

Estado actual de la preeclampsia en México: de lo epidemiológico a sus mecanismos moleculares

Elly Natty Sánchez-Rodríguez,* Sonia Nava-Salazar,* Carlos Morán,**
Juan Fernando Romero-Arauz,** Marco Antonio Cerbón-Cervantes*

* Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. ** Hospital de Ginecología Número 4. IMSS.

The two leading hypothesis regarding the molecular mechanisms and etiology of preeclampsia, and the Mexican experience in the world context

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is one of the most severe complications of pregnancy. PE is responsible for the highest rates of morbidity and mortality for both pregnant women and the neonate. In this review, we first address general aspects of PE and its diagnosis, along with some epidemiological aspects of this disease in the Mexican population, in particular the experience from the Instituto Mexicano del Seguro Social. Even though over the last 20 years a great deal of evidence has accumulated regarding PE's pathophysiology, an exact mechanism to explain its etiology has not been established. This review aims to cover the status of two of the most important hypotheses in the etiology of PE: the immunological and the placental ischemia hypotheses. Recent data suggest that Natural Killer cells (NK) play a major role in the decidual spiral arteriole remodeling and in normal placental development. In genetic studies, KIR receptors present in NK cells have been involved in the susceptibility for the disease. In this review, we discuss data of our group regarding the presence of NK cells in the decidua, at the end of pregnancy and the genotypes of KIR receptors in normal and preeclamptic Mexican population. PE is characterized by abnormal placentation and hypoxia with an increase of anti-angiogenic factors; the Hypoxia-inducible factor 1- α (HIF1- α) is over expressed in PE. In this review, we also included some of our results concerning the polymorphisms and regulation of HIF in preeclamptic women.

Key words. Preeclampsia. Natural killer cells. KIR receptors. Angiogenesis. Hypoxia-inducible factor.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PE) es una de las principales causas de morbilidad y de las más importantes de mortalidad materna y perinatal a nivel mundial, en

RESUMEN

La preeclampsia (PE) es una de las complicaciones más severas del embarazo, cuya etiología es desconocida. Esta revisión aborda aspectos generales y de diagnóstico de la PE, así como aspectos epidemiológicos en población mexicana, en particular la experiencia del Instituto Mexicano del Seguro Social. Nos enfocamos también al análisis y actualización de dos de las principales hipótesis que tratan de explicarla: la inmunológica y la de isquemia placentaria. Diversos estudios sugieren que las células asesinas naturales (NK) participan en el proceso de remodelación vascular de la placenta y en el desarrollo normal de ésta. Análisis genéticos indican que los receptores KIR presentes en las células NK, podrían participar en la susceptibilidad a la enfermedad. En esta revisión discutimos resultados recientes de nuestro grupo que muestran la persistencia de las células NK en la decidua materna, al final del embarazo, así como los genotipos para los receptores KIR en mujeres mexicanas con embarazos normo-evolutivos y con PE. Se sabe que esta enfermedad se caracteriza por una deficiente placentación, hipoxia y un aumento en la concentración de factores anti-angiogénicos relacionados con la sobre-expresión del factor inducible por hipoxia 1 α (HIF1- α). Discutimos avances de nuestros resultados sobre la regulación de HIF y dos de los polimorfismos de este gen, en mujeres con PE en población mexicana.

Palabras clave. Preeclampsia. Células asesinas naturales. Receptores KIR. Angiogénesis. Factor inducible por hipoxia.

países en vías de desarrollo como los de América Latina y el Caribe constituye la principal causa de muerte materna (> 25%).^{1,2}

Se calcula que mueren anualmente en el mundo 50,000 mujeres por PE,³ la Organización Mundial de

la Salud reporta que cada siete minutos muere una mujer por esta causa.⁴ En México, de acuerdo con la Secretaría de Salud, la PE representa hasta 34% del total de las muertes maternas, por lo que constituye la principal causa de muerte asociada a complicaciones del embarazo.⁵

Dentro de la atención a la salud materna en nuestro país, el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) desempeña un papel fundamental, ya que en sus instalaciones médicas se atiende 50% del total de los nacimientos hospitalarios. En el periodo de tiempo comprendido entre 1991 y 2005, Velasco reportó 3,553 defunciones maternas en las unidades médicas del IMSS; en los 15 años analizados la mortalidad materna hospitalaria en esta institución se redujo 40.4%, al pasar de 45.3 a 27 por 100,000 nacidos vivos. A pesar de la disminución observada en la mortalidad materna, las principales causas de muerte materna que se mantuvieron a lo largo del periodo estudiado fueron la PE-eclampsia, hemorragia obstétrica y la tromboembolia pulmonar.⁶ Dentro de estos padecimientos la PE varía de 2 a 10%, dependiendo de la población estudiada y la definición de PE usada.⁷

La PE es un síndrome único en seres humanos de causa desconocida que sigue siendo uno de los enigmas en la medicina moderna. Es probablemente una de las enfermedades más complejas en el ser humano que presenta datos clínicos y de laboratorio heterogéneos en donde la patogénesis puede variar dependiendo de los factores de riesgo preexistentes. Por ejemplo, la PE puede ser diferente en una mujer con enfermedad vascular subyacente, enfermedad renal o autoinmune en comparación con una paciente primigesta, con obesidad⁸ o embarazo múltiple.^{7,9}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO PATOLÓGICAS DE LA PREECLAMPSIA

La PE es un síndrome de origen idiopático, que puede presentar manifestaciones prácticamente en todos los aparatos y sistemas del binomio feto-materno. Se caracteriza por:

