



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Acciones de endotelina 1 y angiotensina II en embarazos complicados con preeclampsia

Ana Carolina Ariza,* Norma A. Bobadilla,** Ali Halhali*

* Departamento de Biología de la Reproducción.

** Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral,

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán e Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Endothelin 1 and angiotensin II in preeclampsia

ABSTRACT

Introduction. It is generally thought that development of hypertension in preeclampsia (PE) is due to generalized endothelial dysfunction and/or results from an imbalance in the production and/or action of vasoactive factors, resulting in higher citosolic Ca^{2+} concentration which in turn leads to vasoconstriction and decreased blood pressure perfusion in organs, including the fetoplacental unit. Among vasoactive factors involved in blood pressure regulation, endothelin 1 (ET-1) and angiotensin II (Ang II) regulate citosolic Ca^{2+} concentrations and therefore are considered in this review. PE is associated with higher circulating and placental ET-1 levels, observation that explains, at least in part, vasoconstriction and oxidative stress. Higher and lower Ang II sensitivity seen in PE and normal pregnancy, respectively, could not be explained by changes in renin-angiotensin system components, including Ang II receptors (AT1). During normal pregnancy, AT1 receptors are found as monomers and are inactivated by reactive oxygen species (ROS) leading to lower Ang II sensitivity. In contrast, PE is associated with increased AT1/bradicinin receptors (B2) heterodimers which are resistant to inactivation by ROS, maintaining increased AT1-receptor stimulated signaling in PE. In addition, AT1 agonistic antibodies (AT1-AA) obtained from PE women increases intracellular Ca^{2+} , NADPH oxidase components and ROS, effects not observed with normal pregnancy AT1-AA. **Conclusion.** High ET-1 levels, the presence of AT1/B2 receptor heterodimers and increased AT1-AA are involved, at least in part, in the hypertensive and oxidative stress states in PE.

Key words. Endothelin 1. Angiotensin II. AT1 receptor heterodimerization. AT1 agonistic antibodies. Preeclampsia.

RESUMEN

Introducción. Se reconoce que el desarrollo de la hipertensión en la preeclampsia (PE) resulta del daño endotelial generalizado y/o de la falta de equilibrio en la producción y/o acción de agentes vasoactivos, lo que conlleva al incremento en la concentración citosólica de Ca^{2+} que resulta en vasoconstricción y disminución de la perfusión sanguínea en los órganos, incluyendo la unidad fetoplacentaria. Dentro de los factores vasoactivos que regulan la presión arterial, en la presente revisión se consideró a la endotelina 1 (ET-1) y a la angiotensina II (Ang II), factores que regulan la concentración citosólica de Ca^{2+} . En comparación con el embarazo normal, la PE se asocia con mayor concentración en suero y placenta de ET-1, lo que explica en parte la vasoconstricción y el estado de estrés oxidativo. La respuesta exagerada en la PE y el estado de refractariedad en el embarazo normal a la Ang II no pueden explicarse por componentes del sistema renina-angiotensina, incluyendo a los receptores de Ang II (AT1). Durante el embarazo normal los receptores AT-1 se encuentran en forma de monómeros y son inactivados por las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que se asocia con menor respuesta a Ang II. En cambio, la respuesta exagerada a la Ang II durante la PE puede deberse a la heterodimerización de los receptores AT1 con los de bradicinina (B2), estado que les confiere resistencia a la inactivación por las especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que explica el incremento en la concentración del Ca^{2+} intracelular. Además, los anticuerpos agonistas del receptor AT1 (AT1-AA) de mujeres PE aumenta la concentración de Ca^{2+} intracelular, de la NADPH oxidasa y de ROS, efectos que no se presentan al utilizar AT1-AA de embarazadas normotensas. **Conclusión.** Las altas concentraciones de ET-1, la presencia de receptores AT1 en forma de heterodímeros AT1/B2 y el aumento en los AT1-AA explican en parte, el estado de hipertensión y de estrés oxidativo de la PE.

Palabras clave. Endotelina 1. Angiotensina II. Heterodimerización del receptor AT1. Anticuerpo agonista del receptor AT1. Preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE), una de las enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo, representa un problema de salud pública. En México, los estudios informan de una incidencia de preeclampsia que varía entre 2 y 6% de las mujeres embarazadas.¹⁻⁵ Esta enfermedad es comúnmente diagnosticada por la presencia simultánea de hipertensión y proteinuria.⁶ La hipertensión que se presenta en la PE se asocia con aumento en la resistencia vascular y disminución del flujo uteroplacentario.⁷ Lo anterior puede explicar la disminución de la biodisponibilidad de nutrientes en la unidad fetoplacentaria, lo que lleva a un bajo peso tanto de la placenta como del recién nacido.^{8,9} La etiología de la PE permanece desconocida; sin embargo, se reconoce que el daño de las células endoteliales y/o su disfunción forman parte de los mecanismos fisiopatológicos que conllevan o mantienen la hipertensión en el compartimiento materno, debido a un desequilibrio en la síntesis o acción de agentes vasoconstrictores y vasodilatadores.^{10,11}

En la PE ocurren numerosos cambios asociados con un estado acentuado de estrés oxidativo, observados tanto en la circulación materna como en la unidad fetoplacentaria.^{12,13} En ambos compartimientos, se ha demostrado el aumento en los niveles de

peroxidación de lípidos,¹⁴ lo cual puede ser también causa o resultado de daño endotelial.

De los factores vasoactivos estudiados durante el embarazo normal o complicado por PE, se encuentran la endotelina 1 (ET-1), angiotensina II (Ang II), tromboxanos, prostaciclinas, óxido nítrico (NO) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), entre otros. Sin embargo, esta revisión se limita a la ET-1 y a la Ang II.

