

SIMPOSIO PREECLAMPSIA: ACTUALIZACIÓN

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

Conflictos de interés: Ninguno

Recibido: 30 marzo 2017

Aceptado: 18 abril 2017

Correspondencia:

✉ adiaz@genetica.com.pe

Citar como: Díaz Kuan A, Preeclampsia:
genes involucrados en mecanismos
inflamatorios y vasculares. Rev Peru Ginecol
Obstet. 2017;63(2):207-209.

Preeclampsia: genes involucrados en mecanismos inflamatorios y vasculares Preeclampsia – genes involved in inflammatory and vascular mechanisms

Alicia Díaz Kuan¹

RESUMEN

Esta revisión describe a los genes involucrados en los procesos inmunes y angiogénicos necesarios para la formación de la placenta, y cómo alteraciones en el fino equilibrio en el que están puede predisponer a la preeclampsia.

Palabras clave. Preeclampsia; Genética; Genes; Placentación.

ABSTRACT

This review describes the genes involved in the immune and angiogenic processes that lead to normal placenta development and vascularity. Any change in this fragile equilibrium may predispose to preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia; Genetics; Genes; Placentation.



INTRODUCCIÓN

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 un idéntico ADN. En las gemelas dicigóticas de madres que tuvieron preeclampsia, se encuentra un riesgo variable; en cambio en las 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 factores no genéticos influyen en la manifestación 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, quien 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). Además, hombres nacidos de mujeres preeclámplicas tienen un riesgo mayor de ser padres de un embarazo que se complique con preeclampsia⁽⁶⁾.

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^(7,8).

Entre los genes involucrados en la etiología de la preeclampsia identificados hasta el momento figuran los que tienen un rol en la implantación placentaria, angiogénesis e inmunomodulación⁽⁹⁾.

GENES INVOLUCRADOS EN LA INMUNOMODULACIÓN Y ANGIOGÉNESIS

El proceso de implantación e invasión del citotrofoblasto se produce en íntimo equilibrio con la reacción inflamatoria producto de la destrucción y formación de nuevas células en la interfase placentaria⁽¹¹⁾. Si este equilibrio favorece a mayor destrucción o a formación entonces se produce una tendencia a la preeclampsia. Los genes candidatos y las proteínas que codifican en relación a inmunomodulación y angiogénesis se revisan a continuación:

COMPONENTE INMUNE

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 inhibitorio 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⁾.

Asimismo, las citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina 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 preeclámplicas, se mantiene una respuesta TH1, ya que los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-2 y IFN-gamma están elevados⁽¹⁰⁾.

ANGIOGÉNESIS

Comienza con la invasión de la decidua y la formación de las arterias espirales. En este proceso intervienen aquellos genes que participan en regular la oxigenación de la decidua y la depuración de las toxinas que se liberan de la proli-



feración y apoptosis de nueva vasculatura. Es imposible describir este proceso sin mencionar la participación activa de los linfocitos e interleucinas que regulan este proceso de formación y destrucción⁽²⁾.

El citotrofoblasto reemplaza al endotelio de las arterias espirales y las transforma en vasos de baja resistencia, porque favorece su dilatación⁽²⁾. Así permite un flujo sanguíneo vasto y continuo. Cualquier factor que interfiera con la transformación de las arterias espirales aumentaría la resistencia vascular de la placenta y contribuiría al desarrollo de la 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, 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⁽¹¹⁾. Es más, la relación de los marcadores angiogénicos sFlt-1/PlGF, importantes para la regulación del crecimiento trofoblástico, fue un índice aprobado en Europa, en el 2011, como tamizaje de preeclampsia en el segundo trimestre⁽¹²⁾.

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 HELLP⁽¹³⁾. *FAS* y su ligando responden al estímulo de interleucina-10, parte de la respuesta humoral tipo 2, para inducir la apoptosis de linfocitos circundantes en la decidua y próximos al citotrofoblasto invasor⁽²⁾. Es posible que variaciones en estos genes asociados a preeclampsia también impliquen la severidad en la presentación de preeclampsia y síndrome HELLP⁽¹³⁾.

CONCLUSIÓN

La preeclampsia es una condición multifactorial y compleja cuya etiología continúa siendo estudiada. La identificación de los genes involucrados en la preeclampsia, entre ellos los que participan de la respuesta inmune y angiogénica, 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: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR (Eds.) Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics, 6th ed. Elsevier. 2013:1463 pag.
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 N.P, 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 April;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. 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.
8. Tandulwadkar SR, Lodha PA, Mangeshkar NT. Obstetric complications in women with IVF conceived pregnancies and polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod Sci.* 2014 Jan-Mar;7(1):13-8. doi: 10.4103/0974-1208.130802.
9. 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.
10. Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med.* 2008;36:38-58. doi: 10.1515/JPM.2008.004.
11. Monte S. Biochemical markers for prediction of preeclampsia: review of the literature. *J Prenatal Med.* 2011 Jul;5(3):69-77.
12. Haram K, Mortensen JH, Nagy B, Genetic aspects of preeclampsia and the HELLP syndrome. *J Pregnancy.* 2014;2014:910751. doi: 10.1155/2014/910751.
13. 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.* Jul 15, 2011;138(14):2987-98. doi: 10.1242/dev.066589.