- Hipoperfusión tisular generalizada.
- Aumento en las resistencias vasculares periféricas.
- Daño endotelial.
- Cambios metabólicos.
- Consumo plaquetario.
- Aumento en la respuesta inflamatoria.
- Activación del sistema de coagulación y
- Una respuesta vascular anormal placentaria.^{10,11}

Los hallazgos clínicos se pueden manifestar como síndrome materno (hipertensión arterial y proteinuria con o sin manifestaciones multisistémicas) y/o síndrome fetal (oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino -RCIU- y alteraciones de la oxigenación).^{11,12}

El síndrome materno se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa, asociada a proteinuria. Dependiendo del nivel de estos parámetros, así como de los datos de compromiso multisistémico, puede presentarse en forma severa.^{13,14} En México, de acuerdo con los lineamientos técnicos de la Secretaría de Salud, la clasificación incluye una forma leve y otra severa que para fines convencionales incluimos en esta revisión. Los criterios de clasificación se enlistan en el cuadro 1.^{5,15,16}

Dentro de las complicaciones de esta enfermedad se encuentra la eclampsia (< 1%), definida como el desarrollo de crisis convulsivas en pacientes con signos y síntomas de PE en ausencia de otras causas de convulsiones, el síndrome de HELLP (10-20%), una variante atípica de la PE severa, caracterizada desde el punto de vista bioquímico por hemólisis microangiopática, elevación de las enzimas hepáticas y trombocitopenia.¹¹

Otras complicaciones que se pueden presentar son la coagulación intravascular diseminada (10%), edema agudo pulmonar cardiogénico (2-5%), insuficiencia renal aguda (1-5%), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (1-4%), insuficiencia hepática o hemorragia (< 1%), evento vascular cerebral, edema cerebral e insuficiencia cardíaca.¹¹

Las tres principales causas de muerte materna debidas a PE son:

- Hemorragia cerebral (46%).
- Síndrome de HELLP (12%).
- Coagulación intravascular diseminada (10.7%).¹⁷

Los datos tanto epidemiológicos como los estudios histológicos de la placenta y de ultrasonografía Doppler de arteria umbilical, muestran que las principales repercusiones en el síndrome fetal se deben a la deficiente perfusión placentaria. En la RCIU, la desnutrición y el bajo peso al nacer son dos elementos comunes que se distinguen en el neonato. El 30% de los neonatos de embarazos con PE presentan RCIU.¹⁸

En la actualidad el único tratamiento efectivo para la PE es la interrupción oportuna del embarazo, del 15 al 23% de los nacimientos pretérmino es-

Cuadro 1. Criterios de diagnóstico de PE.^{5,15,16}

PE	Tensión Arterial* [mm Hg] Sistólica y/o Diastólica		Proteinuria	Otros
Leve	≥ 140	≥ 90	≥ 300mg ** o ≥ 30 mg/dL ***	No evidencia de compromiso multisistémico o de vasoespasmos persistentes
Severa [†]	≥ 160	≥ 110	≥ 2 g**	Oliguria: diuresis < de 500 ml en 24 horas Creatinina sérica > 1.2 mg/dl Trastornos cerebrales severos persistentes o alteraciones visuales Edema agudo pulmonar Dolor epigástrico o en cuadrante superior derecho del abdomen Disfunción hepática (TGO ≥ 70/Ul) Trombocitopenia (< 100,000 mm ³) Coagulación intravascular diseminada Cianosis RCIU

* Se requieren por lo menos dos tomas con diferencia de seis horas entre cada una con la paciente en reposo en un lapso no mayor de siete días. ** Recolección de orina de 24 h. *** En dos muestras de orina tomadas al azar con diferencia de 6 horas entre cada una, pero en un lapso no mayor de siete días. [†] Se requiere uno o más de los criterios enlistados.

tán indicados médicamente por PE,¹⁹ que deja consecuencias a corto y largo plazos con diferentes grados de severidad, la tasa de mortalidad perinatal en los infantes de madres con PE es cinco veces mayor que en embarazos sin complicaciones.¹⁷

MECANISMOS MOLECULARES EN LA PREECLAMPSIA: DIVERSAS HIPÓTESIS DE SU ETIOLOGÍA

A pesar de la gran cantidad de investigación que se ha realizado para conocer la etiología de la PE, ésta es aún desconocida. Aparentemente la placenta tiene un papel fundamental en su patogénesis, en gran parte debido a que los signos y síntomas clínicos desaparecen una vez que se interrumpe el embarazo,²⁰ pero además porque la PE se caracteriza por un desarrollo deficiente de este órgano, con una invasión endovascular superficial del trofoblasto y una remodelación inadecuada de las arterias espirales de la decidua y el miometrio. Lo anterior genera hipoperfusión placentaria, estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria exacerbada que lleva a las características clínicas de la PE.^{11,21}

Los diferentes estudios clínicos y moleculares recientes, permiten avanzar en algunas hipótesis que explican la patogénesis de la enfermedad, entre las más importantes están: la adaptación inmunológica inadecuada y la isquemia placentaria.²² La figura 1 integra en forma resumida estas dos hipótesis, así como la secuencia de eventos que podrían llevar al

desarrollo de PE, aspectos que serán discutidos en detalle a lo largo de esta revisión.

