

VALENTIN FRIPTU, OLEINIC VERA

ROLUL FACTORILOR INDUCTIBILI DE HIPOXIE ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL PREECLAMPSIEI

USMF "Nicolae Testemițanu", Disciplina Obstetrică, Ginecologie și Reproducere Umană

SUMMARY

THE ROLE OF INDUCIBLE HYPOXIA FACTORS IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PRE-ECLAMPSIA

Key words: preeclampsia, biochemical markers, HIF.

Introduction: Preeclampsia remains a major problem in obstetrics because it is associated with high rates of maternal and fetal morbidity and mortality worldwide. In some cases, preeclampsia can be complicated by HELLP syndrome or eclampsia, thus endangering the life of the mother and fetus.

Aim of the study: Presentation of the literature review on the subject of inducible hypoxia factors (HIF) in preeclampsia, based on recent literary data.

Materials and methods: Literary sources were selected from the Google School and PubMed databases. Through the keywords: preeclampsia, biomarkers, HIF, articles published in the last year were selected.

Results: HIFs are transcription factors that play a key role in regulating the response to hypoxia, and are associated with the pathogenesis of preeclampsia. For complicated preeclampsia tasks, HIF-1 α expression remains abnormally high, so analysis of the literature data shows that HIF is a potential new biomarker, and can provide a theoretical basis for the prevention and treatment of preeclampsia.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ФАКТОРОВ ИНДУЦИРУЕМОЙ ГИПОКСИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Ключевые слова: преэклампсия, биохимические маркеры, HIF.

Введение: Преэклампсия остается серьезной проблемой в акушерстве, поскольку связана с высокими показателями заболеваемости и смертности матерей и плода во всем мире. В некоторых случаях преэклампсия может осложняться HELLP-синдромом или эклампсией, что ставит под угрозу жизнь матери и плода.

Цель исследования: Представление обзора литературы по вопросу факторов индуцируемой гипоксии (HIF) при преэклампсии, основанный на последних литературных данных.

Материалы и методы: Литературные источники были выбраны из баз данных Google School и PubMed. По ключевым словам: преэклампсия, биомаркеры, HIF, отбирались статьи, опубликованные за последний год.

Результаты: HIF представляют собой факторы транскрипции, которые играют ключевую роль в регуляции реакции на гипоксию и связаны с патогенезом преэклампсии. Для сложных задач преэклампсии экспрессия HIF-1 α остается аномально высокой, поэтому анализ литературных данных показывает, что HIF является потенциальным новым биомаркером и может обеспечить теоретическую основу для профилактики и лечения преэклампсии.

Introducere. Preeclampsia este o tulburare eterogenă care afectează 3-5% din toate sarcinile, și este asociată cu rată mare de deces matern și perinatal având o prevalență mai ridicată în țările în curs de dezvoltare. [1, 2]. Preeclampsia se caracterizează prin creșterea tensiunii arteriale (TA) $\geq 140/90$ mm/Hg, proteinurie ≥ 300 mg într-o colecție de

24 h, care apare *de novo* după 20 de săptămâni de gestație, însoțită de una sau mai multe caracteristici: disfuncții ale organelor materne (incluzând implicarea hepatică, renală, neurologică) și disfuncția utero-placentară, cum ar fi restricția de creștere intrauterină a fătului și/sau ecografia Doppler anormală a arterelor uterine. Nivelurile

tensiunii arteriale între 140/90 mm/Hg și < 160/110 mm/Hg sunt considerate hipertensiune non-severă în timpul sarcinii. Un nivel al tensiunii arteriale > 160/110 mm/Hg se asociază cu un risc sporit de accident vascular cerebral matern și, prin urmare, e considerat pragul de diagnosticare a hipertensiunii arteriale severe în timpul sarcinii. [3] Preeclampsia poate fi cu debut precoce < 34 săptămâni sau cu debut tardiv ≥ 34 săptămâni de gestație, și severitate: ușoară, severă sau suprapusă. [4]

Preeclampsia poate prezenta manifestări, cum ar fi edeme, cefalee, tulburări de vedere sau dureri abdominale superioare. Cursul său clinic poate varia foarte mult, și includ complicații materne, cum ar fi hemoragia cerebrală, hemoliza crescută a enzimelor hepatice cu trombocite scăzute (HELLP), edem pulmonar, coagulare intravasculară diseminată sau insuficiență renală, și complicații fetale, cum ar fi nașterea prematură, hemoragie intraventriculară, enterocolită necrotică, sindromul de detresă respiratorie. [5]

