La preeclampsia asociada a molas hidatidiformes completas, donde el genoma viene exclusivamente del padre, respalda el componente paterno como factor influyente de preeclampsia^(4,5) y también la importancia de la epigenética en la etiología de esta condición, como se explica más adelante. Además, hombres nacidos de mujeres preeclámpicas tienen un riesgo mayor de ser padres de un embarazo que se complique con preeclampsia⁽⁶⁾.

Los estudios de ligamiento descubrieron las primeras asociaciones entre genes y preeclampsia. Con el tiempo, el avance de la tecnología y el uso del secuenciamiento del genoma han llevado a identificar varios cientos de genes asociados a la preeclampsia, tanto maternos como fetales^(7,8). El análisis de la expresión de proteínas contribuye también a identificar marcadores asociados a la preeclampsia⁽⁹⁾. Los genes involucrados en la etiología de la preeclampsia identificados hasta el momento, tienen un rol en la implantación placentaria e inmunomodulación⁽¹⁰⁾.

Un dato interesante es que en embarazos concebidos por métodos de reproducción asistida,

como la fertilización in vitro, el número de casos de preeclampsia es mayor. Sin embargo, la asociación entre fertilización in vitro y preeclampsia es débil y no alcanza valor estadístico^(11,12).

ESTUDIOS GENÉTICOS

Se revisa a continuación los estudios genéticos empleados para dilucidar la etiología de la preeclampsia.

Análisis de Ligamiento

Dos o más genes están ligados si son transmitidos juntos durante la meiosis con mayor frecuencia que lo esperado solo por azar, probablemente porque están cercanos. El objetivo es buscar genes que estén ligados a una zona de interés que pueda estar asociada a preeclampsia. El análisis de ligamiento es un método estadístico en el que el genotipo y el fenotipo de los padres e hijos son estudiados para determinar si dos o más loci (localización de un gen) son transmitidos independientemente o si se transmiten juntos o ligados durante la meiosis. El desequilibrio de ligamiento es la ocurrencia de combinaciones específicas de los alelos (formas de un gen) en dos o más loci ligados con mayor frecuencia de lo esperado por el azar⁽¹³⁾.

Históricamente, los estudios de ligamiento iniciaron la búsqueda de los genes asociados a la preeclampsia. El análisis de ligamiento es un método útil cuando se trata de identificar un solo gen causante de enfermedad, pero tiene un poder menor para detectar más de un gen que interviene en enfermedades multifactoriales, como la preeclampsia. Usualmente, se diseñan estudios de caso-control, y se comparan variaciones genéticas entre mujeres con preeclampsia y mujeres normotensas. El análisis de ligamiento puede identificar solo regiones grandes que pueden contener cientos de genes, algunos de los cuales pueden resaltar y ser candidatos adecuados por su función biológica⁽¹⁴⁾. Así, se descubrieron zonas ligadas a la preeclampsia, como las regiones de 2p13, 2p25 y 9p13^(15,16).

Los genes candidatos identificados por este método son revisados a continuación:

1. **Componentes del sistema renina-angiotensina:** En particular, el polimorfismo M235T del gen AGT que codifica el angio-



tensinógeno, implica un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia⁽¹⁷⁾. El sistema renina-angiotensina, compuesto por la enzima convertidora de angiotensinógeno (*ACE*), los receptores de angiotensina II tipo 1 y 2 (*AGTR1* y *AGTR2*), y angiotensinógeno (*AGT*), participan del control de la presión sanguínea y la homeostasis de fluidos⁽¹⁸⁾.

2. **Componentes inmunes:** Los antígenos leucocitarios humanos o HLA se han visto implicados. Los linfocitos *natural killer* o NK de la interfase materno-fetal placentaria, tienen como objetivo destruir las células que carecen de marcadores HLA clásicos, como por ejemplo las células tumorales y el citotrofoblasto. Al mismo tiempo, las células NK tienen un receptor inhibitor de muerte celular (KIR, siglas en inglés, que representan a *killing inhibitory receptor*), que interactúa con HLA-G. Así, HLA-G tiene un papel protector: HLA-G interactúa con las células NK, linfocitos CD4+ y CD8+, permitiendo un paso libre del citotrofoblasto a la decidua y arterias espirales maternas, sin ser lisadas por las células NK⁽²⁾.