ENDOTELINA 1

La preproendotelina, proteína de 212 aa, al ser procesada da lugar a la proET-1 de 38 aa, la cual a su vez es escindida por la enzima convertidora de endotelina, lo que origina la ET-1^{15,16} (Figura 1). Actualmente se reconoce que la ET-1 produce efectos biológicos duales, ya que actúa a través de dos tipos de receptores acoplados a proteína G, el receptor A (ET_{1A}R) y el receptor B (ET_{1B}R).^{17,18} Ambos receptores se regulan a la baja por su ligando.¹⁹ El ET_{1A}R es el subtipo predominante en las células del músculo liso y la unión a su ligando fomenta la vasoconstricción a consecuencia del incremento del Ca²⁺ citosólico inducido por la activación de la fosfolipasa C.^{20,21} Además, la unión de ET-1 al ET_{1A}R resulta en la disminución tanto de la expresión como de la actividad de la sintasa endotelial del óxido nítrico

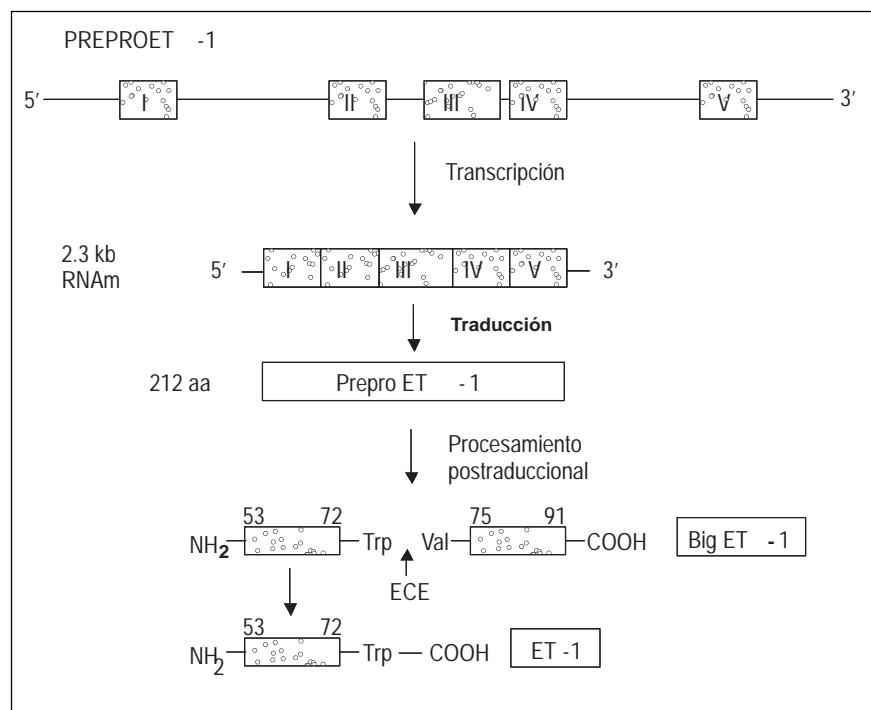


Figura 1. Síntesis de preproendotelina 1 (preproET-1). El RNAm conformado por 5 exones se traduce en preproET-1 de 212 aa. La preproET-1 se escinde por la acción de endopeptidasas y carboxipeptidasas dando lugar a la proET-1 o Big ET-1. La enzima convertidora de ET-1 (ECE) transforma a la Big ET-1 en el péptido activo de 21 aa, la ET-1.

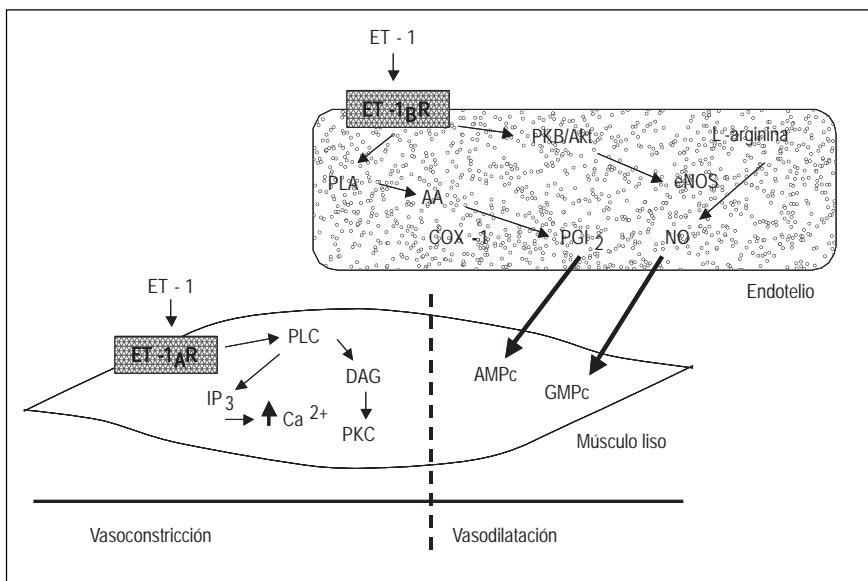


Figura 2. Vías de señalización de endotelina 1 (ET-1) a través de sus receptores. En el endotelio, la unión de ET-1 a su receptor B ($ET-1_B R$) fomenta la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaciclinas (PGI_2) con aumento de GMPc y AMPc, respectivamente, produciendo vasodilatación del músculo liso. En este último tejido, la unión de ET-1 a su receptor A ($ET-1_A R$) fomenta el aumento del calcio intracelular produciendo vasoconstricción. Abreviaturas: PKB/Akt: proteína cinasa B/Akt; eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; PLA: fosfolipasa A. AA: ácido araquidónico. COX-1: ciclooxygenasa 1. PLC: fosfolipasa C. DAG: diacilglicerol. PKC: proteína cinasa C. IP_3 : inositol trifosfato.