Una dintre cele mai severe complicații ale gestației cu afectare predominant hepatică este sindromul HELLP - o variantă a microangiopatiei trombotice, manifestată clinic prin hemoliză liberă în serul sanguin și urină, niveluri crescute de enzime hepatice și trombocitopenie. Tromboza arteriolară și capilară, care stă la baza patogenezei microangiopatiei trombotice, duc la depunerea de fibrină în sinusurile hepatice, stenoza arterei hepatice și, în consecință, o scădere a fluxului sanguin portal și afectarea organelor ischemice. Astfel, în ficat apar modificări morfologice grave, care duc la afectarea funcției sale și determină rezultatul și consecințele pe termen lung ale sindromului HELLP amânat. Frecvența ridicată precum și decesele pe fonul preeclampsiei severe și sindromului HELLP, se datorează dezvoltării fulgerătoare a acestei complicații, insuficienței hepatice cu progresie rapidă, precum și diagnosticului întârziat și subestimării de severitatea stării femeii. [6]

Colegiul American de Obstetricieni și Ginecologi (ACOG) și Institutul Național pentru Îngrijire și Excelență în Sănătate (NICE) recomandă identificarea pacienților care prezintă un risc crescut de a dezvolta preeclampsie pe baza istoricului lor medical, pentru a preveni apariția complicațiilor severe materne și fetale. [7]

Scopul. Prezentarea reviuului literaturii la tema factorii inductibili de hipoxie (HIF) în preeclampsie, pe baza datelor literare recente.

Materiale și metode. Cercetarea s-a efectuat colectând surse literare din bazele de date Google School și PubMed, prin intermediul cuvintelor cheie: preeclampsie, biomarkeri, HIF, au fost selectate 85 de articole publicate în anii 2020-2021, din care ulterior au fost selectate 15 articole care au prezentat interes mai sporit.

Rezultate. Diagnosticul preeclampsiei în practica clinică determină anumite dificultăți din cauza nespecificității simptomelor, polimorfismului tabloului clinic și

discrepanței dintre severitatea simptomelor clinice și severitatea leziunilor multiple de organe. Acest lucru duce la o subestimare a severității preeclampsiei și la o cantitate insuficientă de măsuri diagnostice și terapeutice. În același timp, în practica clinică, poate exista un supradiagnostic al preeclampsiei din cauza nespecificității simptomelor sale și a labilității mari a indicatorilor de tensiune arterială la femeile însărcinate. În acest sens, diagnosticul precis și predicția preeclampsiei sunt de mare importanță pentru obstetrica practică. [8]

Etiologia preeclampsiei rămâne necunoscută, dar se crede că este consecința afectării invaziei trofoblastice a arterelor spiralate materne din cauza unui dezechilibru între nivelurile factorilor angiogeni și stresul oxidativ indus de hipoxie. Conform studiilor anterioare, o invazie placentară defectuoasă duce la insuficiență uteroplacentară și este asociată cu rezultate compromise pentru sarcină, cum ar fi restricția de creștere a fătului și preeclampsia, în special în timpul formei precoce și severe a acestei afecțiuni. [7] Placenta este un organ multifuncțional, a cărei structură și funcție adecvate sunt esențiale pentru o sarcină de succes și fără probleme. Dovezile tot mai mari susțin opinia conform căreia preeclampsia este în primul rând o boală disfuncțională placentară. [9]

Astfel, întregul proces de dezvoltare placentară este un proces complex, reglat, în care fiecare tip de celulă trebuie să răspundă dinamic micromediului și să-și îndeplinească funcția finală. S-a demonstrat că hipoxia este asociată cu mai multe tulburări ale sarcinii. Cu toate acestea, efectele nocive ale hipoxiei apar mai ales în timpul gestației de la mijlocul până la sfârșitul perioadei. De fapt, în stadiile incipiente ale unei sarcini sănătoase, disponibilitatea oxigenului în uter este în mod normal limitată din cauza circulației sanguine scăzute. Acest micromediu hipoxic este esențial pentru ca celulele stem trofoblaste să mențină homeostazia, să prevină deteriorarea ADN-ului și să se diferențieze selectiv. [10, 11, 12]

În prezent, cercetările se concentrează pe găsirea de noi markeri care au valoare predictivă ridicată pentru a oferi intervenție timpurie pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea. Multe teste de screening, cum ar fi cele care folosesc markeri biochimici și markeri cu ultrasunete, au fost investigate dacă poate prezice preeclampsia sau nu, valid și potrivit pentru utilizarea clinică de rutină. Unii din markerii promițători pentru prevenirea și diagnosticul preeclampsiei, menționați tot mai des în literatura internațională recentă sunt factorii inductibili de hipoxie (HIF).

