

# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# Preeclampsia: Rol hipoxia y reperusión. Marcadores anti angiogénicos. Rol natural killer

Catalina Guerrero Martin

Becada Obstetricia y Ginecología U de Chile-Oriente

Junio 2023

# Preeclampsia



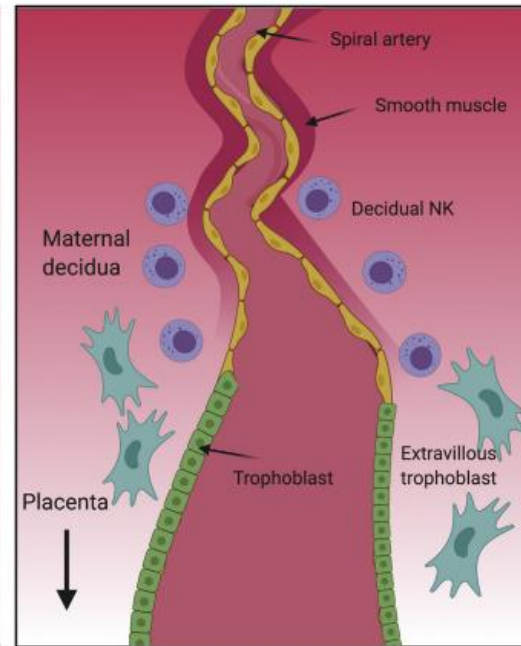
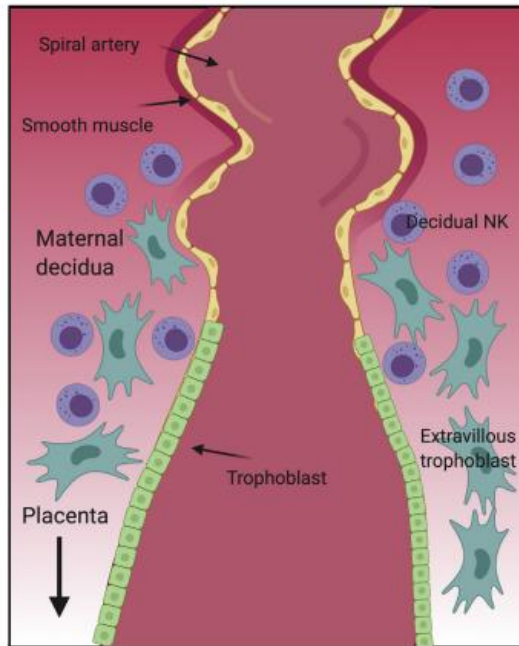
- Uno de los “grandes síndromes obstétricos”
- Hipertensión gestacional asociado a proteinuria y/o síntomas de severidad:**
  - Proteinuria: 24 horas > 300mg/24h, IPC >0,3, proteinuria cualitativa ++.
  - Síntomas de severidad: trombocitopenia (<100.000), insuficiencia renal (Crea >1,1 o 2x valor previo), alteración de la función hepática (GOT y/o GPT 2x VN), edema pulmonar agudo, cefalea, alteraciones visuales.
  - Evidencia de disfunción uteroplacentaria (DPPNI, desbalance angiogénico, RCF, alteración doppler A umbilical, óbito fetal).

