



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

**Análisis longitudinal de las concentraciones séricas
de folistatina durante la gestación normal y en la
pre-eclampsia**

Angélica María González Clavijo

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

**Análisis longitudinal de las concentraciones séricas
de folistatina durante la gestación normal y en la
pre-eclampsia**

Angélica María González Clavijo

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para
optar al título de:

Especialista en Endocrinología

Director (a): Dr. Roberto Franco Vega

Codirector (a): Ph.D. Jorge Eduardo Caminos Pinzón

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá, Colombia

2015

A mi hija Gabriela Fierro

A mi esposo y mis padres

Agradecimientos

Al Dr. Jorge Eduardo Caminos, Director del departamento de bioquímica de la facultad de medicina de la Universidad Nacional de Colombia y María Fernanda Garcés, magister en genética de la Universidad Nacional de Colombia líderes y autores principales del artículo titulado **“Longitudinal Analysis of Maternal Serum Follistatin Concentration in Normal Pregnancy and Preeclampsia”** publicado en agosto del 2015 en la revista científica Clinical Endocrinology (Oxf).(1)

Este trabajo fue apoyado por becas de la Dirección Nacional de Investigaciones (DIB), la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad Nacional de Colombia, COLCIENCIAS (Cod. 110154531660), Ministerio de Economía y Competitividad (CD: BFU2011-29102; RN: BFU2012-35255), la Xunta de Galicia (RN: EM 2012/039 y 2012-CP069) y el Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERobn) - España.

Resumen

La folistatina (FST) es un regulador biológico de la Activina A (Act A) la cual parece contribuir a modular su actividad pro-inflamatoria durante la gestación.

El objetivo de este estudio de casos y controles anidados fue analizar los niveles de FST durante la gestación normal y correlacionarlo con el perfil de FST en mujeres embarazadas con preeclampsia, con las mujeres embarazadas normales a los 3 meses después del parto y las mujeres no embarazadas eumenorreicas lo largo del ciclo menstrual.

Materiales y métodos: se realizó un estudio prospectivo de casos y controles anidados en donde se midieron los niveles de folistatina al igual que otras variables bioquímicas y antropométricas en 28 gestantes normales, 20 mujeres eumenorreicas y 20 mujeres preeclámpicas.

Resultados: los niveles de FST en las mujeres eumenorreicas al igual que en las gestantes normales durante el periodo postparto fueron significativamente más bajos al compararlos con cada uno de los trimestres de la gestación normal, los cuales iban incrementando hasta ser más elevados al final de la gestación normal, pero no en las gestantes con preeclampsia. Se encontró una correlación significativa entre los niveles de FST, los niveles de glucosa y colesterol al final de la gestación

Conclusiones: Los niveles elevados de FST durante la gestación parecen contribuir al control del metabolismo materno fetal y los niveles reducidos durante la preeclampsia reflejar el estado inflamatorio característico de esta condición patológica.

Palabras clave:

Folistatina, gestación y preeclampsia

Abstract

Follistatin (FST) is a regulator of the biological activity of activin A (Act A), by means of binding or blocking, and contributes to the modulation of its pro-inflammatory activity during pregnancy. We sought to investigate, in this nested case-control study, FST serum levels during normal pregnancy and correlate it with the FST profile in preeclamptic pregnant women, normal pregnant women followed 3 months postpartum and eumenorrheic nonpregnant women throughout the menstrual cycle.

Materials and Methods: A prospective nested case-control study where FST serum levels were measured as well as other biochemical and anthropometric variables in 28 normal pregnant, 20 eumenorrheic nonpregnant and 20 preeclamptic women.

Results: FST serum levels in the eumenorrheic nonpregnant and postpartum women were significantly lower when compared to levels throughout gestation ($P < 0.01$). Serum FST levels increased in each period of pregnancy analysed, being significantly higher towards the end of gestation ($P < 0.01$) but not in pregnant women with preeclampsia. We found a significant correlation between the levels found FST, glucose levels and cholesterol at the end of gestation.