Când celulele sunt expuse la hipoxie, un răspuns celular primar este inducerea HIF. HIF este un regulator transcripțional global care controlează expresia a peste 1000 de proteine prin legarea elementelor de răspuns hipoxic (HRES) în regiunea de reglare a genei. De asemenea, mediază funcția mitocondrială prin reglarea trecerii metabolice de la procesul de fosforilare oxidativă la glicoliză prin semnalizare prin receptorii extracelulari

de adenozină. Astfel, HIF poate afecta multe procese celulare în timpul hipoxiei, cum ar fi angiogeneza, migrarea/invasia celulelor, metabolismul celular și funcția celulelor imune.

Factorii inductibili de hipoxie (HIF) sunt factori de transcripție care joacă un rol cheie în reglarea răspunsului la hipoxie in vivo. HIF-1 α și HIF-2 α placentare sunt strâns asociate cu patogeneza preeclampsiei prin reglarea expresiei moleculelor asociate preeclampsiei. [13] Nivelurile HIF-1 α sunt reduse rapid în condiții normale de oxigen. Dar acestea sunt crescute în medii hipoxice. Placentația se dezvoltă într-un mediu cu oxigen scăzut în timpul sarcinii timpurii înainte de 10 săptămâni de gestație, când există un flux sanguin limitat în spațiul intervilos. HIF-1 α este suprarreglat pentru a menține trofoblastele într-un fenotip proliferativ, neinvaziv și imatur. După aceea, fluxul sanguin intervilos este crescut la 10-12 săptămâni de gestație, ceea ce duce la condiții normoxice și la niveluri mai scăzute de HIF-1 α . Are loc diferențierea trofoblastelor extraviloză și acestea invadează fiziologic segmentul miometrial al uterului. Pentru sarcinile complicate de preeclampsie, expresia HIF-1 α rămâne anormal de crescută, iar dezvoltarea trofoblastelor rămâne oprită într-un stadiu imatur, provocând o invazie superficială a trofoblastului. [14, 7] Având în vedere faptul că tensiunea oxigenului crește în mod normal după 10-12 săptămâni de gestație și că fătul crește în principal în această perioadă, activarea persistentă a HIF prin persistența unui mediu scăzut de oxigen în placenta legată de placentația anormală ar afecta formarea sincițiului, prin urmare inducerea disfuncției placentare și compromiterea creșterii fetale. [14]

Studii anterioare au indicat că familia de factori de transcripție HIF (HIF- α și HIF- β) joacă rol esențial în adaptarea celulară, migrarea celulelor și semnalizarea în normoxie. HIF-1 α , HIF-2 α și HIF-3 α sunt trei paralogi ai HIF- α la om. HIF-1 α și HIF-2 α sunt activate în hipoxie, iar activitățile lor reglează transcripția trofoblastică și promovează invazia trofoblastelor. [1, 15]

Receptorii de adenozină conțin elemente de răspuns la hipoxie în regiunile lor promotore, în plus, expresia ADORA2A și ADORA2B este indusă de HIF-1 α și HIF-2 α în condiții hipoxice în celulele endoteliale și imune. Transcripția CD73, care transformă AMP în adenozină, este indusă și de HIF-1 α . În plus, în CKD, HIF-1 α joacă un rol esențial în patogeneză prin reglarea semnalizării adeno-sinusului prin inducerea expresiei CD73 și ADORA2B. În ceea ce privește preeclampsia, HIF-1 α avansează fiziopatologia preeclampsiei prin inducerea reglării în sus a CD73 și ADORA2B placentare și, astfel, promovând semnalizarea adenozeinei. [13, 15] S-a emis ipoteza că în timpul hipoxiei, creșterea HIF-1 α în ser la femeile însărcinate contribuie la dezvoltarea preeclampsiei. [1, 15] Astfel familia HIF joacă rol cheie în procesul de apariție al preeclampsiei, iar HIF-1 α și HIF-2 α sunt doi reglatori principali. [1, 10]