(eNOS), lo que acentúa la vasoconstricción.²² El $ET-1_B R$ predomina en las células endoteliales y su activación por la ET-1 promueve la vasodilatación a través de la activación de una cinasa de serina-treonina conocida como proteína cinasa B/Akt,²³ que al fosforilar a la eNOS aumenta su actividad y por lo tanto la síntesis de NO (Figura 2). En ambos casos, la síntesis o inhibición de NO es un elemento fundamental para determinar el balance entre vasoconstricción y vasodilatación inducida por ET-1. Por otra parte, es bien conocido que los receptores acoplados a proteína G, incluyendo a los de ET-1, actúan en forma de monómeros. Interesantemente, durante la última década se ha demostrado en diversos estudios que algunos receptores acoplados a proteína G se presentan en forma de homodímeros o heterodímeros.²⁴ Utilizando técnicas de coinmunoprecipitación y análisis de transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET) se ha logrado identificar la presencia de los receptores $ET-1_A R$ y $ET-1_B R$ en forma de heterodímeros en líneas celulares renales. Sin embargo, falta demostrar no sólo la heterodimerización de estos receptores *in vivo*, sino también su importancia biológica en estados fisiológicos y patológicos.

Endotelina 1 en el embarazo normal

Durante el embarazo normal, la concentración de ET-1 en suero no sufre cambios significativos, con excepción en el tercer trimestre en donde aumenta su concentración.²⁵ Además, recientemente se ha demostrado que la sensibilidad vascular a la ET-1 no

se modifica en este estado fisiológico, tal como ocurre con la Ang II.²⁶ En el compartimiento placentario, la ET-1 está presente a lo largo del embarazo,^{27,28} y su localización ha sido demostrada en el endotelio, la decidua y el trofoblasto.²⁹ En comparación con el primer trimestre del embarazo, la expresión trofoblástica de los receptores $ET-1_A R$ y $ET-1_B R$ a término representa 60 y 41%, respectivamente, lo que apoya la regulación a la baja de los mismos por su ligando en esta etapa fisiológica. Sin embargo, la expresión placentaria de los receptores muestra una mayor proporción de los receptores $ET-1_B R$ con respecto a los $ET-1_A R$, lo que contribuye a la vasodilatación y mayor perfusión uteroplacentaria durante el embarazo normal.³⁰

Endotelina 1 en la preeclampsia

En comparación con el embarazo normal, las concentraciones de ET-1 en el suero, en el líquido amniótico y en la placenta se encuentran aumentadas en embarazos complicados con PE.^{25,31-34} Asimismo, la actividad de la enzima convertidora de la endotelina se encuentra aumentada en el suero de mujeres PE,²⁵ lo que explica en parte el aumento de las concentraciones de ET-1 en este padecimiento. Los resultados relacionados con la expresión placentaria de preproET-1 en la PE dependen del material biológico utilizado. En cultivos de células endoteliales de la vena del cordón umbilical y de células trofoblásticas, los niveles de RNAm se encuentran elevados, mientras que en explantes no se observan diferencias.^{35,36} Los resultados obtenidos en estos estudios son difíci-

les de comparar, ya que los explantes están conformados por diversos tipos celulares que contribuyen de forma diferente en la expresión y secreción de ET-1. Existen pocos estudios relacionados con la expresión de receptores de endotelina. En miometrio obtenido de mujeres con PE, Wolf, *et al.*³⁷ observaron una disminución en el RNAm de ambos receptores, mientras que Faxén, *et al.*³⁶ observaron disminución en el RNAm de ET_{1A}R y aumento del ET_{1B}R. En la placenta, el RNAm del receptor ET_{1A}R se encontró disminuido, a diferencia del ET_{1B}R que no presentó cambios. Lo anterior puede deberse al uso de diferentes técnicas para valorar la expresión de los receptores.^{36,37} Independientemente de las técnicas utilizadas, los estudios son consistentes con respecto a la disminución de la expresión del receptor ET_{1A}R, lo que indica que la regulación a la baja de este receptor por su ligando no se encuentra alterada en la PE. Además, la disminución en la expresión del receptor ET_{1A}R, mediador de la vasoconstricción, puede interpretarse como mecanismo de retroalimentación para contrarrestar la disminución de flujo uteroplacentario que se presenta en la PE. Cabe mencionar que es imperativo realizar mayor número de estudios para confirmar o rechazar las hipótesis mencionadas. De-

bido a la importancia de los receptores de ET-1 en la regulación de la presión arterial, se han realizado varios estudios utilizando modelos de hipertensión. En ratas gestantes en las cuales se indujo hipertensión arterial y disminución de la función renal a través de la reducción crónica de la perfusión uterina, modelo de preeclampsia, la administración del antagonista específico para el ET_{1A}R (ABT-627) revertió el estado de hipertensión, sin presentar efectos hipotensivos en las ratas gestantes normales.³⁸ Además, el pretratamiento con el ABT-627 abolió completamente la hipertensión inducida por TNF alfa en ratas gestantes.^{39,40} Por otra parte, la administración a ratas gestantes del inhibidor de la sintasa de óxido nítrico (L-NAME), produce otro modelo de preeclampsia. Al utilizar este modelo, Thaete, *et al.*⁴¹ mostraron que la administración del A-127722, antagonista del ET_{1A}R, restablece la perfusión uteroplacentaria. Con respecto a ET_{1B}R, la administración de su antagonista, BQ-788, revierte la hipertensión inducida por la inhibición de la sintasa de NO.⁴² Los resultados obtenidos en los experimentos mencionados demuestran la importancia de los receptores de ET-1 como potencial terapéutico en la regulación de la presión arterial.