Conclusions: the levels of FST elevated during pregnancy appear to contribute to the control of fetal and maternal metabolism and the reduced levels during preeclampsia could reflect the characteristic inflammatory state of this pathological condition.

Keywords:

Follistatin, pregnancy and preeclampsia.

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Lista de figuras	IX
Lista de tablas	X
Lista de símbolos y abreviaturas	XI
Introducción	1
1. Marco teórico	2
1.1 Vía de señalización canónica de la familia del TGF beta: SMAD	2
1.2 Activinas	3
1.3 Folistatina	4
1.4 Activina- folistatina durante la gestación	5
2. Objetivos	6
2.1 Objetivo principal	6
2.2 Objetivos específicos	6
3. Metodología	7
3.1 Tipo de estudio	7
3.2 Población	7
3.3 Criterios de Inclusión	8
3.4 Criterios de Exclusión	8
3.5 Análisis de laboratorio	8
3.6 Análisis Estadístico	9
4. Consideraciones éticas	10

5. Resultados	11
5.1 Características Clínicas demográficas	11
5.2 Niveles séricos de folistatina en gestantes normales y pre eclámpticas	11
5.3 Correlación entre los niveles de folistatina y las características antropométricas clínicas y bioquímicas	15
6. Discusión	16
7. Conclusiones	18
Bibliografía	19

Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1: Vía de señalización para la Activina [1].....	3
Figura 2: Acción antagonista de la folistatina sobre la activina [1].....	5
Figura 3: Niveles de folistatina durante la gestación [5].....	18
Figura 4: Niveles de folistatina durante la gestación normal y la pre eclampsia [5].....	18
Figura 5: Comportamiento de la ActA/FST durante la pre eclampsia [5].....	18

Lista de Tablas

	Pág.
Tabla 1: Características demográficas y clínicas [5]	13.

Abreviaturas

Abreviatura término

Act A	Activina A
AMH	Hormona antimulleriana
BMP	Proteína morfogénica ósea
FST	Folistatina
GDFs	Factores de diferenciación y crecimiento nodal
GDNFS	Factores neurotróficos derivados de la glía
Il	Interleukina
NO	Óxido nítrico
PGE2	Prostaglanfina E 2
TGF- β	Factor de crecimiento trasformante beta
TLRs	Toll Receptor
TNFa	Factor de necrosis tumoral alfa

Introducción

La FST al igual que la activina y la inhibina, conocidos históricamente como polipéptidos gonadales hacen parte de la superfamilia del factor de crecimiento transformante Beta (TGF- β) Esta superfamilia consta de más de 40 miembros y esta agrupada en subgrupos de acuerdo a sus características estructurales y funcionales (2) Encontramos las subfamilias del TGF- β , la subfamilia de las activinas, inhibinas, hormona anti-mulleriana (AMH), proteína morfogenética del hueso y factores de diferenciación nodal (GDFs), las cuales participan en amplio rango de procesos biológicos como la producción de matriz extracelular, crecimiento celular, apoptosis, diferenciación y apoptosis. (2)

La activina A (Act) fue inicialmente descrita como un factor regulador positivo del Factor estimulante del folículo FSH, pero recientemente nuevas funciones se le han atribuido en procesos como la angiogénesis, inflamación, inmunidad, fibrosis y cáncer. (3) La FST, es el principal factor que controla las acciones biológica de las activinas (4) y también es hábil para inhibir la actividad de diferentes ligandos de la superfamilia de TGF- β que contengan una vía de señalización similar a los receptores heterodiméricos de Act A (5)

Estudios han evidenciado que los niveles séricos de FST son mucho más altos durante el embarazo que durante el ciclo menstrual con un incremento gradual desde el primero hasta el tercer trimestre (6). Su rol durante la gestación normal no está claramente dilucidado pero parece ser el de antagonizar los niveles elevados de activinas durante la gestación y mucho más en condiciones patológicas durante la gestación como la preeclampsia (7)

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio prospectivo de casos y controles anidados, es el de analizar los niveles de FST durante el primer, segundo y tercer trimestre de la gestación y tres meses posterior al parto y evaluar en forma adecuada la relación entre la FST y el desarrollo de preeclampsia. De esta manera contribuiremos al conocimiento del papel fisiológico - patológico de FST durante la gestación.

