

A RELAÇÃO ENTRE POLIMORFISMO GENÉTICO E OS MECANISMOS QUE CONTROLAM A PATOGÊNESE DA PRÉ-ECLÂMPsia

¹ Álisson Araujo Gomes; ¹ Aridênio Dayvid da Silva; ² Liana Gonçalves Aragão Rocha; ² Delinne Costa e Silva; ³ José Juvenal Linhares; ⁴ Anderson Weiny Barbalho Silva.

¹ Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará; ² Médica, Mestranda em Ciências da Saúde pela Universidade Federal do Ceará; ³ Médico, Orientador-Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará; ⁴ Biólogo, Orientador-Programa de Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Ceará.

Área temática: Biotecnologia e Inovação em Saúde

Modalidade: Comunicação Oral

E-mail do autor: alissonaraujo516@gmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: A pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem complexa que se caracteriza por hipertensão e proteinúria após a 20ª semana de gestação, e causa a maior morbidade neonatal e mortalidade perinatal. Até agora, a patogênese exata da PE ainda não é totalmente compreendida, e intensos esforços de pesquisa estão focados na PE para elucidar os mecanismos fisiopatológicos. Estudos apontam que, fatores genéticos estão relacionados à fisiopatologia dessa síndrome.

OBJETIVOS: Este estudo objetiva apresentar através de uma revisão de literatura, a relação entre o polimorfismo genético e patogênese da PE, bem como a atuação de alguns genes envolvidos no desenvolvimento da PE. **MÉTODOS:** Para tanto, realizou-se uma busca nas bases de dados Medline/Pubmed, Lilacs, Biblioteca virtual em saúde (BVS) e Scielo, mediante os descritores: Pré-eclâmpsia; Polimorfismo; e Fatores genéticos, bem como seus correspondentes em inglês. Foram selecionados 14 artigos para compor essa revisão, quem compõe o acervo dos últimos 11 anos.

RESULTADOS: De fato, na PE existe uma infinidade de causas mal definidas, incluindo componentes genéticos, que implicam em fatores etiológicos, como má adaptação imune, isquemia placentária e aumento do estresse oxidativo. Ademais, muitos estudos confirmaram a presença de genes desregulados em pacientes grávidas com PE. Entretanto, a função e o mecanismo desses genes estão sendo revelados gradualmente. Dessa forma, uma maior compreensão dos fatores etiológicos da PE é fundamental para melhorar o tratamento e a prevenção.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia, polimorfismo, fatores genéticos.

1 INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio peculiar do período gestacional, sendo geralmente caracterizada por hipertensão ($> 140/90$ mmHg) e proteinúria (> 300 mg/24 horas) desenvolvido após 20 semanas de gestação, a PE e a eclâmpsia são uma das quatro categorias associadas aos distúrbios hipertensivos da gravidez (TANG *et al.*, 2021). Uma vez que, esses distúrbios, incluindo hipertensão crônica, com ou sem PE/eclâmpsia sobreposta, hipertensão gestacional, síndrome HELLP, PE com ou sem características graves ou eclâmpsia apresentam um risco significativo de morbidade tanto para a mãe quanto para o feto, a cada ano a PE causa mais de 500.000 mortes fetais e 70.000 maternas em todo o mundo (EJAZ *et al.*, 2020). Embora cuidados pré-natais adequados com observação atenta para detectar sinais de PE e parto imediato para reduzir ou evitar efeitos adversos tenham produzido redução da morbidade e mortalidade, eles ainda existem (LUGER; KIGHT, 2021).

A PE é o tipo mais complicado de doença hipertensiva relacionada à gravidez, que afeta mais comumente no terceiro trimestre. Estudos mostram, que 3 a 8% das gestações em todo o mundo são afetadas por PE (CHAPPELL *et al.*, 2021). As manifestações clínicas da PE incluem hipertensão arterial grave, proteinúria e complicações como insuficiência renal e cardíaca, envolvimento hepático, distúrbios hematológicos, parto prematuro e restrição do crescimento intrauterino fetal. Acredita-se que, a patogênese da PE está ligada à placentação anormal. Em uma gravidez normal, os citotrofoblastos fetais migram para o útero materno e causam remodelação da vasculatura endometrial para o suprimento sanguíneo da placenta. Estudos indicam que uma predisposição genética pode ter um papel importante no desenvolvimento da PE. Ademais, estudos anteriores de associação genômica ampla (GWAS) e estudos de associação identificaram vários loci genéticos associados à PE (XIN *et al.*, 2022).

Diante de todo o exposto, a presente revisão objetiva abordar a relação entre o polimorfismo genético e PE. A identificação de variantes genéticas responsáveis pela PE aumentará a compreensão dos mecanismos moleculares dessa condição.