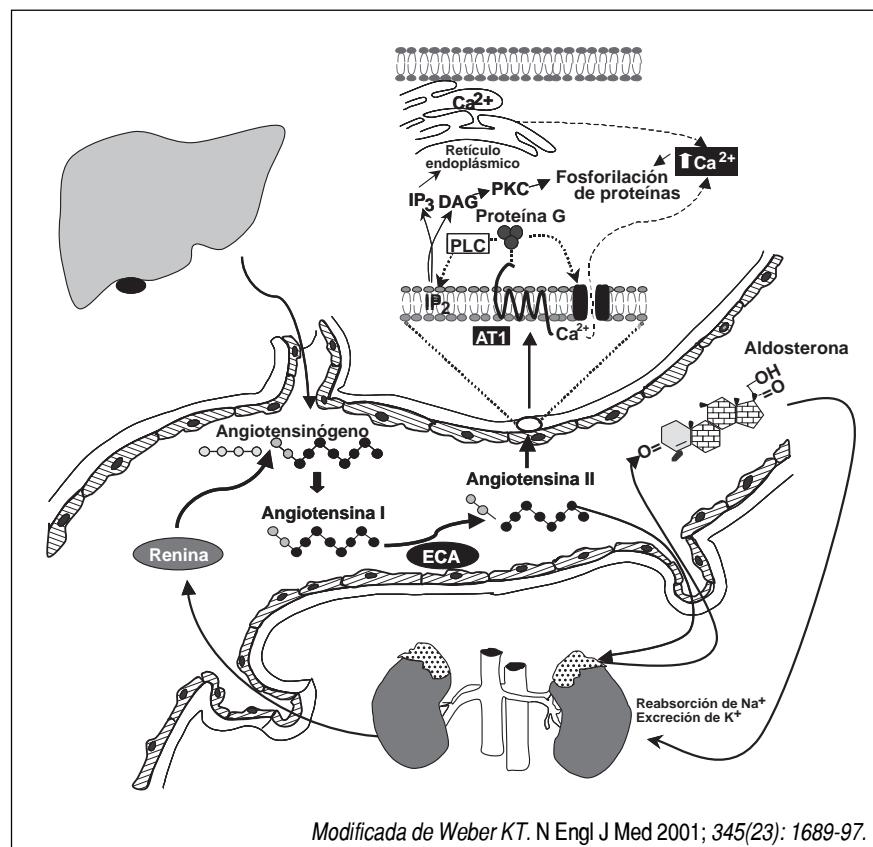


Figura 3. Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y vía principal de señalización de la angiotensina II (Ang II) a través de su receptor tipo 1 (AT1). El angiotensinógeno producido en hígado se escinde por la renina dando lugar a la angiotensina I. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) transforma la angiotensina I en Ang II. La Ang II promueve la síntesis y secreción de aldosterona por las glándulas suprarrenales, fomentando la reabsorción de sodio y excreción de potasio. La Ang II actuando a través del AT1, aumenta la concentración de calcio, produciendo vasoconstricción. Abreviaturas: PLC: fosfolipasa C; IP₃: inositol trifosfato. DAG: diacilglicerol. PKC: proteína cinasa C.

Además de la vasoconstricción, otra forma por la cual la ET-1 se relaciona con la PE es el estrés oxidativo.⁴³ Recientemente se ha demostrado que la adición de ET-1 en concentraciones similares a las encontradas en suero de mujeres preeclámpicas induce estrés oxidativo en la placenta al modificar el equilibrio entre oxidantes (aumento de malondialdehido, indicador de la peroxidación) y antioxidantes (disminución de enzimas antioxidantes y de ácido ascórbico).⁴⁴ Finalmente, las bajas concentraciones de NO que se observan en la PE^{31,32} pueden deberse a la conversión de NO en peroxinitritos a consecuencia del aumento de radicales libres inducido por ET-1.

ANGIOTENSINA II

La Ang II está involucrada directa e indirectamente en la regulación de la presión arterial. El efecto indirecto se debe al estímulo de la síntesis y liberación de aldosterona por las glándulas suprarrenales, lo que resulta en mayor reabsorción renal de sodio y agua.⁴⁵ Las acciones biológicas directas de Ang II están mediadas por dos tipos de receptores acoplados a proteína G, el receptor de Ang II tipo 1 (AT1) y el receptor de Ang II tipo 2 (AT2).⁴⁶ La activación del receptor AT1 por la Ang II resulta en mayor concentración citosólica de Ca^{2+} a consecuencia del incremento en la producción de IP_3 y de la inhibición de la síntesis de AMPc y GMPc, lo que resulta en vasoconstricción (Figura 3). En cambio, la activación del AT2 promueve la vasodilatación a través de la producción de bradicinina, NO y GMPc,^{47,48} lo que contrarresta las acciones de Ang II a través del AT1.

Como otros receptores acoplados a proteína G, los receptores de Ang II tienen la capacidad de formar heterodímeros y de esta forma, regular la respuesta biológica.⁴⁹ Se ha mostrado que la respuesta a Ang II aumenta con la formación de heterodímeros entre el AT1 y el receptor de bradicinina B2.⁵⁰ Además, se

han identificado anticuerpos agonistas del receptor AT-1 (AT1-AA).⁵¹ La importancia de la heterodimerización de receptores de Ang II y de la presencia de los AT1-AA en la preeclampsia se describe posteriormente.