1. Marco teórico

La superfamilia del TGF- β es un grupo de más de 60 proteínas encontradas en diversos organismos, desde la mosca de la fruta *Drosophila Melanogaster* hasta los humanos, que incluye varias subfamilias; tres isoformas para TGF- β (1,2,3,) la proteína morfogénica ósea (BMP), activinas, inhibinas, la hormona antimülleriana, los factores neurotróficos derivados de la glía (GDNFS) y los factores de diferenciación y crecimiento nodal (GDFs) (8) los cuales tiene funciones en un amplio rango de procesos biológicos que incluyen producción de matriz extracelular, inmunidad, diferenciación, crecimiento y apoptosis en la mayoría de los tipos celulares por lo que alteraciones en sus acciones pueden contribuir a la génesis de múltiples enfermedades (9)

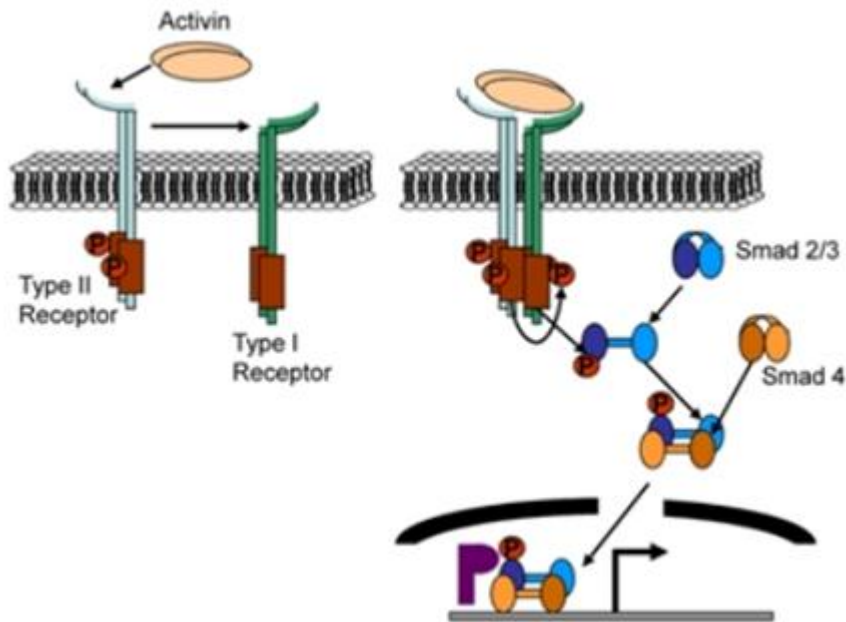
Los miembros de esta familia efectúan sus acciones al interactuar con receptores transmembrana con actividad serina/treonina kinasa intrínseca en sus dominios citoplasmáticos y la posterior interacción con proteínas intracitoplasmáticas conocidas como Smad. (10)

1.1 Vía de señalización canónica de la familia del TGF- β : SMAD

Los miembros de la familia del TGF- β interactúan con el receptor tipo II transmembrana con actividad serina/treonina e inicia una cascada de reacciones que conducen a la activación del receptor tipo I el cual luego fosforila la SMAD2 y SMAD3.