# Placentación normal vs anormal

**FIGURE 1**  
**Spiral artery defects in PE**

Normal Pregnancy

Preeclampsia



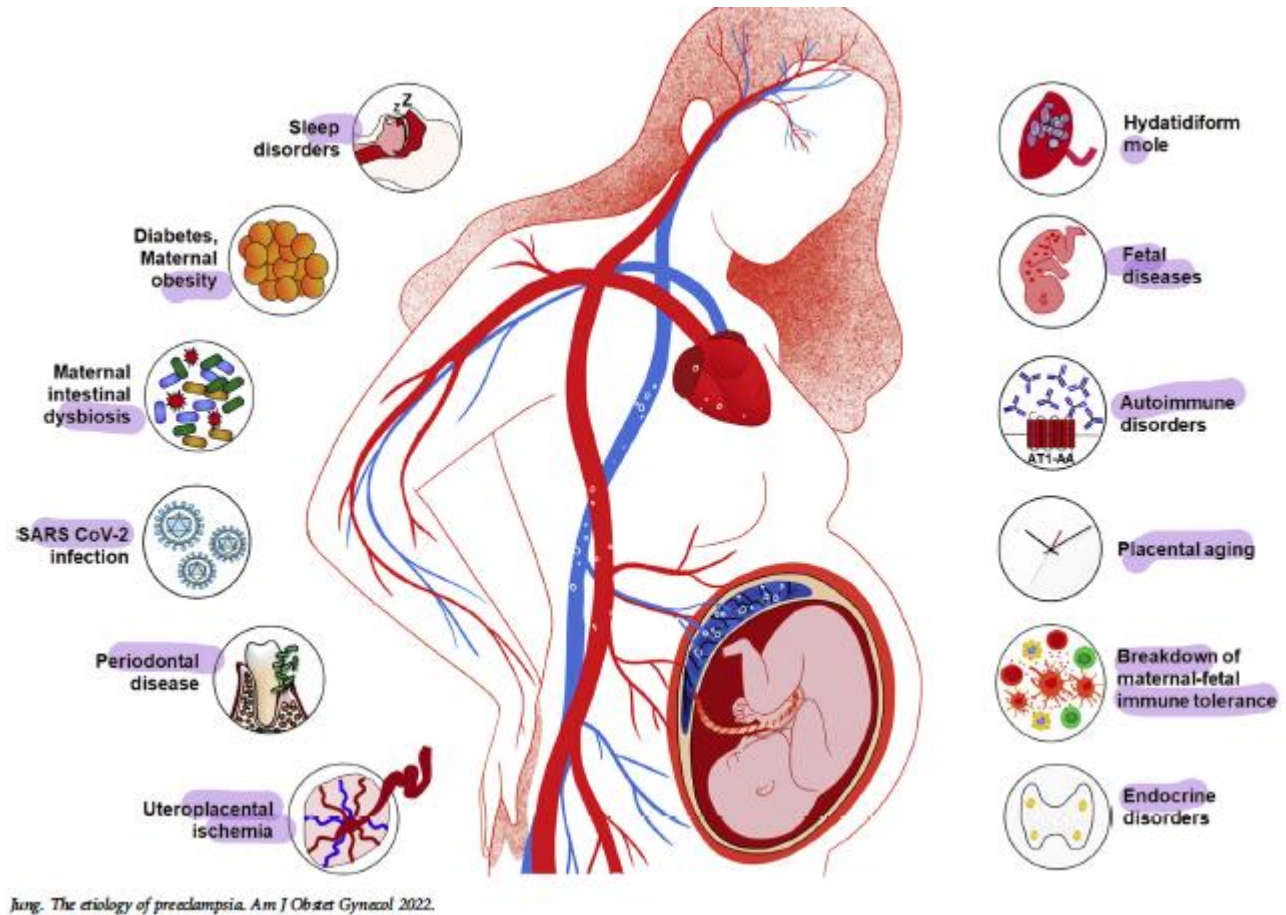
- Invasión profunda de trofoblasto a a espiraladas.
- Vasos de gran calibre, de baja resistencia.

- Invasión superficial de trofoblasto a . espiraladas
- Hipoxia y estrés
- alteración de flujo de arterias uterinas