Angiotensina II en el embarazo normal

Durante el embarazo normal, la concentración de los componentes del sistema renina-angiotensina-alosterona (SRAA) aumenta, lo que contribuye a la expansión de volumen extracelular en este estado fisiológico.^{52,53} Debido al aumento en las concentraciones de los componentes del SRAA se esperaría un incremento en el tono vasomotor; sin embargo, la vasculatura presenta un estado de refractariedad hacia la Ang II contribuyendo a la baja resistencia vascular.⁵³

En la placenta, los componentes del SRAA, renina, angiotensinógeno, enzima convertidora de angiotensina, Ang II y angiotensinasas están presentes.^{53,54} Además, la placenta presenta los receptores AT1 y AT2, con mayor proporción de AT-1,⁵⁵ lo que indica que la Ang II presenta efectos locales para controlar la perfusión uteroplacentaria. El RNAm y la proteína del receptor AT1 incrementan a partir del primer trimestre y alcanzan su máximo a término del embarazo.⁵³ La observación de la asociación positiva entre las concentraciones de Ang II y receptores AT1 y negativa con los AT2 en la placenta explica la mayor proporción de receptores AT-1 en este tejido.⁵⁶ Teóricamente, esta observación daría lugar a mayor vasoconstricción, lo que se contrapone al incremento del flujo uteroplacentario a lo largo del embarazo. Lo anterior indica que el estado de refractariedad a la Ang II se presenta también en la unidad placentaria. Debido a la baja expresión de AT2 no sólo en la placenta, sino en la mayoría de los órganos durante la vida adulta, el papel fisiológico de este receptor ha sido poco investigado, lo que ex-

Cuadro 1. Cambios de ET-1, Ang II y receptores en la preeclampsia.

Variable	Cambios	Resultado
ET-1	$\uparrow \text{ET-1} \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$ \downarrow $\uparrow \text{ROS} \rightarrow \downarrow \text{NO} \rightarrow \downarrow \text{GMPc} \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\downarrow \text{Ang II y } \downarrow \text{AT1} \rightarrow \downarrow \text{Ca}^{2+}$	Hipertensión Estrés oxidativo
Ang II	$\uparrow \text{AT1/B2} \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$ $\uparrow \text{AT1/AA} \rightarrow \uparrow \text{Ca}^{2+}$	

plica que los estudios sobre receptores durante la preeclampsia estén enfocados a los receptores AT1.

Angiotensina II en la preeclampsia

A diferencia del embarazo normal, las mujeres PE presentan una respuesta exagerada a la Ang II.⁵⁷ Lo anterior no puede atribuirse a los componentes del SRAA, ya que las concentraciones circulantes de la enzima convertidora de angiotensina, de Ang I y de Ang II, así como la actividad de la renina se encuentran disminuidas en la PE con respecto a mujeres embarazadas normotensas.⁵⁸ En la unidad placentaria, Kalenga, *et al*,⁵⁴ han mostrado que las concentraciones de la renina, la enzima convertidora de angiotensina y la Ang II no se encuentran modificadas, mientras que la expresión y síntesis del receptor AT1 están aumentadas en mujeres PE con respecto al embarazo normotenso,^{59,60} lo que sugiere que la respuesta exagerada a la Ang II a nivel placentario se debe en parte al aumento en el número de receptores AT1. Sin embargo, el número de receptores AT1 en las plaquetas no presenta diferencias significativas entre embarazo normotenso y complicado por PE,⁴⁹ sugiriendo que la respuesta exagerada a Ang II a nivel sistémico no se explica por modificaciones en el número de receptores. Interesantemente, AbdAlla, *et al*,⁵⁰ han demostrado en las plaquetas de mujeres preeclámpicas un aumento en la heterodimerización del receptor AT1 con el receptor de bradicinina B2, lo que se asoció con el aumento en la respuesta a Ang II mediante la activación de la proteína G_{q/11}. El incremento en el número de receptores heterodimerizados se debe al aumento de cerca de cinco veces en los receptores B2 en el grupo PE. El proceso de la heterodimerización involucra la unión del receptor AT1 al péptido que forma el asa que conecta las hélices transmembranales 3 y 4 del receptor B2.⁴⁹ Además, en este estudio se demostró que los receptores AT1 en las plaquetas de mujeres embarazadas normotensas se encuentran primordialmente en forma de monómeros y se inactivan con la presencia de especies reactivas de oxígeno (ROS) cuya concentración aumenta a lo largo del embarazo. Dicha inactivación explica en parte el estado de refractariedad a la Ang II durante el embarazo normal. En cambio, la presencia de heterodímeros AT1/B2 les confiere resistencia a la inactivación, no obstante las altas concentraciones de ROS en la PE, lo que favorece en parte el aumento en la respuesta a la Ang II. La respuesta exagerada a la Ang II en la placenta puede deberse al incremento en el

número de receptores AT1, pero no descarta la posibilidad de la presencia de heterodímeros, la cual no ha sido explorada en la unidad fetoplacentaria.

Además de la heterodimerización de los receptores AT1/B2, la presencia de anticuerpos agonistas del receptor AT1 (AT1-AA) en el suero de mujeres PE puede explicar la hipertensión en este padecimiento. Los primeros AT1-AA fueron producidos en conejos después de inmunizarlos con un péptido sintético que corresponde a los aa 165-191 de la segunda asa extracelular del receptor AT1 humano. El anticuerpo purificado fue específico para el receptor AT1, presentó propiedad de agonista con una afinidad de 1 nM y no modificó las características de unión del receptor. El uso de este anticuerpo en análisis de inmunoblot permitió reconocer una proteína de 59 ± 3 kDa cuya densidad de la banda era dosis-dependiente, banda que no se detectó al preincubar el anticuerpo con el AT1 comercial. Por otra parte, la presencia de calfostina, inhibidor de la PKC, previno el efecto estimulador, indicando que este efecto estaba mediado por PKC. Los autores sugieren que la segunda asa de los receptores acoplados a proteína G es el blanco específico de anticuerpos con propiedad agonista.⁶¹⁻⁶³