Adaptación inmunológica inadecuada

Durante la formación de la placenta, las interacciones materno-fetales son críticas para el éxito de este proceso. En las etapas tempranas de la gestación, las células del trofoblasto extraveloso invaden la pared uterina hasta el primer tercio del miometrio y se asocian con las arterias espirales, en donde reemplazan la pared vascular, esto hace que las arterias espirales se distiendan y se incremente el flujo sanguíneo hacia la placenta, permitiendo una perfusión adecuada y la llegada de nutrientes al feto.²³ La interacción de leucocitos deciduales con células del trofoblasto es crítica para este proceso, la población de leucocitos deciduales que constituye la más abundante en la decidua, son células asesinas naturales (NK), las cuales representan más de 40% de las células deciduales al momento de la implantación.²⁴

Las células NK representan hasta 10% de los linfocitos de sangre periférica, y pueden encontrarse en varios tejidos incluyendo la decidua. Estas células se caracterizan por la expresión de marcadores de superficie CD56, CD16 y pueden ser subdivididas en dos poblaciones basadas en la densidad del marcador CD56 (brigth-fuerte o dim-medio), 90 a 95% de las células NK circulantes pertenecen al fenotipo CD56^{dim} CD16⁺ y son altamente citotóxicas; mien-

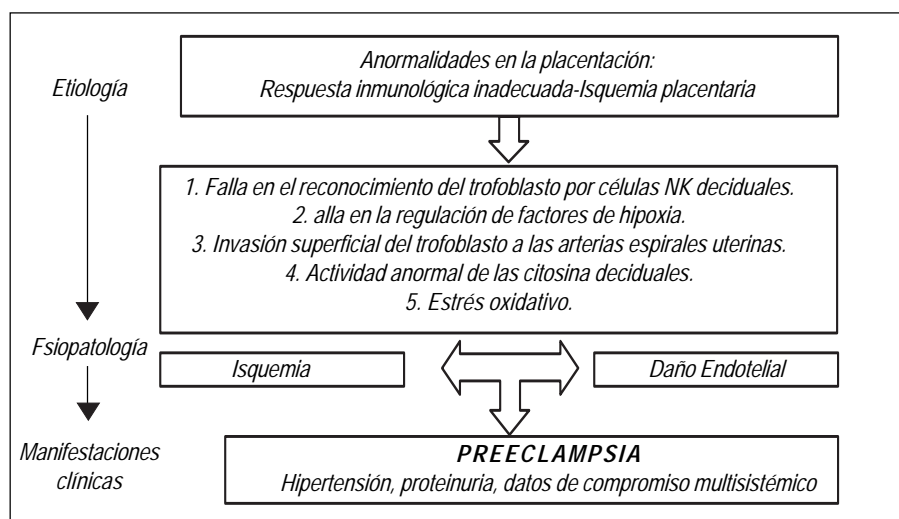


Figura 1. Etiología y fisiopatología de la PE. El reconocimiento inadecuado de las células del trofoblasto por parte de las células NK, así como la falla en la regulación de factores de hipoxia, provocan una invasión superficial del trofoblasto a las arterias espirales uterinas, una falta de remodelación, actividad anormal de citocinas, inflamación y estrés oxidativo que generan isquemia, daño endotelial y finalmente hipertensión, proteinuria así como algunos otros datos de compromiso multisistémico.

tras que el resto son CD56^{brigh} CD16⁻ y son muy eficientes en la secreción de citocinas, especialmente IFN- γ .²⁵ En la decidua se han caracterizado células NK principalmente en la gestación temprana, éstas poseen un fenotipo CD56^{brigh} CD16⁻ y son muy eficientes en la secreción de citocinas.²⁶ Menos atención se ha puesto para caracterizar células NK al final del embarazo y aunque algunos autores proponen que esta población disminuye considerablemente, los datos que se tienen hasta el momento son controversiales debido a las diferentes técnicas utilizadas para su cuantificación y las regiones de la decidua analizadas.²⁷ En nuestro laboratorio, hemos encontrado células NK con fenotipo CD56^{brigh}, CD16⁻ en la decidua tanto de mujeres con embarazos normo-evolutivos como aquellas complicadas con PE (Datos sometidos a publicación).

Recientemente, Jacob, *et al.* (2006) demostraron mediante estudios *in vitro* e *in vivo*, que las células NK participan en la remodelación de las arterias espirales uterinas, al promover la angiogénesis en los sitios de implantación del embrión. En contacto con células del trofoblasto, estas células son capaces de secretar factores angiogénicos (factor de crecimiento del endotelio vascular -VEGF- y factor de crecimiento placentario -PIGF-) previamente detectados a nivel de RNA mensajero y proteína,^{28,29} así como factores quimiotácticos (IL-8, IP-10, SDF-1 y Eotaxina-1) necesarios para la migración del trofoblasto hacia la decidua. En este estudio se demostró que solo las células NK aisladas de decidua, al ponerlas en contacto con una línea celular de trofoblasto, fueron capaces de promover la migración, invasión y angiogénesis de la línea tumoral de trofoblasto.³⁰ Estudios más recientes proponen que la participa-

ción de las células NK en la remodelación arterial uterina, puede ocurrir incluso antes de su interacción con células del trofoblasto, mediante la inducción de apoptosis del músculo liso vascular y a través de la inducción de la degradación de la matriz extracelular.³¹

La interacción de las células NK del endometrio con el trofoblasto se lleva a cabo gracias a un reconocimiento específico mediado a través de receptores en las células NK y sus ligandos en las células del trofoblasto. Las funciones efectoras de las células NK, dependen de una regulación muy fina entre receptores inhibidores y activadores. Dichos receptores pueden pertenecer a distintas familias estructurales: receptores de tipo Inmunoglobulina (KIR), receptores heterodiméricos de lectina tipo C (CD94/NKG), transcritos del tipo inmunoglobulina (ILT) y receptores citotóxicos de células NK (NCR).²⁹ Los receptores KIR reconocen moléculas de histocompatibilidad del trofoblasto, específicamente HLA-G y HLA-C, este último es el único HLA altamente polimórfico expresado en tejido trofoblástico. La interacción entre moléculas HLA del trofoblasto y los receptores KIR de las células NK del endometrio materno, inhibe la actividad citotóxica y modula la producción de citocinas y factores de crecimiento por las células NK, favoreciendo el crecimiento del trofoblasto, la invasión del endometrio y la remodelación vascular, necesarias todas para el desarrollo normal de la placenta.³²