# Bases moleculares y fisiopatología

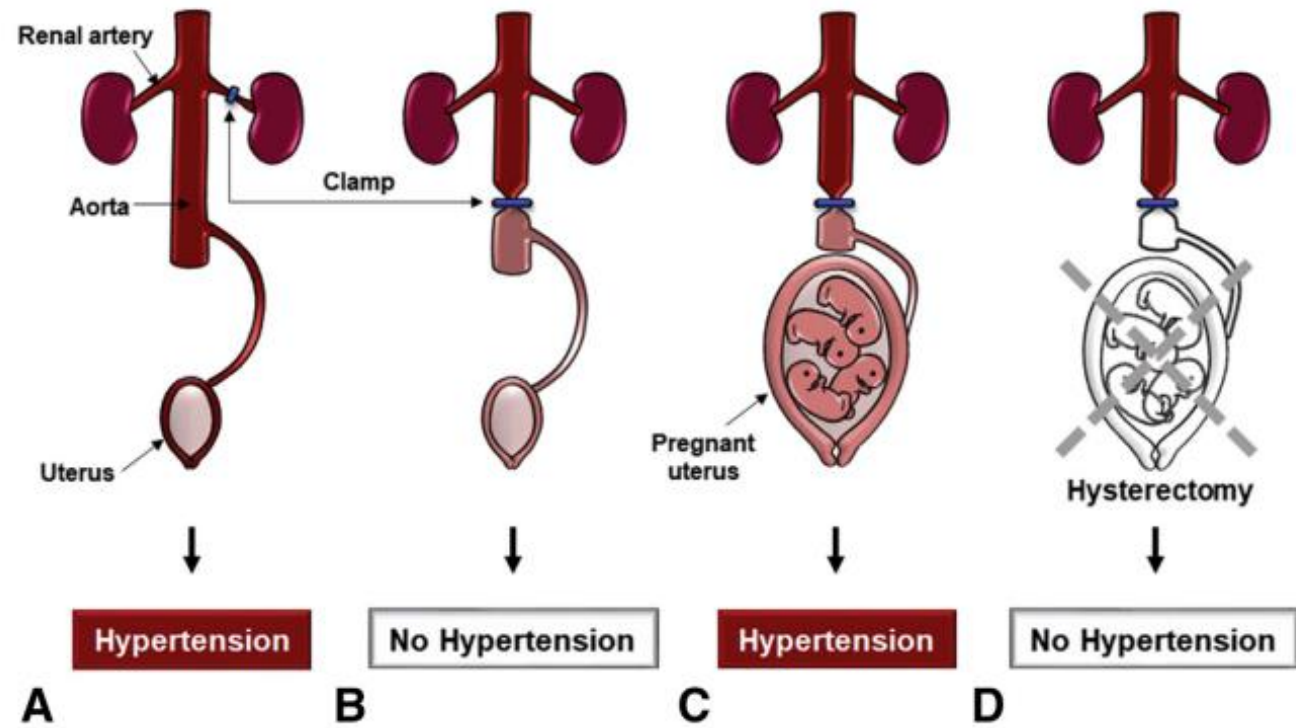


Múltiples procesos patológicos (a veces superpuestos) activan un vía común de la preeclampsia que consiste en activación de células endoteliales, inflamación intravascular y estrés del sinciotrofoblasto.