Las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 10 (IL10), parecen tener un rol en la preeclampsia. La invasión trofoblástica de la decidua por vellosidades de anclaje requiere el cambio de una respuesta inmune de tipo 1, TH1 o proinflamatoria, a una de tipo 2, TH2 o antiinflamatoria. Durante la implantación normal, las citoquinas IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18 predominan. Sin embargo, en pacientes preeclámpicas, los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-2 e IFN-gamma están elevados⁽¹⁹⁾.

3. **Trombofilia:** Los factores trombofílicos MTHFR, factor V de Leiden y protrombina fueron asociados a preeclampsia desde un inicio. Sin embargo, trabajos posteriores demostraron resultados contradictorios, y la mayoría de estudios recientes señalan que no hay asociación⁽²⁰⁾.
4. Genes que intervienen en la depuración de los radicales libres de oxígeno o estrés oxidativo, función endotelial y metabolismo de lípidos fueron también asociados a preeclampsia, pero estudios posteriores invali-

daron la asociación^(21,22). Aún así, se puede esperar que el daño endotelial, hipoxia y anomalías en la vasculatura colaboren con el inicio de la preeclampsia⁽²⁾.

Tamizaje del genoma (*genome wide association screening* o *GWAS*)

SNP viene del inglés *single nucleotide polymorphism*; como su nombre lo indica, SNP (se pronuncia snip) es un polimorfismo o variación de una sola base en alguna zona del ADN. El SNP puede ocurrir dentro de la parte codificante de un gen, o más comúnmente se encuentra en regiones no codificantes. Se ha identificado cerca de 10 millones de SNPs en el genoma humano; en teoría, cualquiera de estos puede afectar la función del gen o su expresión e influenciar la susceptibilidad a enfermedades. Hacer el análisis de 10 millones de SNPs implica un costo altísimo y un tiempo indefinido. El desequilibrio del ligamiento o la falta de independencia entre los alelos (formas de un gen) de SNPs y una región de interés, sugiere que en esa zona podría haber un gen causante de enfermedad y amerita analizar el genotipo de regiones adyacentes al SNP sospechoso. El SNP vendría a ser como un marcador relacionado con la enfermedad que se estudia, en este caso la preeclampsia⁽²⁴⁾.

Sin embargo, para que los resultados de GWAS tengan validez, el consenso para establecer una significancia estadística es de $P < 5 \times 10^{-7}$, y se debe reunir un mínimo de 2 000 casos para alcanzar un poder adecuado.

Utilizando el GWAS se ha identificado unas 2 000 variantes asociadas a enfermedades comunes y complejas, como la bipolaridad y diabetes mellitus tipo 2. Existen estudios que también investigan GWAS y preeclampsia actualmente⁽¹⁴⁾.

EPIGENÉTICA Y PREECLAMPSIA

Epigenética es el estudio de los cambios de las funciones de los genes, que ocurren sin modificaciones en la secuencia del ADN. Un gen se mantiene inactivo cuando está metilado, es decir, cuando se encuentra modificado por grupos metilo. Las histonas, que son las proteínas que ordenan al ADN, también pueden ser modificadas y activar a un gen. Si una histona está acetilada, disminuye su adherencia a los nucleótidos del ADN y permite la transcripción. La impronta



genómica también es parte de los cambios epigenéticos. La impronta define la activación de un gen según el origen parental. Es decir, algunos genes, no todos, son transcritos activamente si son heredados de la madre, mientras el alelo paterno, a pesar de estar presente, no se encuentra activo; o viceversa, para otros genes, el alelo es el activo. No todos los genes están sujetos a impronta, solo una pequeña proporción de ellos. El conjunto de todos los cambios químicos que ocurren sobre el ADN e histonas se llama epigenoma⁽²⁵⁾.