El complejo SMAD 2 - SMAD3 fosforila a un mediador SMAD común el SMAD4, el cual se trasloca al núcleo e interactúa con elementos CIS de las regiones reguladores específicas de los genes diana (11)

Figura 1: Vía de señalización para la Activina [1].



Adaptado de <http://krebbsforschung.meduniwien.ac.at/forschung-research/research-focus/applied-and-experimental-oncology/michael-grusch-assoc.>

1.2 Activinas

Las activinas originalmente aisladas del fluido folicular del cerdo en 1986 recibieron este nombre por estimular la secreción de FSH en la glándula hipófisis (12). Las activinas son homo- o heterodímeros de dos subunidades β (βA y βB), y la dimerización de subunidades diferente por un enlace disulfuro forma tres proteínas maduras nombrados activin-A (βA - βA), activina-B (βB - βB) y activina-AB (βA - βB) (3).

La unión de la activina a su receptor tipo II lleva a la fosforilación del receptor tipo I y la subsecuente activación de las SMAD que finalmente actúan en el núcleo sobre mediadores de la transcripción génica desempeñando acciones autocrinas y paracrinas en los tejidos reproductivos. Sin embargo, dado que la síntesis de la activina es ubicua este papel regulador del crecimiento y diferenciación celular se da en varios tejidos. También juega un papel relevante en la muerte celular programada por activación de caspasas y detención del ciclo celular.(13)

La Act A es un regulador del sistema inmune con funciones pro inflamatorias o anti inflamatorias según el tipo celular y el contexto inmune (14). La Act A regula procesos inmunes tanto innatos como humorales y estimula a los monocitos/macrófagos a producir mediadores inflamatorios como la IL6, IL1B, TNFa, NO, PGE2 y tromboxanos (12)(15) en respuesta a la activación de vías de señalización dependientes de MyD88 vinculados a los TLRs (Toll Receptor). También parece desempeñar un rol en la homeostasis de la glucosa al estimular la secreción de insulina en respuesta a las concentraciones de glucosa y aumentar la proliferación de células beta en los islotes(16) y jugar un papel en la homeostasis de los lípidos mediante la promoción de la proliferación y la inhibición de la diferenciación de adipocitos a partir de los preadipocitos humanos (17)

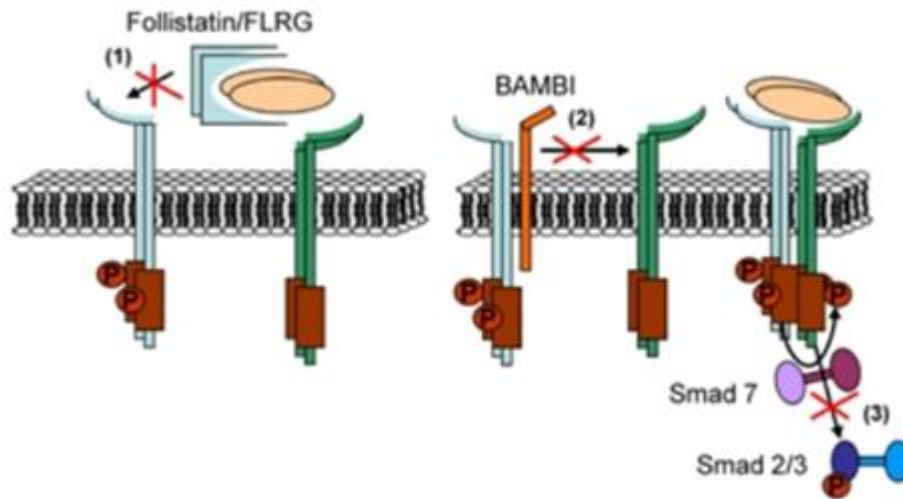
1.3 Folistatina

La FST es una proteína glicosilada de una sola cadena, rica en cisteína la cual existe de dos formas principales, la FS288 y FS355 producto de splicing alternativo.(19) La forma más corta, FS288 se une intrínsecamente a los proteoglicanos que contienen heparán sulfato asociado normalmente con las superficies celulares, pero puede ser liberado en la circulación por la heparina. Por el contrario, FS355 es la forma circulante principal y sólo pueden unirse al heparán sulfato después de unirse a la activina.(18)

Estudios previos han informado de niveles elevados de FST en el líquido folicular ovárico y en sangre durante la fase lútea tardía, lo que sugiere que la folistatina juega un papel clave en el desarrollo de la nueva cohorte de folículos y participa en la luteolisis (20).