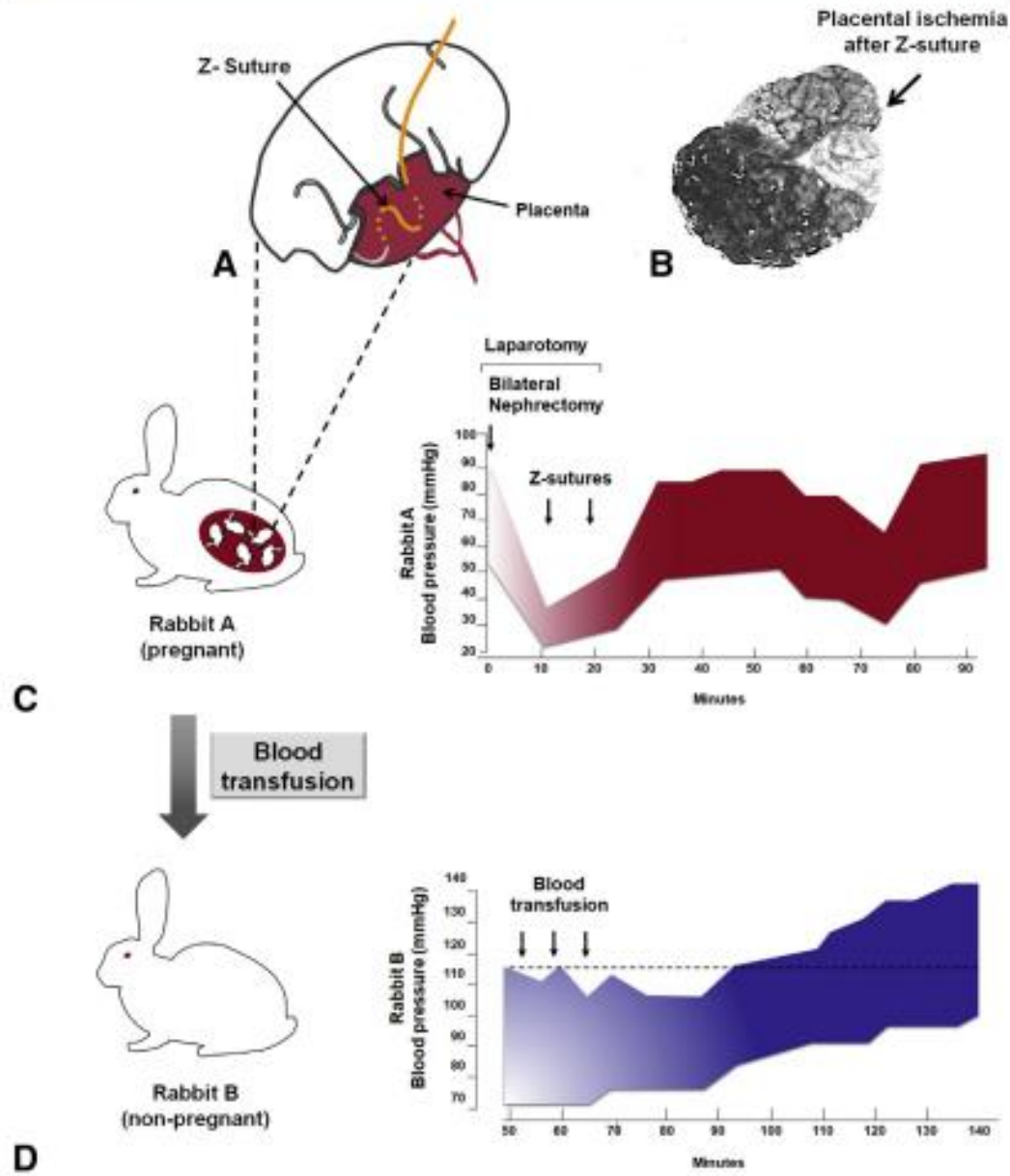
# Isquemia útero placentaria

**FIGURE 2**  
Experimental evidence that uterine ischemia during pregnancy causes hypertension



En modelos animales se ha demostrado que la reducción del flujo uterino se asocia a hipertensión.