La familia de receptores KIR consta por lo menos de 14 miembros diferentes, cuando tienen dos dominios extracelulares son llamados 2D y aquellos con tres dominios extracelulares son llamados 3D. Funcionalmente se subdividen en receptores inhibidores

o activadores, dependiendo de su dominio intra-citoplásmico, los que tienen un dominio intra-citoplásmico largo (L) transducen señales inhibitoras a través de sus inmunorreceptores con motivos de inhibición basados en tirosinas (ITIM), en tanto que los que cuentan con un dominio intra-citoplásmico corto (S), transducen señales de activación gracias a que se asocian a la proteína adaptadora DAP-12, la cual contiene inmunorreceptores con motivos activadores basados en tirosinas (ITAM).

La región genómica *KIR* contiene una familia de genes altamente polimórficos y homólogos, localizados en el cromosoma 19q13.4, dentro del complejo de receptores de leucocitos (LCR). Basados en estudios poblacionales, el orden de los genes *KIR* a lo largo del cromosoma ha determinado principalmente dos haplotipos distintos:

- **Haplotipo A.** Contiene un solo gen activador: *2DS4*
- **Haplotipo B.** Contiene varias combinaciones de activadores: *2DS1*, *2DS2*, *2DS3*, *2DS5*, *3DS1* y *2DS4*.

Los genes *KIR* están arreglados en tandem y cuentan con una característica notable y es que el contenido de genes varía entre haplotipos. La variación en el locus *KIR* es una combinación del polimorfismo alélico con el número y tipos de genes presentes en un haplotipo dado. Los genes *2DL4*, *3DP1*, *3DL2* y *3DL3*, están presentes en ambos haplotipos y se piensa que son indispensables en la generación de diversidad de todos los haplotipos determinados hasta el momento.³³⁻³⁵

Un estudio realizado en población caucásica, que comparó el genotipo de receptores KIR en mujeres con embarazos normales y en mujeres con PE, encontró que la combinación del genotipo AA (inhibidor), específicamente la presencia del gen *KIR2DL1* en las mujeres con PE, en combinación con el HLA-C2 (ligandos con una lisina en la posición 80, HLA-C^{Lys80}) en sus bebés, aumentaba la prevalencia de PE hasta en 50%. Ya que esta interacción es considerada una fuerte señal inhibitoria, se considera que es la inhibición y no la activación de las células NK la que predispone a la PE, ya que las células no podrían participar en la remodelación arterial uterina al estar inhibidas y proponen que por el contrario, la presencia de receptores activadores podría ser protectora para la enfermedad.³⁶

Debido a la complejidad inherente de los genes *KIR*, a la diversidad poblacional que presentan y a las características genéticas particulares de la pobla-

ción mexicana, estamos estudiando los genotipos de receptores KIR en mujeres con PE, los resultados encontrados hasta el momento, sugieren que hay diferencias en la frecuencia de genes de tipo activador en las mujeres con PE comparadas con mujeres con embarazos normoevolutivos (Datos en vías de publicación).

Todos estos datos sugieren que la respuesta inmune en la decidua materna en pacientes con PE depende en gran medida de la capacidad de reconocimiento de las células NK, de sus receptores KIR, de sus genotipos y de los ligandos en el feto que puedan reconocerse en el ambiente uterino durante las etapas críticas de la remodelación arterial uterina.

Hipótesis de isquemia placentaria

La preservación de la morfología y función de las vellosidades, así como la regulación de la diferenciación del trofoblasto, son críticas para la formación de la placenta.^{37,38} Las primeras ocho semanas del embarazo se desarrollan en un ambiente de hipoxia, en la que se mantiene al trofoblasto en un estado proliferativo y poco diferenciado, con un fenotipo con características de no invasividad. De las semanas 10 a la 12 de gestación, el rápido incremento en la concentración de oxígeno completa el proceso de diferenciación e invasión por el trofoblasto.^{38,39}

En condiciones de hipoxia, se activa el factor inducible por hipoxia alfa (HIF- α), el cual es un factor de transcripción que promueve la transcripción de factores angiogénicos y no angiogénicos.⁴⁰ Los factores angiogénicos son indispensables para el desarrollo normal de la placenta, principalmente en procesos de proliferación, vascularización y migración de las células del trofoblasto hacia la región materna; entre los mas importantes tenemos al VEGF, sus receptores VEGFR-1 (Flt1) y VEGFR-2, factor de crecimiento del fibroblasto (FGF), angio-poyetina (ANG) y el PlGF.^{41,42}

HIF- α también puede inducir inhibidores de la diferenciación del trofoblasto, como el factor de crecimiento transformante beta3 (TGF β 3) y Hash-2. De esta forma, durante las primeras ocho semanas de gestación, el trofoblasto se mantiene en un estado poco diferenciado y proliferativo; conforme aumenta la edad gestacional y la concentración de oxígeno, HIF- α y TGF β 3 disminuyen su expresión, completando la diferenciación del trofoblasto.^{43,44}

En el trofoblasto de mujeres con PE, se ha encontrado sobreexpresión de HIF- α y sus proteínas blanco, principalmente factores no angiogénicos