La FST se une con alta afinidad a la activina bloqueando su actividad biológica mediante la inhibición del ligando a su receptor(4). Además, FST es capaz de inhibir la actividad de diversos ligandos de la superfamilia del TGF- β que contiene vías de señalización similares a la de los receptores heteroméricos de la activina (5) como la miostatina (GDF8), GDF9, proteína morfogenética del hueso BMPs 2,5,7 y 8 y TGF- β 3. (18)

Figura 2: Acción antagonista de la folistatina sobre la activina [1].



Adaptado de <http://krebsforschung.meduniwien.ac.at/forschung-research/research-focus/applied-and-experimental-oncology/michael-grusch-assoc>.

1.4 Activina- folistatina durante la gestación

La unidad feto placentaria es la principal fuente de Act A durante la gestación así como de la FST, encontradas ambas en estudios murinos y en humanos en placenta, amnios, corion y decidua (21)(22). Los niveles de Act A se encuentran elevados durante la gestación tanto en el suero fetal y materno como en el líquido amniótico (7) , pero mucho más en condiciones patológicas de la gestación como en la diabetes gestacional (23) y en condiciones hipertensivas (21,24) particularmente la preeclampsia. (7,25)

Por el contrario el rol de la folistatina durante la gestación y sus condiciones anormales no está claramente dilucidado FST al ser un regulador de la actividad biológica de la activina podría contribuir a la modulación de la actividad pro-inflamatoria y pro – apoptótica durante el embarazo.

2. Objetivos

2.1 Objetivo principal

- Contribuir a la comprensión de las acciones fisiológicas de la folistatina (FST) y su papel patológico a lo largo de la gestación.

2.1 Objetivos específicos

- Analizar los niveles de FST durante los trimestres de la gestación y durante el postparto
- Analizar los niveles de FST en una cohorte longitudinal de mujeres con pre-eclampsia
- Determinar los niveles de FST en la fase folicular y luteal de las mujeres eumenorreicas.

3. Metodología

3.1 Tipo de estudio

El siguiente estudio corresponde a un estudio de casos y controles anidado aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia

3.2 Población

La población incluyo gestantes del servicio prenatal del Hospital de Engativá entre los años 2012 y 2014 distribuidos de la siguiente manera

- 28 gestantes normales
- 20 gestantes con pre-eclampsia
- 20 eumenorreicas
- Un subgrupo de 13 pacientes del grupo de las embarazadas sanas que fueron evaluadas los tres meses del parto

Las mujeres eumenorreicas y las mujeres embarazadas, fueron agrupadas por edad.

La edad gestacional se establecida según el auto-reporte de la última fecha de la menstruación y confirmada con ultrasonido en la semana 11 a 13 de la gestación. Todas las mujeres eran sujetas a examen general y a mediciones de la tensión arterial

El diagnóstico de pre-eclampsia se realizó con base a los criterios de la guía de la Sociedad Internacional para el estudio de la hipertensión en la gestación que la definen como HTA después de la semana 20 ($>140/90$ en al menos 2 tomas) y proteinuria mayor a de 300 mg/24 horas.(26)

Ninguna de las mujeres pre-eclampticas o los controles recibieron medicación para la tensión arterial antes de la toma de las muestras

Los niveles de FST fueron analizados durante el día 3 a 5 de la fase folicular y durante los días 21 a 23 de la fase luteal del ciclo menstrual de las mujeres eumenorreicas.