**FIGURE 3**  
**Experimental demonstration that placental ischemia causes maternal hypertension**

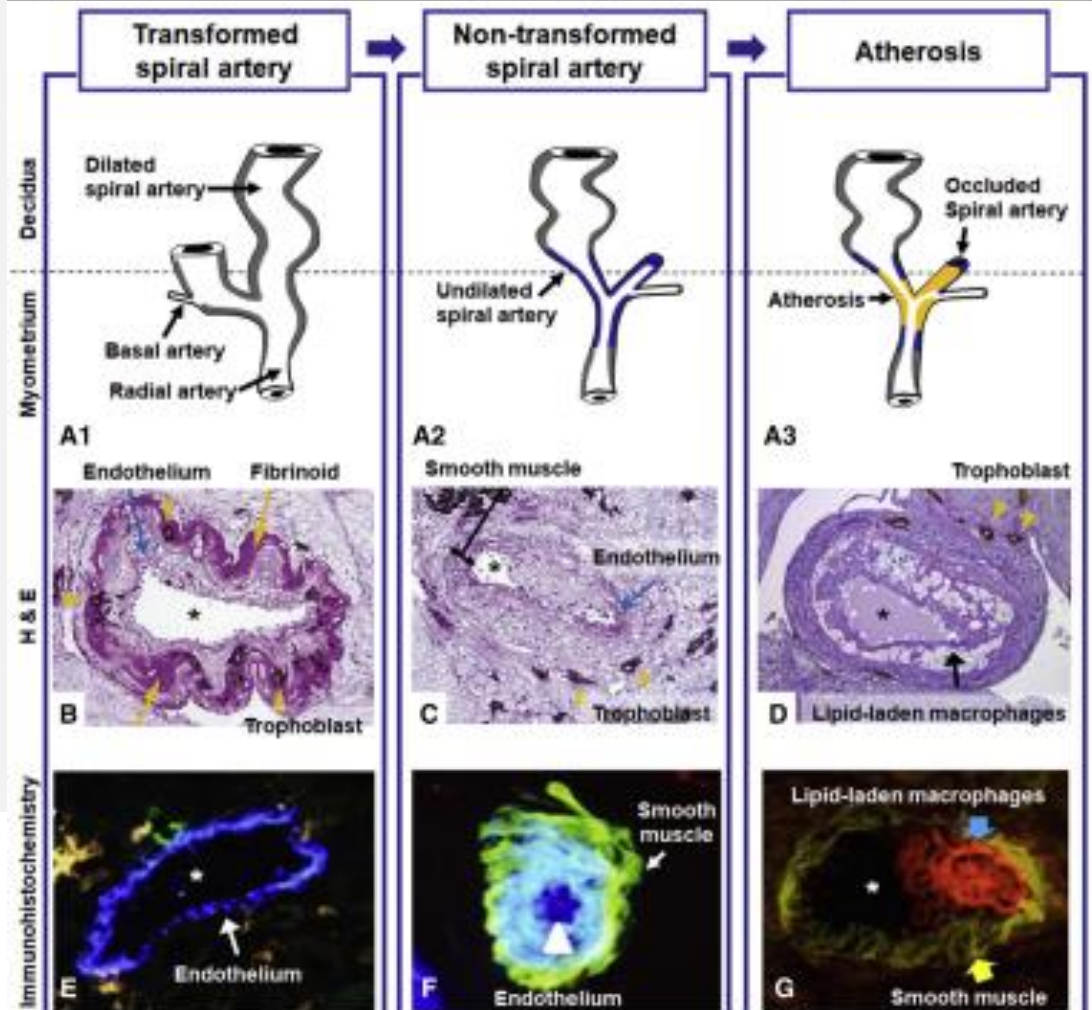


# Isquemia útero placentaria



Falla en la transformación fisiológica de las arterias espiraladas, y arteriosclerosis

**FIGURE 4**  
Physiologic transformation of the spiral arteries, failure of physiologic transformation, and atherosclerosis



# Isquemia útero placentaria



- Experimentos animales, isquemia placentaria → hipertensión + proteinuria
- Flujo uterino menor en pacientes con PE vs sin PE
- Lesiones histopatológicas sugerentes de isquemia en pacientes con PE y eclampsia
- Falla en la transformación de arteras espiraladas y arterosclerosis en pacientes con PE



# Isquemia útero placentaria



- IP de arterias uterinas es mayor en pacientes con PE.
- Ratio sFlt-1:PIGF elevado en pacientes que desarrollarán PE.
- Bloqueo de sFlt-1 mediante mRNA reduce la HTA y proteinuria.
- La frecuencia de lesiones placentarias isquémicas, anomalías doppler de Aut, y la alteración de biomarcadores es mayor en PE precoz vs tardía, lo que sugieren un rol preponderante de la isquemia placentaria en el desarrollo de PE precoz.

# Factores angiogénicos



- **Factor de crecimiento placentario (PIGF):** Promueven la implantación y crecimiento de la placenta.
- **Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF):** Promueve el aumento y creación de nuevos de vasos sanguíneos.