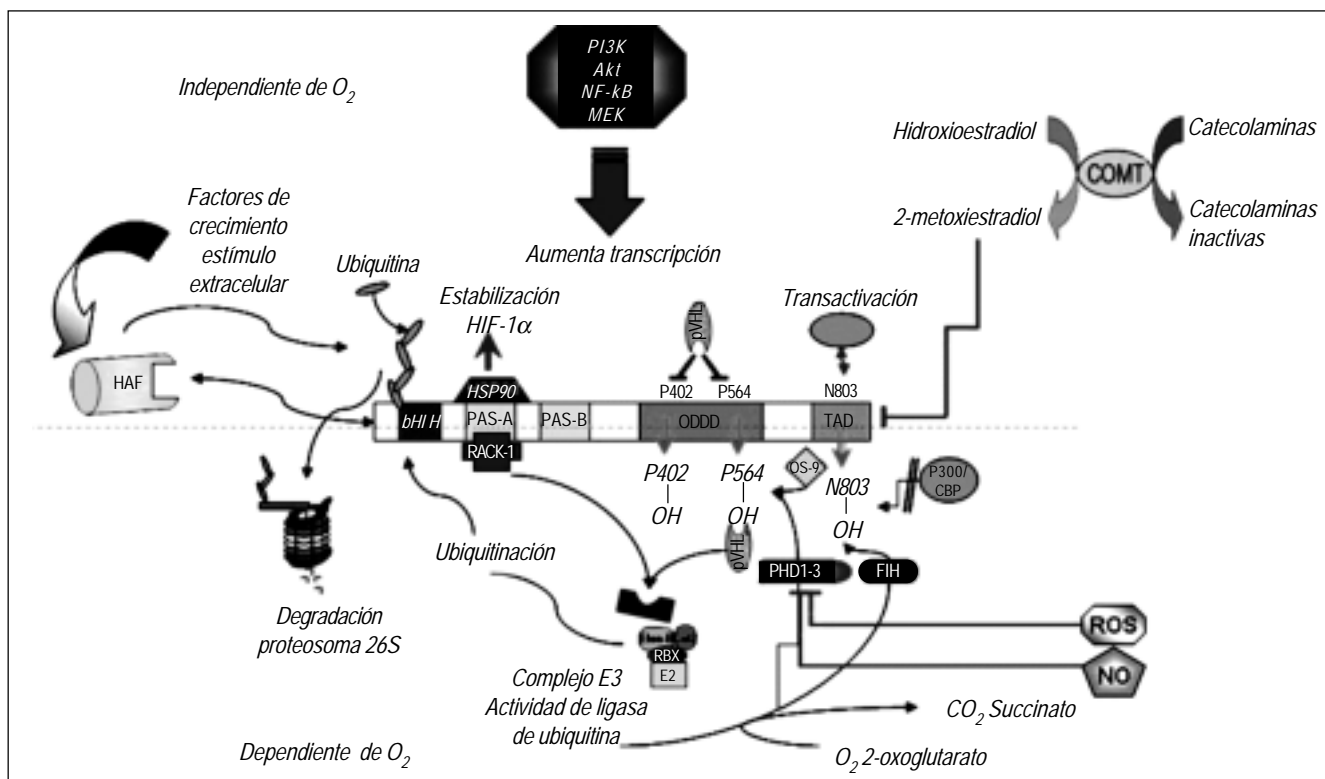


Figura 2. Vía que regulan HIF- α Dependiente de la concentración de O_2 , bajo condiciones de normoxia, la hidroxilación de dos residuos de prolina de HIF- α , mediada por OS-9, favorecen la unión con la pVHL. RACK1 facilita la unión de pVHL con la Elonguina C, lo cual forma parte del complejo E3 con actividad de ligasa de ubiquitina, para su posterior degradación vía proteosoma 26S. HAF recluta a HIF- α a su degradación vía poliubiquitinación y el 2-metoxiestradiol inhibe su expresión, el mecanismo exacto por el cual actúa aún no se conocen. Rutas que inducen la expresión de HIF- α ROS y NO inhiben las hidroxilasas PHD1-3 y FIH, impidiendo la unión con pVHL; la interacción con HSP90 estabiliza a HIF- α y PI3K, AKT, MEK y NF- κ B aumentan su transcripción.

(tirosina 1 tipo fms soluble –sFlt-1– y endoglina soluble –sEng–) e inhibidores de la diferenciación del trofoblasto (TGF β 3). sFlt-1 es una variante trunca del receptor membranar VEGFR1, antagonista de VEGF y PlGF; de manera similar actúa sEng, el receptor soluble para TGF- β 1.⁴⁴⁻⁴⁶

En mujeres con PE se ha observado una disminución de los factores angiogénicos y aumento de factores anti-angiogénicos e inhibidores de la diferenciación del trofoblasto, lo cual coincide con los fenotipos observados en las placentas de estas pacientes, que se caracterizan por una invasión inadecuada debido a un trofoblasto inmaduro.^{47,48}

El desbalance entre factores angiogénicos y anti-angiogénicos se ha propuesto como una de las causas del desarrollo de PE, en donde HIF- α es el principal regulador de dichos factores. Varios grupos de trabajo están estudiando las diferentes vías que regulan a este factor, como probable causa de su sobre-expresión en la placenta de mujeres con PE.^{49,50}

La regulación de HIF- α es muy compleja (Figura 2), siendo la degradación vía poliubiquitinación dependiente de la concentración de oxígeno, una de las más importantes y la mejor caracterizada.⁵¹⁻⁵³