2 MÉTODO

Para a construção desta revisão narrativa, realizou-se uma busca nas bases de dados Medline, Pubmed, Lilacs, Biblioteca virtual em saúde (BVS) e Scielo, mediante os descritores: Pré-

eclâmpsia; Polimorfismo; e Fatores genéticos, bem como seus correspondentes em inglês. Para serem selecionados, os artigos deveriam estar relacionados a patologia da pré-eclâmpsia e à fatores genéticos. Foram ainda incluídos artigos que evidenciavam o conceito de pré-eclâmpsia e a sua relação com o processo de gestação, incluindo fatores maternos e do feto. Foram excluídos os que apresentaram baixo grau de evidência científica. Dessa forma, foram incluídos neste levantamento 14 estudos, publicados no período de 2011 a 2022 em inglês e português, considerados relevantes para o desenvolvimento do trabalho. Os principais achados são discutidos a seguir de maneira descritiva e foram enquadrados nos seguintes temas: (i) Polimorfismos genéticos na patogênese da pré-eclâmpsia; (ii) Polimorfismos genéticos na patogênese da pré-eclâmpsia; (iii) Genes suscetível de pré-eclâmpsia.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 POLIMORFISMOS GENÉTICOS NA PATOGÊNESE DA PRÉ-ECLÂMPسيا

Os cromossomos homólogos, em uma espécie, são parecidos entre si, mas em determinadas localizações do cromossomo (loci) pode haver variações na sequência do DNA, havendo a frequência superior a 1% da população, caracterizando o que se conhece por polimorfismo. Dessa forma, os polimorfismos podem atuar como marcadores genéticos, uma vez que são transmitidos associados a outros genes localizados na região cromossômica próxima a eles, podendo influenciar diretamente sobre fatores de risco associados a doenças comuns. Nos dias atuais, os genes mais pesquisados, para a PE, são aqueles que codificam fatores de coagulação, estresse oxidativo e substâncias vasoativas, bem como os envolvidos na função placentária e citocinas inflamatórias. Algumas pesquisas giram em torno de polimorfismos em genes que codificam o VEGF podendo ser uma das explicações para a PE. Romero et al. (2014) estudaram o polimorfismo +936 C/T no gene VEGF em 45 gestantes com PE e 49 controles saudáveis, e preliminarmente não encontraram associação entre os genótipos e os alelos do VEGF com PE. Em consonância, Cunha et al. (2011) não encontrou associação significativa do polimorfismo VEGF +936C/T com a PE, porém observou diferenças significativas para o polimorfismo VEGF -2578C/A entre os grupos, formados por 52 mulheres com PE e 28 saudáveis, sendo o alelo A mais frequente no controle, sugerindo a possibilidade da portadora do alelo A apresentar menor suscetibilidade para o desenvolvimento dessa síndrome. A grande parte desses estudos envolve amostras pequenas para avaliações significativas de

polimorfismos genéticos, e os resultados têm sido inconclusivos. Então, estão sendo realizadas pesquisas buscando novos biomarcadores moleculares possivelmente envolvidos na gênese da PE (SUN *et al.*, 2019).

3.2 GENES SUSCETÍVEL DE PRÉ-ECLÂMPSIA

A PE é o tipo mais complexo de distúrbio hipertensivo relacionado à gravidez. A PE atua como a principal causa de mortalidade e morbidade materna e fetal. Há relatos que corroboram que a PE é associada à suscetibilidade herdada, estresse oxidativo, regulação imune, implantação inadequada da placenta (MOL *et al.*, 2016). Há muitos fatores patogênicos comuns e características patológicas entre PE e doenças cardiovasculares, como inflamação sistêmica, estresse oxidativo, e disfunção vascular do endotelial (WIBOVO *et al.*, 2017).

A Ciclofilina A (CypA), que atua como mediador inflamatório, tem sido comprovadamente descrita na patogênese de doenças cardiovasculares, podendo também está presente na fisiopatologia da PE. A CypA, em seres humanos, é codificada pelo gene PPIA no cromossomo 7 (região 7p13), sendo formada por uma estrutura de barril beta, com dupla hélice alfa e uma lâmina beta, fazendo parte do conjunto das imunofilinas. A CypA, é uma proteína expressa ubiquamente em ambas as regiões, intracelular e extracelular, pertencente à família das imunofilinas, tem atividade peptidil-prolil cis-trans isomerase (PPIase). Além disso, CypA regula múltiplas funções celulares, incluindo dobramento de proteínas, sinalização celular, inflamação, tumorigênese e imunidade antiviral (MA *et al.*, 2021). Estudos recentes, relataram que os níveis séricos maternos de CypA aumentaram significativamente em pacientes com PE grave e, portanto, a CypA e as reações inflamatórias mediadas por ela podem estar associadas ao início da PE (WIBOWO *et al.*, 2017). A relação entre o polimorfismo genético da CypA e a PE, em especial a grave, ainda não estão claros. Há um estudo chinês de 2019 que investiga as associações entre os polimorfismos genéticos da CypA e sua expressão materna no soro e placenta de pacientes com PE grave (SUN *et al.*, 2019). O fator de crescimento de fibroblastos 5 (FGF5) é um membro da família de fatores de crescimento de fibroblastos. Estudos de camundongos com genes knockout demonstraram que é um regulador crucial do crescimento do pelo do animal. Além disso, foi relatado que o FGF5 é um gene de suscetibilidade estabelecido de pressão arterial e hipertensão em asiáticos e europeus (LIU *et al.* 2011). O mRNA de FGF5 e o nível de proteína foram maiores nas células do sangue periférico de pacientes com