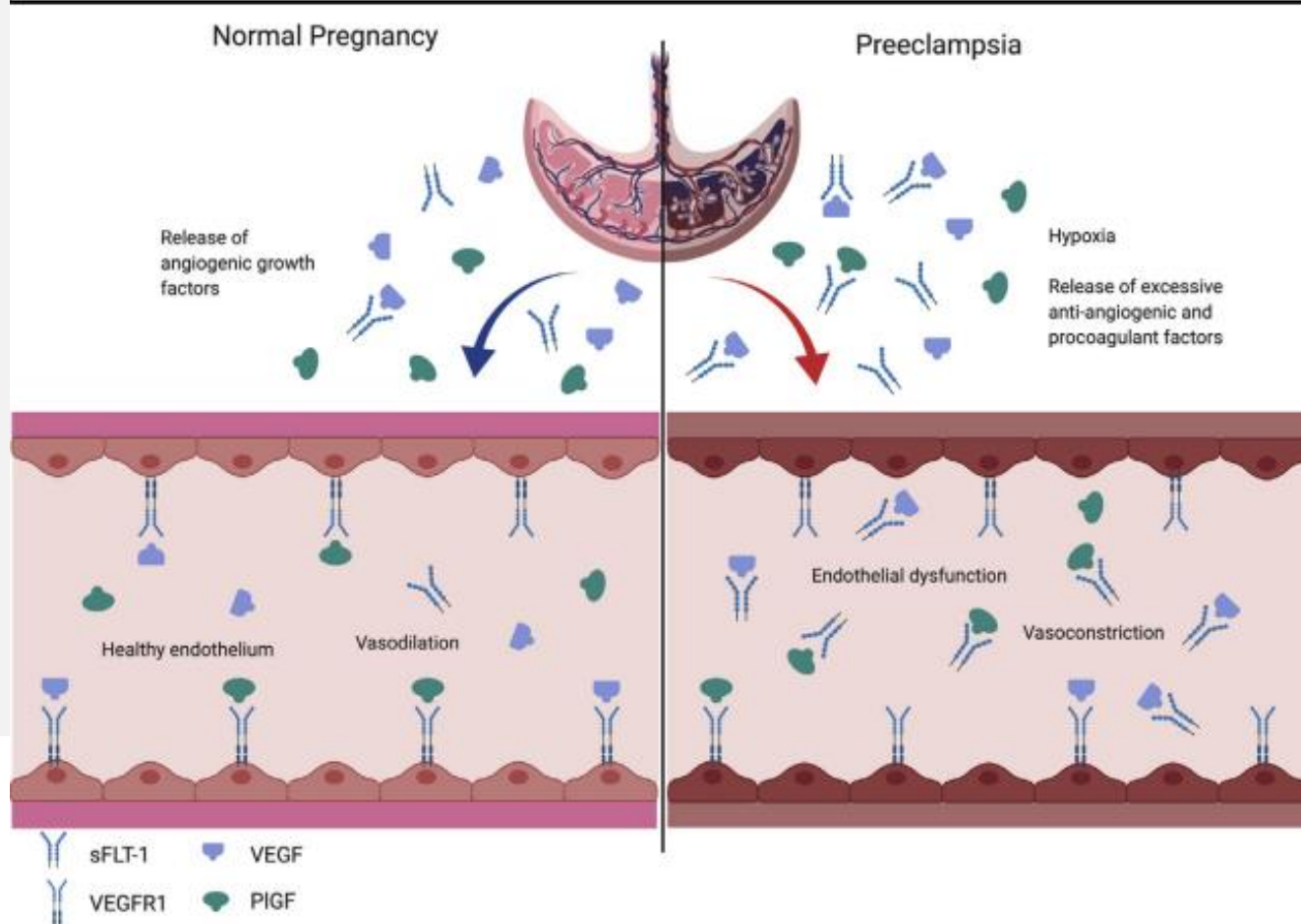
# Factores anti angiogénicos



- **Tirosina quinasa 1 soluble tipo fms (sFlt-1):** biomolécula con propiedades anti-angiogénicas, que funciona como receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento placentario (PlGF). Se adhiere a la proteína factor de crecimiento placentario y evita su función biológica

# Desequilibrio factores angiogénicos

**FIGURE 3**  
**sFLT1 causes endothelial dysfunction by antagonizing VEGF and PlGF signaling**



# Marcadores angiogénicos



- Mujeres con preeclampsia tienen niveles de SFLT-1 más elevados
- Niveles más elevados en mujeres con PE precoces y/o PE asociadas a RCIU
- En ratas, al administrarles SFLT-1 desarrollaron hipertensión y proteinuria
- In vitro, al administras anticuerpos contra SFLT-1 demostraron revertir el estado antiangiogenico, disminuyendo la PA.