Tomando en cuenta los resultados obtenidos por Fu, *et al*,⁶² Wallukat, *et al*,⁵¹ estudiaron la presencia de AT1-AA en mujeres PE con el fin de establecer la posibilidad de una relación entre la hipertensión y los AT1-AA en estas mujeres. Al utilizar cardiomocitos de rata neonata, la fracción IgG obtenida de mujeres PE aumentó significativamente el número de latidos, estímulo que no fue observado con la fracción IgG obtenida de mujeres embarazadas normotensas. Además, la obtención de IgG de mujeres PE durante los primeros días posparto disminuyó hasta la mitad el estímulo observado, indicando que la producción de los AT1-AA se asocia con el desarrollo de la preeclampsia y desaparece con la resolución de la enfermedad en el posparto. La preincubación de los anticuerpos con el péptido que corresponde a la segunda asa extracelular del receptor AT1 inhibió por completo el efecto observado, demostrando la importancia de este fragmento en la activación del receptor AT1 por los AT1-AA. El mismo grupo de investigadores ha demostrado que al igual que la Ang II, el AT1-AA purificado y obtenido de mujeres PE aumenta la expresión del factor tisular (TF), efecto que no fue observado cuando se utilizó IgG de mujeres embarazadas normotensas, lo que sugiere que la activación de los receptores AT1 por los AT1-AA conlleva a una cascada de señales que estimulan la expresión del TF.⁶⁴ Lo anterior puede explicar el incremento de la expresión placentaria del TF y su

asociación con la reducción del flujo uteroplacentario en la preeclampsia.⁶⁵

Por otra parte, existe una relación entre los AT1-AA y el estrés oxidativo en la preeclampsia, ya que los anticuerpos aislados de suero de mujeres PE incrementaron la producción de ROS y la cantidad de proteínas y de RNAm que corresponden a las isoformas de la NADPH oxidasa, p22 phox, p47 phox y p67 phox en células del músculo liso vascular y trofoblásticas.⁶⁶ Lo anterior puede asociarse con el incremento de la expresión de la NADPH oxidasa, enzima estimuladora de la producción de ROS en células endoteliales y del sinciciotrofoblasto de mujeres PE.⁶⁷

Otra relación entre los AT1-AA y la PE se debe al hecho de que las mujeres PE presentan un aumento en las concentraciones citosólicas de Ca^{2+} en varios tipos celulares tales como plaquetas,⁶⁸ eritrocitos⁶⁹ y linfocitos.⁷⁰ En efecto, se ha demostrado que la fracción de IgG obtenida de mujeres PE y diluida 1:40 activa al receptor AT1, lo que resulta en el aumento de la concentración de calcio intracelular en células ováricas de hámster chino transfectadas por el receptor AT1, efectos que fueron bloqueados por la presencia de losartán, antagonista del receptor AT1. En cambio, el tratamiento con IgG obtenida de mujeres normotensas no presentó tales efectos aún con la dilución 1:5. Además, el aumento en el calcio intracelular se asoció con el estímulo de la expresión del factor de transcripción nuclear de las células T activadas,⁷¹ el cual está involucrado en el incremento de la transcripción de otros genes tales como el gen del factor de necrosis tumoral alfa⁷² cuya concentración en suero de mujeres PE está aumentada.⁷³

En resumen y tal como se muestra en el cuadro 1, la preeclampsia se asocia con aumento en las concentraciones de ET-1, presencia de receptores AT1/B2 en forma de heterodímeros y desarrollo de anticuerpos agonistas del receptor AT1, lo que explica en parte la hipertensión y el estrés oxidativo que se observan en este padecimiento.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al CONACYT por el apoyo recibido, proyecto 42489.

REFERENCIAS

1. Roiz Hernandez J, Jimenez Lopez J. Pre-eclampsia and eclampsia. Experience at the Centro Medico Nacional de Torreon. *Ginecol Obstet Mex* 2001; 69: 341-5.
2. Ceron-Mireles P, Harlow SD, Sanchez-Carrillo CI, Nunez RM. Risk factors for pre-eclampsia/eclampsia among working women in Mexico City. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15: 40-6.
3. Zalapa Martinez DF, Gomez Garcia A, Alvarez Aguilar C. Early hebdomadal complications in newborns from mothers with both mild and severe preeclampsia. *Ginecol Obstet Mex* 2003; 71: 238-43.
4. Halhali A, Villa AR, Madrazo E, Soria MC, Mercado E, Diaz L, et al. Longitudinal changes in maternal serum 1,25-dihydroxyvitamin D and insulin like growth factor I levels in pregnant women who developed preeclampsia: comparison with normotensive pregnant women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 553-6.
5. Romero-Gutierrez G, Malacara JM, Amador N, Fierro-Martinez C, Munoz-Guevara LM, Molina-Rodriguez R. Homeostatic model assessment and risk for hypertension during pregnancy: a longitudinal prospective study. *Am J Perinatol* 2004; 21: 455-62.
6. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
7. Boura AL, Walters WA, Read MA, Leitch IM. Autacoids and control of human placental blood flow. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1994; 21: 737-48.
8. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabédian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1828-33.
9. Halhali A, Wimalawansa SJ, Berentsen V, Avila E, Thota CS, Larrea F. Calcitonin gene- and parathyroid hormone-related peptides in preeclampsia: effects of magnesium sulfate. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 893-7.
10. Redman CWG. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta* 1991; 12: 301-8.
11. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308: 1592-4.
12. Rajmakers MTM, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia. Rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension* 2004; 44: 374-80.
13. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced antioxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2005; 26: 53-8.
14. Ariza AC, Bobadilla N, Fernández C, Muñoz-Fuentes RM, Larrea F, Halhali A. Effects of magnesium sulfate on lipid peroxidation and blood pressure regulators in preeclampsia. *Clin Biochem* 2005; 38: 128-33.
15. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-15.
16. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 2863-7.
17. Mondon F, Anouar A, Ferré F. Endothelin receptor subtypes in the microvillous trophoblastic membrane of early gestation and term human placentas. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 231-7.
18. Böhm F, Pernow J, Lindstrom J, Ahlborg G. ETA receptors mediate vasoconstriction whereas ETB receptors clear endothelin-1 in the splanchnic and renal circulation of healthy men. *Clin Sci* 2003; 104: 143-51.
19. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 325-415.
20. Mondon F, Kotto-Maka FD, Sabry S, Ferré F. Endothelin-induced phosphoinositide hydrolysis in the muscular layer of