Alteraciones en la regulación del epigenoma placentario podría desencadenar la preeclampsia al intervenir en alteraciones vasculares y respuesta inmune⁽²⁶⁾. Se observa que, en embarazos normotensos, el gen que codifica el cortisol placentario está inactivado, pero está activo en embarazos con preeclampsia. Hogg y col. encontraron hipermetilación y menor activación del receptor de glucocorticoide⁽²⁶⁾.

La discordancia entre gemelas monocigóticas estaría explicada también por cambios en el epigenoma⁽²⁷⁾, así como la intervención de factores no genéticos.

También se resalta la función del microARN en la metilación del ADN y acetilación de las histonas. El microARN regula diferentes procesos biológicos como proliferación celular, diferenciación y apoptosis, mediante el bloqueo de ARN mensajero e inhibición de la traducción de proteínas. Al parecer, el microARN está en abundancia en placentas de mujeres preeclámpicas, en comparación a la concentración de microARN en placentas de mujeres normotensas. El estudio del microARN y preeclampsia recién está en sus inicios⁽²⁸⁾.

OTROS GENES IMPLICADOS EN PREECLAMPSIA

La vía NOTCH, que participa de la formación del lecho vascular, está asociada a preeclampsia. Nótese que la vía NOTCH se refiere a una cascada de proteínas relacionadas al desarrollo de la vasculatura placentaria, y es un término diferente al notch ecográfico. Deleciones en cualquiera de los genes de la familia NOTCH puede resultar en anomalías vasculares y ser un factor de riesgo para preeclampsia⁽²⁹⁾. Es más, la relación de los marcadores angiogénicos sflt-1/PIGF, importantes para la regulación del crecimiento tro-

foblástico, fue aprobada en Europa, en el 2011, como tamizaje de preeclampsia en el segundo trimestre⁽³⁰⁾.

Los polimorfismos de los genes *FAS*, que codifican al receptor y ligando *FAS* y tienen como rol modular la respuesta inmune placentaria, y el gen *STOX1*, que tiene un rol en la disfunción trofoblástica, se han visto implicados en el síndrome de HELLP. Es posible que variaciones en genes asociados a preeclampsia también impliquen la severidad en la presentación de preeclampsia y síndrome de HELLP⁽³¹⁾.

CONCLUSIÓN

La identificación de los genes involucrados en la preeclampsia puede ser la antesala para disponer de marcadores que puedan predecir y/o detectar la preeclampsia, así como el descubrimiento de tratamientos específicos y personalizados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Technical Bulletin. Management of Preeclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists Pamphlet #91, 1996.
2. Gregg AR. Preeclampsia. En: Rimo DL, Pyeritz RE, Korf BR (Eds.). Emery and Rimo's principles and practice of medical genetics, 6th ed. Elsevier. 2013:1463.
3. O'Shaughnessy KM, Ferraro F, Fu B. Identification of monozygotic twins that are concordant for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:1156-7.
4. Esplin MS, Fausett MB, Fraser A. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med. 2001;344:867-72.
5. Pappa KI, Roubelakis M, Vlachos G, Marinopoulos S, Zissou A, Anagnou NP, Antsaklis A. Variable effects of maternal and paternal-fetal contribution to the risk for preeclampsia combining GSTP1, eNOS, and LPL gene polymorphisms. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011 Apr;24(4):628-35. doi: 10.3109/14767058.2010.511351
6. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. BMJ. 2005;331:87.