# sENG



- Endoglin (sENG), otro marcador antiangiogenico
- Glucoproteína de membrana tipo I localizada en la superficie de la célula formando parte del complejo receptor del TGF-beta.
- Elevado semanas previas al desarrollo de PE
- Regula disminuyendo niveles de oxido nítrico (menor vasodilatación)

# Ratio sFlt-1/PIGF

**Estado  
Antiangiogénico**



**Riesgo Aumentado  
de Preeclampsia**

**Estado  
Pro Angiogénico**



**Riesgo Disminuido  
de Preeclampsia**

Ayuda en el diagnostico, posibilidad de diagnósticos diferenciales y pronóstico

# Tolerancia inmunológica feto-placentaria



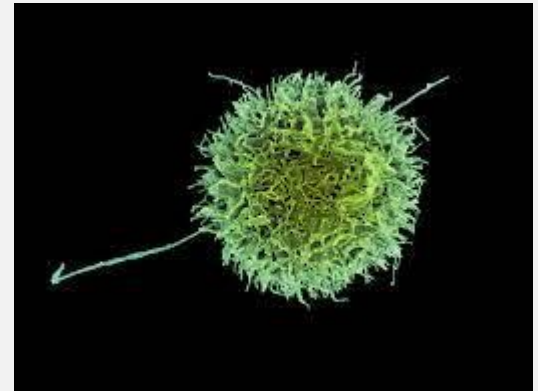
- **Unidad fetoplacentaria:** semi-aloinjerto en madre que representa un desafío para el sistema inmune materno, donde debe inducir adaptaciones del sistema inmune que permitan la existencia de este semi-aloinjerto sin apagar el sistema inmune de la madre.
- **PE con mayor incidencia en primigestas y primipaternidad en multíparas:** fenómeno de tolerancia inmunológica de memoria inducida contra los antígenos paternos en los embarazos siguientes, versus la exposición por primera vez en primigestas, primipaternidad y ovodonación.



# Natural killer



- Linfocitos producidos en la médula ósea
- Abundantes en la decidua
- Citoquinas angiogénicas
- VEGF, PlGF, and angiopoietin
- Su producción depende de la interacción KIR y HLA-C





# Quiebre de la tolerancia inmunológica feto-materna

- Placentación normal (reconocimiento inmunológico= es regulada por la interacción de:
  - Receptores killer cell inmunoglobulin –like (KIRs)
  - Antígeno leucocitario humano del trofoblasto (HLA-C)
  - Natural killer de la decidua (dNK)→ materno
- NK uterinos promueven citoquinas angiogénicas→ invasión trofoblástica NORMAL.
- KIR y HLC son polimórficos, múltiples combinaciones, algunas favorables activadoras de NK y otras inhibidoras.

# Quiebre de la tolerancia inmunológica feto-materna



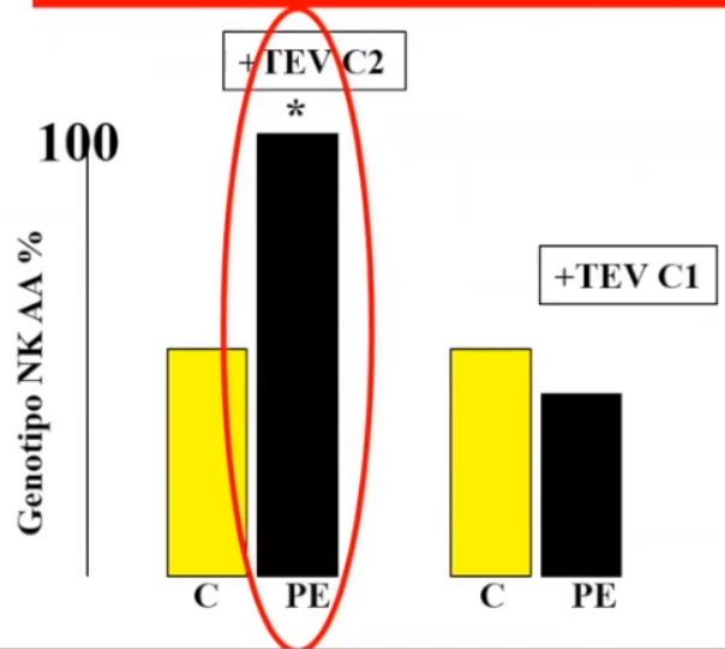
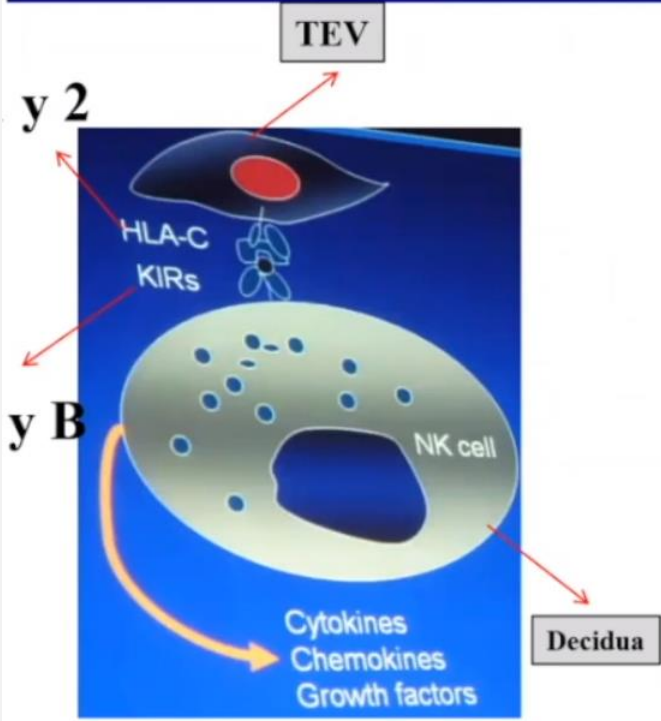
- KIR B activante de NK
- PE → más frecuente en genotipo KIR AA (madre) con HLA C2 (fetal).
- NK con memoria
- NKG2: molécula que reconoce HLA expresada en trofoblasto extravellocitario.
- Multíparas con alto niveles de NKG2 → promueve factores angiogénicos
- Esta memoria explica disminución riesgo de preeclampsia de multíparas del mismo partner, pero no explica el aumento del riesgo de PE en multípara con embarazo de nuevo partner.



