

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

¹ Álisson Araujo Gomes; ¹ Aridênia 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 20^a 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. **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 conhecimento da patogênese dessa alteração é de grande importância.

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 placenta 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-ECLÂMPSIA

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 estar 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 ubliquamente 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 (STEINTHORSDOTTIR *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-a, 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, CLUVER 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, STEFANSOTTIR 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.