Regulación de HIF- α dependiente de O_2

La proteína HIF es un factor de transcripción heterodimérico (HIF- α y HIF- β). Hay tres isoformas de HIF- α , las mejor caracterizadas son HIF-1 α y HIF-2 α , cuya actividad transcripcional está regulada a través de dos dominios de transactivación localizados hacia el extremo carboxilo terminal, llamados N-TAD y C-TAD.^{54,55}

HIF1- α es regulado directamente por la proteína von Hippel Lindau (pVHL), la cual, forma un complejo con las proteínas elongina C, elongina B, Cul2, la enzima E2 conjugada con ubiquitina y Rbx1; este complejo tiene actividad de ligasa E3 de ubiquitina, el cual se encarga de la poliubiquitina-

ción para su posterior degradación por el proteosoma 26S.⁵⁶

En presencia de oxígeno, HIF- α es hidroxilado enzimáticamente por miembros de la familia EGLN1-3 o PHD1-3, en uno de dos posibles residuos de prolina (Pro) dentro del dominio N-TAD.^{57,58} La hidroxilación de, Pro402 y/o Pro564, en la proteína HIF- α , genera un sitio de unión para la pVHL. En condiciones de hipoxia, los residuos de prolina de HIF- α no se hidroxilan y por lo tanto, no interactúan con pVHL, por esta razón, este dominio de HIF- α también se conoce como dominio de degradación único dependiente de oxígeno (ODDD).⁵⁹⁻⁶¹ En condiciones bajas de oxígeno, HIF- α se estabiliza, transloca al núcleo y se dimeriza con HIF- β formando un complejo activo que se une a elementos de respuesta en el promotor de sus genes blanco, permitiendo su transcripción.^{59,60}

Rajakumar, *et al.* (2006) comenzaron a estudiar esta ruta de degradación como probable causa de su sobre-expresión, no encontrando diferencias en la expresión de pVHL en la placenta de mujeres con embarazos normoevolutivos y PE; sin embargo, observaron un aumento en la hidroxilasa PHD-3, cuya probable participación sea la de reestablecer la concentración de HIF- α .^{62,63}

Actualmente estamos estudiando otros aspectos de la regulación de HIF- α , los datos que hemos obtenido nos indican que hay diferencias en la expresión de pVHL, cuando comparamos los grupos de mujeres con PE severa con respecto a los de PE leve y normotensas. También hemos analizado diferentes hidroxilasas que participan en esta vía y al igual que Rajakumar, observamos un aumento en la expresión de algunas de éstas (Datos en vías de publicación).

Debido a la compleja regulación de la expresión de HIF- α , es importante realizar un análisis de otras proteínas involucradas en su degradación, con el fin de entender la desregulación de esta vía de señalización, fundamental en la fisiopatología de la placenta de mujeres con PE.

Además de los diferentes mecanismos que pueden aumentar la expresión de HIF- α , existen factores genéticos que también pueden modificar su expresión. El gen *HIF1A* es muy polimórfico, Yamada, *et al.* (2005) describieron 35 polimorfismos, tres de los cuales se localizan en regiones codificantes, S28Y, P582S y A588T.⁶⁴ Tanimoto, *et al.* (2003) describieron que la presencia de los polimorfismos P582S y A588T pueden aumentar la actividad transcripcional de este gen en comparación con la isoforma común.⁶⁵ Estos polimorfismos se localizan en el exón 12, el cual codifica para el ODDD, dominio de vital importancia para la unión de HIF- α con pVHL. Per-

cy, *et al.* (2003) demostraron que el polimorfismo P582S no interviene en la hidroxilación del residuo de prolina 564, importante para el reconocimiento de la pVHL, pero sí le confiere mayor estabilidad a la isoforma con este polimorfismo.⁶⁶ Recientemente se ha estudiado la presencia de estos polimorfismos como factores de riesgo para diferentes enfermedades, en donde HIF- α se encuentra alterado.^{64,67-69}

Heino, *et al.* (2008) estudiaron estos polimorfismos y su relación con el desarrollo de PE en población finlandesa, sin encontrar una asociación.⁷⁰ Nosotros encontramos frecuencias similares a las reportadas en otras poblaciones, sin diferencias significativas cuando comparamos mujeres con PE y mujeres embarazadas normotensas, lo cual sugiere que otros factores asociados a HIF- α podrían participar en el desarrollo de PE.

En resumen, HIF- α tiene una participación fundamental para el desarrollo normal de la placenta, por lo que algunas alteraciones en su expresión y en sus genes blanco, podrían relacionarse con el desarrollo de PE.

CONCLUSIONES

La PE es un problema de salud pública en México y en el mundo, es responsable de una muy alta morbilidad y mortalidad materna. En el sector salud en México tiene implicaciones económicas importantes. Esta enfermedad sigue siendo un reto para la investigación biomédica, ya que su etiología es aún desconocida, lo que complica su detección temprana, su prevención y su manejo. Aunque se ha avanzado mucho en el estudio de múltiples genes involucrados en la fisiopatología, como son los genes KIR de las células NK deciduales y los que participan en la regulación de HIF, los cuales se han descrito en detalle a lo largo de esta revisión, no se ha encontrado la causa precisa que desencadena la enfermedad.

Con base en lo anterior, podemos concluir que se requiere más investigación realizada de forma integral, para conocer los aspectos genéticos y moleculares que permitan mejorar la prevención y manejo clínico de la PE, con la finalidad de poder disminuir los porcentajes de morbilidad y mortalidad del binomio feto-materno y la enorme inversión económica que representa para el sector salud.

AGRADECIMIENTOS.