# 10. PAPEL DE dNK EN EL RECONOCIMIENTO PLACENTARIO

## Interacción dNK y TEV

Genotipo **HLA-C2 fetal** y **KIR AA** materno producen el mayor efecto inhibitorio sobre dNK



1  
A

# Células T reguladoras



- La exposición previa de la mujer al líquido seminal del padre promueve el aumento de Células T reguladoras.
- Ayudan a una correcta implantación con tolerancia del aloinjerto
- Suprime Th1 y Th17 (inflamatorias)
- Bajo Treg-> mayor PE y abortos
- Treg aumentan en el 2do embarazo con misma pareja.  
No así en 2do embarazo pero de otra pareja.



# TGF- $\beta$ 1

- Líquido seminal contiene TGF- $\beta$ 1 que intrauterino se activa, incrementando el factor estimulador de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF)
- Desviación de respuesta inmine de Th1 a  $\rightarrow$  Th2. Favorable para tolerancia



# Inositol phosphoglycanos (IPGs)

- Promueve efectos tróficos de la insulina (síntesis proteína, crecimiento celular)
- Tiene forma lipídica tiene efectos proinflamatorios → daño endotelial y arterosis.
  - Pasan a circulación materna, excretado vía renal
- Se usaría midiéndolo en orina como predictor de PE tardía

**FIGURE**  
**Pathogenesis of early and late-onset preeclampsia**

**Early onset preeclampsia**

Low or lack of semen exposure

- Condom use
- Short cohabitation
- Sperm donation
- Oocyte donation

⇒ Paternal antigen specific (PAS-) Treg ↓  
 ⇒ Inadequate paternal antigen specific tolerance

Inadequate induction of tolerance

- First pregnancy in primiparous ⇒ PAS-Treg ↓  
     Pregnancy memory-NK ↓
- Multiparous women with new partner ⇒ PAS-Treg ↓
- After more than 10 years after last delivery ⇒ PAS-Treg ↓

⇒ Decreased paternal antigen specific tolerance

Poor placentation

- sFlt-1 ↑ PIGF ↓, uterine artery pulsatility index ↑
- Endothelial damage
- Hypertension, Proteinuria
- Fetal growth restriction

**Late onset preeclampsia**

Normal placentation

Hypertension, Proteinuria

Several stress

- Obesity
- Gestational weight gain
- Hyperlipidemia
- Metabolic syndrome
- Aging etc.



# CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



# ¡Muchas Gracias!