Concluzii. Preeclampsia este o afecțiune caracteristică sarcinii, și este asociată cu complicații grave materne și fetale. Una din ipotezele principale de apariție a preeclampsiei este consecința afectării invaziei trofoblastice a arterelor spiralate materne, fiind urmată de o stare de hipoxie. Studiind datele literare internaționale recente, s-au dovedit a fi promițători biomarkerii familiei HIF pentru diagnosticul precoce al preeclampsiei, și pentru aprecierea stării de gravitate, deoarece HIF joacă un rol cheie în reglarea răspunsului la hipoxie, și au un nivel crescut în preeclampsie.

BIBLIOGRAFIE

1. Hongmei Qu, Qun Yu, Bei Jia et al. HIF-3 α affects preeclampsia development by regulating EVT growth via activation of the Flt-1/JAK/STAT signaling pathway in hypoxia. *Molecular medicine reports*. 68. 2021. 1-3 p.
2. Rong-Quan Gong, Abdifatah Mohamed Nuh, Heng-Shan Cao. Roles of exosomes-derived lncRNAs in preeclampsia. *Journal Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021. 132-138 p.
3. Valentin Friptu, Vera Oleinic. Sugestii în diagnosticul precoce al preeclampsiei. *Academos*. 1. 2020. 34-35 p.
4. Nathalie Auger, Nancy Low, Gilles Paradia et al. Preeclampsia and the longitudinal risk of hospitalization for depression at 28 years. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 56. 2021. 429-436 p.
5. Lisa Antonia Dröge, Frank Holger Perschel, Natalia Stütz et al. Prediction of Preeclampsia-Related Adverse Outcomes With the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor)-Ratio in the Clinical Routine: A Real-World Study. *Hypertension*. 77(2). 2021. 461-471 p.
6. Федюнина И.А., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Асланов А.Г. Возможности неинвазивной диагностики поражения печени у беременных с преэклампсией и HELLP-синдромом. *Акушерство и Гинекология* №6 / 2021. 73-74 p.
7. Wasinee Tianthong and Vorapong Phupong. Serum hypoxia-inducible factor-1 α and uterine artery Doppler ultrasound during the first trimester for prediction of preeclampsia. *Scientific Reports*. 2021. 1-2 p.
8. Гурьева В.М., Травкина А.А., Матвеев М.О. и др. Клиническое значение sFlt-1/PlGF в диагностике и прогнозировании преэклампсии. *Акушерство и Гинекология* №7 / 2021. 195-198 p.
9. Shen W. T, Huang Y, Zhang Q. et al. SCH58261, the antagonist of adenosine A2A receptor, alleviates cadmium-induced preeclampsia via sirtuin-1/hypoxia-inducible factor-1 α pathway in rats. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 24(21). 2020. 10941-10944 p.

10. Hui Zhao, Ronald J. Wong and David K. Stevenson. The Impact of Hypoxia in Early Pregnancy on Placental Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 22(18). 2021. 1-4 p.
11. Ningxia Sun, Huaiyan Chen, Yan Ma et al. H3K4me3-Mediated Upregulation of LncRNA-HEIPP in Preeclampsia Placenta Affects Invasion of Trophoblast Cells. *Frontiers in Genetics*. 11. 2020. 8 p.
12. Yinguang Xie, Haining Zhao, Pengli Luo et al. Downregulation of HIF-2 α Enhances Apoptosis and Limits Invasion in Human Placental JEG-3 Trophoblast Cells. *Reproductive Sciences*. 28. 2021. 2710-2717 p.
13. Takayuki Iriyama, Seisuke Sayama and Yutaka Osuga. Role of adenosine signaling in preeclampsia. *Japan Society of Obstetrics and Gynecology*. 2021. 6 p.
14. Arthur Colson, Christophe Louis Depoix, Pamela Baldin et al. Hypoxia-inducible factor 2 alpha impairs human cytotrophoblast syncytialization: New insights into placental dysfunction and fetal growth restriction. *The FASEB Journal*. 2020. 15224 p.
15. Tadashi Sasagawa, Takeshi Nagamatsu, Manami Yanagisawa et al. Hypoxia-inducible factor-1 β is essential for upregulation of the hypoxia-induced FLT1 gene in placental trophoblasts. *Mol Hum Reprod*. 2021. 4-5 p.