Este trabajo es colaboración entre la UNAM y el Hospital de Ginecología No.4 del IMSS. Los autores

REFERENCIAS

1. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet* 2006; 367: 1066-74.
2. Chandiramani M, Shennan A. Hypertensive disorders of pregnancy: A UK based perspective. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 96-101.
3. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA* 2002; 287: 3183-6.
4. Von Dadalszen P, Magee L. What matters in preeclampsia are the associated adverse outcomes: the view from Canada. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20: 110-5.
5. Secretaría de Salud. Lineamiento Técnico. Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. 4a. Ed. México, DF. 2007.
6. Velasco ME, Navarrete HE. Mortalidad materna en el IMSS, 1991-2005. Un periodo de cambios. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44: S121-S128.
7. Sibai BM. Biomarker for hypertension-preeclampsia: are we close yet? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 1-3.
8. Moran C, Sandoval T, Duque X, González S, Moran S, Bermudez JA. Increased insulin levels independent of gestational overweighting women with preeclampsia. *Arch Med Res* 2006; 37: 749-54.
9. Roberts J, Gammill H. Preeclampsia recent insights. *Hypertension* 2005; 46: 1243-61.
10. Norwitz ER, Robinson JN, Reptke J. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 436-54.
11. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-97.
12. Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 359-72.
13. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No 33. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-67.
14. Tuffnell DJ, Shennan AH, Waugh JJ, Walker JJ. The management of severe pre-eclampsia/eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Guideline 10(A), London (UK): 2006, p. 1-11.
15. Coordinación de Salud Reproductiva y materno Infantil. Norma Técnico-Médica para la prevención y manejo de la preeclampsia-eclampsia. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 1995, p. 7-33.
16. Romero AJF, Tena AG. Epidemiología, clasificación y factores de riesgo en preeclampsia. En: Romero AJF, Tena AG, Jiménez SGA (eds.). Preeclampsia. Enfermedades hipertensivas del embarazo. Cap. 1. México: McGrawHill; 2009, p.1-15.
17. Velasco V, Navarrete E, Cardona J, Madrazo M. Mortalidad materna por preeclampsia-eclampsia en el Instituto Mexicano del Seguro Social 1987-96. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 1997; 35: 451-5.
18. Scifres CM, Nelson DM. Intrauterine growth restriction, human placental development and trophoblasts cell death. *J Physiol* 2009; 587: 3453-8.
19. Ananth VC, Vintzileos MA. Medically indicated preterm birth: Recognizing the importance of the problem. *Clin Perinatol* 2008; 35: 53-67.
20. Kopcow D, Karumanchi A. Angiogenic factors and natural killer (NK) cells in the pathogenesis of preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76: 23-9.
21. Davison MJ, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad PK, Karumanchi AS, Quaggin S, et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2440-8.
22. Dekker GA, Robillard PY. Preeclampsia: A couple's disease with maternal and fetal manifestations. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 699-710.
23. Caniggia I, Winter J, Lye S, Post M. Oxygen and placental development during the first trimester: Implications for the pathophysiology of pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21(Suppl. A): S25-S30.
24. Moffet KA. Natural Killer cells and pregnancy. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 656-63.
25. Di Santo PJ. Functionally distinct NK cell subsets: Developmental origins and biological implications. *Eur J Immunol* 2008; 38: 2927-68.
26. Koopman L, Kopcow H, Boyson J, Orange J, Chatz F, Masch R, et al. Human decidual NK cells are unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 2007; 198: 1201-12.
27. Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, Innes BA, Robson SC. Altered decidual leukocyte in the placental bed in preeclampsia and fetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *Reproduction* 2009; 138: 177-84.
28. Li DX, Charnock-Jones S, Zhang E, Hiby S, Shazia M, Day K, et al. Angiogenic growth factors messenger ribonucleic acids in uterine Natural Killer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1823-34.
29. Tabiasco J, Rabot M, Aguerre-Girr A, El Costa H, Berrebi A, Parant O, et al. Human decidual NK cells: unique phenotype and functional properties-A review. *Placenta* 2006; 27 suppl A: S34-S39.
30. Jacob H, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Prus D, Arnon T, Gazit R, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12: 1065-74.
31. Smith SD, Dunk EC, Aplin DJ, Harris KL, Jones LR. Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *Am J Pathol* 2009; 174: 1959-71.
32. Khakoo S, Carrington M. KIR and disease: a model system or system of models?. *Immunol Rev* 2006; 214: 186-201.
33. Trowsdale J, Barten R, Haude A, Stewart AC, Beck S, Wilson M. The genomic context of Natural Killer receptor extended gene families. *Immunol Rev* 2001; 181: 20-38.
34. Bashirova A, Martin P, Mc Vicar W, Carrington M. The killer immunoglobulin like receptor gene cluster: Tuning the genome for defense. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2006; 7: 277-300.
35. Carrington M, Martin MP. The impact of variation at the KIR gene cluster on human disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 298: 225-57.
36. Hiby ES, Walker JJ, O'Shaughnessy MO, Redman WG, Carrington JT, Moffet A. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of Preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200: 957-65.
37. Rajakumar A, Conrad K. Expression, ontogeny, and regulation of hypoxia-inducible transcription factors in the human placenta. *Biol Reprod* 2000; 63: 559-69.
38. Caniggia I, Winter J.L. Hypoxia inducible factor-1: Oxygen regulation of trophoblast differentiation in normal and preeclamptic Pregnancies-A Review. *Placenta* 2002; 16(Suppl.) A: S47.S57.
39. Cross J. Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev* 2006; 18: 71-6.
40. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoie-