- stem villi vessels of human term placenta. *Eur J Endocrinol* 1995; 133: 606-12.
21. Miwa S, Kawanabe Y, Okamoto Y, Masaki T. Ca²⁺ entry channels involved in endothelin-1-induced contractions of vascular smooth muscle cells. *J Smooth Muscle Res* 2005; 41: 61-75.
 22. Wedgwood S, Black SM. Endothelin-1 decreases endothelial NOS expression and activity through ETA receptor-mediated generation of hydrogen peroxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L480-L487.
 23. Liu S, Premont RT, Kontos CD, Huang J, Rockey DC. Endothelin-1 activates endothelial cell nitric-oxide synthase via heteromeric G-protein βγ subunit signaling to protein kinase B/Akt. *J Biol Chem* 2003; 278: 49929-35.
 24. Gregan B, Jorgensen J, Papsdorf G, Furkert J, Schaefer M, Beyermann M, et al. Ligand-dependent differences in the internalization of endothelin A and endothelin B receptor heterodimers. *J Biol Chem* 2004; 279: 27679-87.
 25. Ajne G, Wolff K, Fyhrquist F, Carlstrom K, Hemsen-Mortberg A, Nisell H. Endothelin converting enzyme (ECE) activity in normal pregnancy and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003; 22: 215-24.
 26. Ajne G, Ahlborg G, Wolff K, Nisell H. Contribution of endogenous endothelin-1 to basal vascular tone during normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 234-40.
 27. Hasegawa M, Sagawa N, Nanno H, Itoh H, Inamori K, Ihara Y, et al. Endothelin-1-like immunoreactivity and endothelin receptors in the human placenta from normotensive and hypertensive pregnancies. *J Perinat Med* 1996; 24: 460-1.
 28. Jauniaux E, Mignot TM, Rebours R, Robert B, Ferré F. Placental endothelin gene expression and endothelin concentration in fetal fluids of the first trimester gestational sac. *Mol Hum Reprod* 2000; 6: 758-62.
 29. Erdem M, Erdem A, Erdem O, Yildirim G, Memis L, Himmegottlu O. Immunohistochemical localization of endothelin-1 in human placenta from normal and growth-restricted pregnancies. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 307-13.
 30. Cervar M, Huppertz B, Barth S, Hahn T, Weiss U, Kaufmann P, et al. Endothelin A and B receptors change their expression levels during development of human placental villi. *Placenta* 2000; 21: 536-46.
 31. Aydin S, Benian A, Madazli R, Uludag S, Uzun H, Oz H. Plasma malondialdehyde, superoxide dismutase, sE-selectin, fibronectin, endothelin-1 and nitric oxide levels in women with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113: 21-5.
 32. Baksu B, Davas I, Baksu A, Akyol A, Gulbaba G. Plasma nitric oxide, endothelin-1 and urinary nitric oxide and cyclic guanosine monophosphate levels in hypertensive pregnant women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90: 112-17.
 33. Margarit L, Griffiths A, Tsapanos V, Decavalas G, Gumenos D. Second trimester amniotic fluid endothelin concentration. A possible predictor for pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol* 2005; 25: 18-20.
 34. Singh HJ, Rahman A, Larmie ET, Nila A. Endothelin-1 in feto-placental tissues from normotensive pregnant women and women with pre-eclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 99-103.
 35. Napolitano M, Miceli F, Calce A, Vacca A, Gulino A, Apa R, et al. Expression and relationship between endothelin-1 messenger ribonucleic acid (mRNA) and inducible/endothelial nitric oxide synthase mRNA isoforms from normal and preeclamptic placentas. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2318-23.
 36. Faxén M, Nisell H, Kublickiene KR. Altered gene expression of endothelin-A and endothelin-B receptors, but not endothelin-1, in myometrium and placenta from pregnancies complicated by preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 264: 143-9.
 37. Wolff K, Faxén M, Lunell NO, Nisell H, Lindblom B. Endothelin receptor type A and B gene expression in human nonpregnant, term pregnant and preeclamptic uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1295-1300.
 38. Alexander BT, Rinewalt AN, Cockrell KL, Massey MB, Bennett WA, Granger JP. Endothelin type A receptor blockade attenuates the hypertension in response to chronic reductions in uterine perfusion pressure. *Hypertension* 2001; 37: 485-9.
 39. LaMarca BB, Bennett WA, Alexander BT, Cockrell K, Granger JP. Hypertension produced by reductions in uterine perfusion in the pregnant rat: role of tumor necrosis factor-alpha. *Hypertension* 2005; 46: 1022-5.
 40. LaMarca BB, Cockrell K, Sullivan E, Bennett W, Granger JP. Role of endothelin in mediating tumor necrosis factor-induced hypertension in pregnant rats. *Hypertension* 2005; 46: 82-6.
 41. Thaete LG, Kushner DM, Dewey ER, Neerhof MG. Endothelin and the regulation of uteroplacental perfusion in nitric oxide synthase inhibition-induced fetal growth restriction. *Placenta* 2005; 26: 242-50.
 42. Matz RL, Van Overloop B, Gairard A. Hypotensive effect of endothelin-1 in nitric oxide-deprived, hypertensive pregnant rats. *Am J Hypertens* 2001; 14: 585-91.
 43. Roberts JM, Hubel CA. Oxidative stress in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1177-8.
 44. Fiore G, Florio P, Micheli L, Nencini C, Rossi M, Carretani D, et al. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4205-10.
 45. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. *Endocrinology* 2003; 144: 2179-83.
 46. Berry C, Touyz R, Dominicak AF, Webb RC, Johns DG. Angiotensin receptors: signaling, vascular pathophysiology, and interactions with ceramide. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281: H2337-H2365.
 47. Carey RM, Wang Z-Q, Siragy HM. Role of the angiotensin type 2 receptor in the regulation of blood pressure and renal function. *Hypertension* 2000; 35: 155-63.
 48. Carey RM, Howell NL, Jin X-H, Siragy HM. Angiotensin type 2 receptor-mediated hypotension in angiotensin type -1 receptor-blocked rats. *Hypertension* 2001; 38: 1272-7.
 49. AbdAlla S, Loether H, Quitterer U. AT1-receptor heterodimers show enhanced G-protein activation and altered receptor sequestration. *Nature* 2000; 407: 94-8.
 50. AbdAlla S, Loether H, El Massiery A, Quitterer U. Increased AT1 receptor heterodimers in preeclampsia mediate enhanced angiotensin II responsiveness. *Nature Medicine* 2001; 7: 1003-9.
 51. Wallukat G, Homuth V, Fische T, Lindschau C, Horstkamp B, Jupner A, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest* 1999; 103: 945-52.
 52. Morgan T, Craven C, Ward K. Human spiral artery renin-angiotensin system. *Hypertension* 1998; 32: 683-7.
 53. Nielsen AH, Schausier KH, Poulsen K. The uteroplacental renin-angiotensin system. *Placenta* 2000; 21: 468-77.
 54. Kalenga MK, de Gasparo M, Thomas K, Hertogh R. Angiotensin II and its different receptor subtypes in placenta and fetal membranes. *Placenta* 1996; 17: 103-10.
 55. Li X, Shams M, Zhu J, Khalig A, Wilkes M, Whittle M, et al. Cellular localization of AT1 receptor mRNA and protein in normal placenta and its reduced expression in intrauterine growth restriction. Angiotensin II stimulates the release of vaso relaxants. *J Clin Invest* 1998; 101: 442-54.

56. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. *Endocrine Reviews* 2003; 24: 261-71.
57. Rosenfeld CR. Mechanisms regulating angiotensin II responsiveness by the uteroplacental circulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R1025-R1040.
58. Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: 614-25.
59. Leung PS, Tsai SJ, Wallukat G, Leung TN, Lau TK. The upregulation of angiotensin II receptor AT(1) in human preeclamptic placenta. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 184: 95-102.
60. Laskowska M, Vinson GP, Szumilo J, Laskowska K, Lesczynska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Comparative analysis of the angiotensin-II receptor in placental vascular endothelial cells in preeclamptic and normotensive patients. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 55-60.
61. Fu ML, Schulze W, Wallukat G, Elies R, Eftekhari P, Hjalmarsson A, et al. Immunohistochemical localization of angiotensin II receptors (AT1) in the heart with anti-peptide antibodies showing a positive chronotropic effect. *Receptors Channels* 1998; 6: 99-111.
62. Fu ML, Leung PS, Wallukat G, Bergstrom G, Fu H, Schulze W, et al. Agonist-like activity of antibodies to angiotensin II receptor subtype 1 (AT1) from rats immunized with AT1 receptor peptide. *Blood Press* 1999; 8: 317-24.
63. Fu ML, Herlitz H, Schulze W, Wallukat G, Micke P, Eftekhari P, et al. Autoantibodies against the angiotensin receptor (AT1) in patients with hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 945-53.
64. Dechend R, Homuth V, Wallukat G, Kreuzer J, Park JK, Theuer J, et al. AT(1) receptor agonistic antibodies from preeclamptic patients cause vascular cells to express tissue factor. *Circulation* 2000; 101: 2382-7.
65. Di Paolo S, Volpe P, Grandaliano G, Stallone G, Schena A, Greco P, et al. Increased placental expression of tissue factor is associated with abnormal uterine and umbilical Doppler waveforms in severe preeclampsia with fetal growth restriction. *J Nephrol* 2003; 16: 650-7.
66. Wallukat G, Neichel D, Nissen E, Homuth V, Luft FC. Agonistic autoantibodies directed against the angiotensin II AT1 receptor in patients with preeclampsia. *Can J Physiol Pharmacol* 2003; 81: 79-83.
67. Cui XL, Brockman D, Campos B, Myatt L. Expression of NADPH oxidase isoform 1 (Nox1) in human placenta: involvement in preeclampsia. *Placenta* 2006; 27: 422-31.
68. Haller H, Oeney T, Hauck U, Distler A, Philipp T. Increased intracellular free calcium and sensitivity to angiotensin II in platelets of preeclamptic women. *Am J Hypertens* 1989; 2: 238-43.
69. Sowers JR, Zemel MB, Bronsteen RA, Zemel PC, Walsh MF, Standley PR, et al. Erythrocyte cation metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 441-5.
70. Hojo M, Suthanthiran M, Helseth G, August P. Lymphocyte intracellular free calcium concentration is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1209-14.
71. Thway TM, Shlykov SG, Day M-C, Sanborn BM, Gilstrap LC, Xia Y, et al. Antibodies from preeclamptic patients stimulate increased intracellular Ca²⁺ mobilization through angiotensin receptor activation. *Circulation* 2004; 110: 1612-19.
72. Canellada A, Cano E, Sanchez-Ruiloba L, Zafra F, Redondo JM. Calcium-dependent expression of TNF-alpha in neural cells is mediated by the calcineurin/NFAT pathway. *Mol Cell Neurosci* 2006; 31: 692-701.
73. Velzing-Aarts FV, Musket FA, van der Dijks FP, Duits AJ. High serum interleukin-8 levels in afro-caribbean women with preeclampsia. Relations with tumor necrosis factor-alpha, duffy negative phenotype and von Willebrand factor. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 319-22.

Reimpresos:

Dr. Ali Halhali

Departamento de Biología de la Reproducción,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán,
Vasco de Quiroga No. 15, Tlalpan
14000, México, D.F.
Tel.: (52) (55) 5487-0900
fax: (52) (55) 5655-9859.
Correo electrónico: alih@quetzal.innsz.mx

Recibido el 28 de febrero de 2006.
Aceptado el 14 de agosto de 2006.