hipertensão do que nos controles saudáveis. O FGF5 foi identificado como um gene suscetível de PE em mulheres europeias e da Ásia Central (STEINTHORSDDOTTIR *et al.* 2020). Vários biomarcadores candidatos que têm sido associados à PE estão implicados na placentação, regulação da pressão arterial, inflamação, formação vascular e função das células endoteliais. Esses biomarcadores incluem EGF (fator de crescimento epidérmico), PLGF, sFLT-1, HO-2, HIF1- α , Apo E, INHA, LEP, TLR4, citocinas pró-inflamatórias, apoptose, genes de sobrevivência e diferenciação celular, no entanto sem valor prognóstico definitivo. O interesse está crescendo na identificação de perfis de expressão gênica com base principalmente em dados de microarrays (ou RNAseq) para diagnóstico e previsão de risco de muitos distúrbios multifatoriais, incluindo PE (VENNOU *et al.*, 2019).

4. CONCLUSÃO

A pesquisa sobre genes de suscetibilidade à PE precisa envolver um grande número de amostras de diferentes regiões e etnias para melhor compreender o papel dos fatores genéticos na ocorrência e desenvolvimento da PE. O número crescente de pacientes diagnosticadas com PE e com a necessidade de um diagnóstico mais precoce e efetivo bem como uma intervenção apropriada, o entendimento e o conhecimento da patogênese dessa alteração é de grande importância.

Dessa forma, os progressos no entendimento da patogênese da doença em nível molecular têm sido promissor. Esses avanços podem possibilitar um diagnóstico precoce, a modificação da evolução da doença e a melhorar o prognóstico materno e perinatal melhorando a qualidade de vida dessas pacientes, ajudando a reduzir as altas taxas de morbimortalidade na população e impactando a situação socioeconômica.

REFERÊNCIAS

CHAPPELL LC, CLIVER CA, KINGDOM J, TONG S. **Pre-eclampsia**. Lancet. 24;398(10297):341-354. Jul 2021.

CUNHA, V. M. P. et al. **Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in pre-eclampsia**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 33, n. 7, p. 158-163, 2011.

EJAZ S, ALI A, AZIM K, MAHMOOD A, KHAN AI, ALMAZYAD TA, BILAL B. **Association between preeclampsia and prostasin polymorphism in Pakistani females**. Saudi Med J. ;41(11):1234-1240. Nov 2020.

LIU C, LI H, QI Q, LU L, GAN W, LOOS RJ, LIN X. **Common variants in or near FGF5, CYP17A1 and MTHFR genes are associated with blood pressure and hypertension in Chinese Hans.** J Hypertens. 29(1):70-5. Jan 2011.

LUGER RK, KIGHT BP. **Hypertension In Pregnancy.** 2021 Oct 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan 2022.

MA Z, ZHANG W, WU Y, ZHANG M, WANG L, WANG Y, WANG Y, LIU W. **Cyclophilin A inhibits A549 cell oxidative stress and apoptosis by modulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway.** Biosci Rep. Jan 2021.

MOL BWJ, ROBERTS CT, THANGARATINAM S, MAGEE LA, DE GROOT CJM, HOFMEYR GJ. **Pre-eclampsia.** Lancet. 999-1011. Mar 2016.

ROMERO, J. P. et al. **Polimorfismo en el gen del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y su asociación con la preeclampsia.** Anales de la Facultad de Medicina, v. 75, n. 2, p. 119-123, 2014.

STEINTHORSDOTTIR V, MCGINNIS R, WILLIAMS NO, STEFANSDOTTIR L, THORLEIFSSON G, SHOOTER S, et al. **Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women.** Nat Commun. Nov 2020.

SUN W, XU Y, XIN Q, ZHANG Y, CUI B, HONG F. **Association between polymorphism in Cyclophilin A gene and its serum and placental expression in Han Chinese women with severe preeclampsia.** Pregnancy Hypertens. 15 :84-92, Jan 2019.

TANG Q, WANG L, CAI R, ZHANG L, ZHANG X, LIU X, LIU S. The association of MOV10 polymorphism and expression levels with preeclampsia in the Chinese Han population. Mol Genet Genomic Med. 9(1):e1564. Jan 2021.

VENNOU KE, KONTOU PI, BRALIOU GG, BAGOS PG. **Meta-analysis of gene expression profiles in preeclampsia.** Pregnancy Hypertens. 52-60. Jan 2020.

WIBOWO N, KURNIAWAN RH, IRWINDA R, PRAMESWARI N. **Maternal and cord blood cyclophilin A in severe preeclampsia and normal pregnancy and its correlation with vitamin D and zinc.** Hypertens Pregnancy. (4):283-287. Nov 2017.

XIN Q, HAN Y, JIANG W, WANG J, LUAN Y, JI Q, SUN W. **Genetic susceptibility analysis of FGF5 polymorphism to preeclampsia in Chinese Han population.** Mol Genet Genomics. Apr 2022.