7. Triche EW, Uzun A, DeWan AT, Kurihara I, Liu J, Occhiogrosso R, Shen B, Parker J, Padbury JF. Bioinformatic approach to the genetics of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2014 Jun;123(6):1155-61. doi: 10.1097/AOG.0000000000000293.
8. Palei A, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in preeclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf).* 2013 Jul;208(3):224-33. doi: 10.1111/apha.12106.
9. Liu C, Zhang N, Yu H, Chen Y, Liang Y, Deng H, Zhang Z. Proteomic analysis of human serum for finding pathogenic factors and potential biomarkers in preeclampsia. *Placenta.* 2011 Feb;32(2):168-74. doi: 10.1016/j.placenta.2010.11.007.
10. Rodríguez R, Egaña G, Márquez R, Bachmann M, Soto A. Preeclampsia: mediadores moleculares del daño placentario. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2012; 77(1):72-8.
11. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Chik Jwa S, Taniguchi K, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago S. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Feb 13;14:69. doi: 10.1186/1471-2393-14-69.
12. Tandulwadkar SR, Lodha PA, Mangeshkar NT. Obstetric complications in women with IVF conceived pregnancies and polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Sci.* 2014 Jan;7(1):13-8. doi: 10.4103/0974-1208.130802.
13. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. (Eds.) Thompson & Thompson: Genetics in Medicine. 7th Ed. Saunders, Elsevier. 2007:340.
14. Williams PJ, Broughton Pipkin F. The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011 Aug;25(4):405-17. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.02.007.
15. Arngrimsson R, Sigurardo-ttir S, Frigge ML. A genome-wide scan reveals a maternal susceptibility locus for pre-eclampsia on chromosome 2p13. *Hum Mol Genet.* 1999;8:1799-805.
16. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet.* 2003;72:168-77.
17. Medica I, Kastrin A, Peterlin B. Genetic polymorphisms in vasoactive genes and preeclampsia: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 31(2):115-26.
18. Crowley SD, Coffman TM. Recent advances involving the renin-angiotensin system. *Exp Cell Res.* 2012 May 15;318(9):1049-56. doi: 10.1016/j.yexcr.2012.02.023.
19. Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochem Soc Trans.* 2011 Dec;39(6):1619-27. doi: 10.1042/BST20110672
20. Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2008;36:38-58.
21. Gebhardt GS, Peters WH, Hillermann R. Maternal and fetal single nucleotide polymorphisms in the epoxide hydrolase and glutathione S-transferase P1 genes are not associated with pre-eclampsia in the Coloured population of the Western Cape, South Africa. *J Obstet Gynaecol.* 2004; 24:866-72.
22. Kim YJ, Williamson RA, Chen K. Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia. *Hypertension.* 2001;38:992-6.
23. Davis EF, Newton L, Lewandowski AJ, Lazdam M, Kelly BA, Kyriakou T, Leeson P. Pre-eclampsia and offspring cardiovascular health: mechanistic insights from experimental studies. *Clin Sci (Lond).* 2012 Jul;123(2):53-72. doi: 10.1042/CS20110627.
24. Principles of Clinical Cytogenetics. En: Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. (Eds.) Thompson & Thompson: Genetics in Medicine. 7th Saunders. Elsevier 2007:59.
25. Mousa AA, Archer KJ, Cappello R, Estrada-Gutierrez G, Isaacs CR, Strauss JF. III, Walsh SW. DNA methylation is altered in maternal blood vessels of women with preeclampsia. *Reprod Sci.* 2012 Dec;19(12):1332-42. doi: 10.1177/1933719112450336.
26. Hogg K, Blair JD, McFadden DE, von Dadelszen P, Robinson WP. Early onset pre-eclampsia is associated with altered DNA methylation of cortisol signalling and steroidogenic genes in the placenta. *PLoS One.* 2013 May 7; 8(5): e62969. doi: 10.1371/journal.pone.0062969.
27. Gao Y, He Z, Wang Z, Luo Y, Sun H, Zhou Y, Huang L, Li M, Fang Q, Jiang S. Increased expression and altered methylation of HERVWE1 in the human placentas of



- smaller fetuses from monozygotic, dichorionic, discordant twins. *PLoS One*. 2012;7(3):e33503. doi: 10.1371/journal.pone.0033503.
28. Choudhury M, Friedman JE. Epigenetics and microRNAs in preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*. 2012;34(5):334-41. doi: 10.3109/10641963.2011.649931.
29. Hunkapiller NM, Gasperowicz M, Kapidzic M, Plaks V, Maltepe E, Kitajewski J, Cross JC, Fisher SJ. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Development*. 2011;138(14):2987-98. doi: 10.1242/dev.066589.
30. Monte S. Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature. *J Prenatal Med*. 2011;5(3):69-77.
31. Haram K, Mortensen JH, Nagy B. Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy*. 2014;2014:910751. doi: 10.1155/2014/910751.