- tin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 5447-54.
41. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997; 18: 4-25.
 42. Reynolds LP, Redmer DA. Angiogenesis in the placenta. *Biol Reprod* 2002; 64: 1033-44.
 43. Genbacev O, Krtolica A, Kaelin W, Fisher S.J. Human cytotrophoblast expression of the von Hippel-Lindau protein is downregulated during uterine invasion in situ and upregulated by hypoxia in vitro. *Dev Biol* 2001; 233: 526-36.
 44. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). *J Clin Invest* 2000; 105: 577-87.
 45. Rajakumar A, Whitelock A, Weissfeld L, Daftary A, Markovic N. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2a, in placentas from women with preeclampsia. *Biol Reprod* 2001; 64: 499-506.
 46. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest* 1997; 99: 2152-64.
 47. Zhou Y, McMaster M, Woo K, Janatpour M, Perry J, Karpunen T, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.
 48. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai JI, Mammoto T, Kim YM, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12: 642-9.
 49. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-83.
 50. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355: 992-1005.
 51. Kaelin WG. Proline hydroxylation and gene expression. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 115-28.
 52. Liu YV, Semenza GL. RACK1 vs. HSP90: competition for HIF-1 alpha degradation vs. stabilization. *Cell Cycle* 2007; 6: 656-9.
 53. Koh MY, Powis G. HIF: the new player in oxygen-independent HIF-1alpha degradation. *Cell Cycle* 2009; 8: 1359-66.
 54. Hogenesch JB, Chan WK, Jackiw VH, Brown RC, Gu YZ, Pray-Grant M, et al. Characterization of a subset of the basic-helix-loop-helix-PAS superfamily that interacts with components of the dioxin signalling pathway. *J Biol Chem* 1997; 272: 8581-93.
 55. Ema M, Hirota K, Mimura J, Abe H, Yodoi J, Sogaza K, et al. Molecular mechanisms of transcription activation by HLF and HIF1alpha in response to hypoxia: Their stabilization and redox signal-induced interaction with CBP/p300. *EMBO J* 1999; 18: 1905-14.
 56. Stebbins C, Kaelin Jr W, Pavletich N. Structure of the VHL – elongin C – elongin B complex: Implications for VHL tumor suppressor function. *Science* 1999; 284: 455-61.
 57. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF-alpha targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: Implications for O₂ sensing. *Science* 2001; 292: 464-8.
 58. Masson N, Willam C, Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Independent function of two destruction domains in hypoxia-inducible factor-alpha chains activated by prolyl hydroxylation. *EMBO J* 2001; 20: 5197-206.
 59. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn HF. Regulation of hypoxia-inducible factor 1a is mediated by an oxygen-dependent degradation domain via the ubiquitin-proteasome pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7987-92.
 60. Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1a (HIF-1a) is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxia conditions. *J Biol Chem* 1997; 272: 22642-7.
 61. Lando D, Peet DJ, Whelan DA, Gorman JJ, Whitelaw ML. Asparagine hydroxylation of the HIF transactivation domain a hypoxic switch. *Science* 2002; 295: 858-61.
 62. Rajakumar A, Doty K, Daftary A, Markovic N, Conrad KP. Expression of von Hippel Lindau (pVHL) protein in placentae from normal pregnant women and women with preeclampsia. *Placenta* 2006; 27: 411-21.
 63. Rajakumar A, Michael HM, Daftary A, Jeyabalan A, Gilmour C, Conrad KP. Proteasomal activity in placentas from women with preeclampsia and intrauterine growth restriction: implications for expression of HIF-alpha proteins. *Placenta* 2008; 29: 290-9.
 64. Yamada N, Horikawa Y, Oda N, Lizuka K, Shihara N, Kishi S, et al. Genetic variation in the HIF-1a gene is associated with type 2 diabetes in Japanese. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5841-7.
 65. Tanimoto K, Yoshiga K, Eguchi H, Kaneyasu M, Ukon K, Kumazaki T, et al. Hypoxia-inducible factor-1a polymorphisms associated with enhanced transactivation capacity, implying clinical significance. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1779-83.
 66. Percy M, Mooney S, McMullin MF, Flores A, Lappin T, Lee F. A common polymorphism in the oxygen-dependent degradation (ODD) domain of hypoxia inducible factor-1a (HIF-1a) does not impair Pro-564 hydroxylation. *Mol Cancer* 2003; 2: 31-7.
 67. Bos R, Zhong H, Hanrahan CF, Mommers EC, Semenza GL, Pinedo HM. Levels of hypoxia-inducible factor-1 alpha during breast carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 309-14.
 68. Koukourakis MI, Papazoglou D, Giatromanolaki A, Panagopoulos I, Maltezos E, Harris AL. C2028T polymorphism in exon 12 and dinucleotide repeat polymorphism in intron 13 of the HIF-1alpha gene define HIF-1alpha protein expression in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006; 53: 257-62.
 69. Hebert C, Norris K, Parashar P, Ord R, Nikitakis N, Sauk J. Hypoxia-inducible factor-1a polymorphisms and TSC1/2 mutations are complementary in head and neck cancers. *Mol Cancer* 2006; 5: 1-11.
 70. Heino S, Kaare M, Andersson S, Laiuori H. Non-synonymous sequence variants within the oxygen-dependent degradation domain of the HIF1A gene are not associated with pre-eclampsia in the Finnish population. *BMC Med Genet* 2008; 9: 96-101.

Reimpresos:

Dr. Marco Antonio Cerbón

Facultad de Química. Edificio F
Circuito Interior Universitario S/N,
04510, México, D.F., Coyoacán
Tel.: 5622-3820, fax: 5616-2010
Correo electrónico: mcerbon85@yahoo.com.mx

Recibido el 5 de septiembre de 2009.

Aceptado el 2 de diciembre de 2009.