3.3 Criterios de Inclusión

Dado que el estudio analizaba tres grupos los criterios de inclusión eran específicos para cada uno. El primer grupo incluyó gestantes sin condiciones patológicas previas o complicaciones obstétricas entre la 11 y 13 semana de gestación determinado por fecha de la última regla y ultrasonografía. El segundo grupo incluía mujeres que dentro de la misma cohorte longitudinal desarrollaban pre-eclampsia definida como presión arterial mayor o igual a 140/90 por más de 6 horas y el hallazgo de proteinuria de 30 mg/dl o más en dos muestras separadas por al menos 4 horas. Finalmente el tercer grupo incluía mujeres eumenorreicas sin comorbilidades previas con ciclos menstruales regulares

3.4 Criterios de Exclusión

Mujeres con los siguientes antecedentes médicos:

- DM
- Diabetes gestacional.
- Enfermedad vascular
- HTA
- SOP (Síndrome de ovario poliquístico)
- Uso de corticoesteroides, beta-bloqueadores, agonistas beta u otros medicamentos que interfieran con el metabolismo

3.5 Análisis de laboratorio

Las muestras sanguíneas eran obtenidas en ayunas con BD Vacutainer®. En las mujeres eumenorreicas eran obtenidas en la fase folicular y luteal del ciclo menstrual.

El suero era separado por centrifugación por 5 min a 6000 rpm y dividido en alícuotas y congelado a -80°C hasta que la muestra era analizada

Los niveles séricos de TG, HDL, CT eran analizados por método enzimático (LIAISON® Analyzer, 129 Saluggia, Italy) y los niveles de insulina séricos analizados por inmuno-quimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche Diagnostics. Mannheim, Germany).

El score de insulino resistencia se hizo con base al modelo HOMA IR utilizando la fórmula de de Matthews* Los niveles de progesterona se analizaban en las mujeres eumenorreicas por inmuno-ensayo (Roche Elecsys 1010 Inmunoanalyzer, Boulder, Colorado, USA.) y las concentraciones de FST eran medidas por ELISA (Reference No. ab113319. Abcam®, USA).

*[Insulina en mU / ml] X glucemia en ayunas en mmol / L / 22.5

3.6 Análisis estadístico

- Test de Student era utilizado para variables de distribución normal
- El test no-paramétrico de Wilcoxon-Mann-Whitney fue usado para las variables no paramétricas
- Algunas variables se transformaban a su log. natural para asegurar su distribución normal
- Los datos con distribución normal se presentan como media +/- desviación estándar (DE), mientras que los datos con distribución no normal se presentan como mediana y rango intercuartílico (RIC).
- La distribución normal de los datos se verificó mediante el test de Shapiro-Wilk
- La significancia estadística fue asumida con $P < 0.05$.

4. Consideraciones éticas

Esta investigación cumple los criterios de *Investigación con riesgo mínimo o categoría B*, según el artículo 11 de la resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Las participantes firmaron un consentimiento informado según artículos 14 , 15, 16 de la Resolución No.008430 de 1993 del Ministerio de Salud: “Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, tomografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, **extracción de sangre por punción venosa** en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima dos veces a la semana y volumen máximo de 450ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución”.

Las molestias a que fueron sometidas fueron las derivadas del procedimiento de punción venosa, el cual fue llevado a cabo por personal altamente entrenado y expertos en el mismo.

Los resultados se entregaron personalmente, con la respectiva interpretación de los mismos en términos de normalidad o anormalidad. En este último caso, las participantes fueron asesoradas por medico general y dirigidas a sus respectivos servicios de salud para seguimiento y eventual tratamiento.

Los resultados del estudio fueron analizados en conjunto, conservando la confidencialidad de los datos de identificación de las participantes.

5. Resultados

5.1 Características clínicas y demográficas

La tabla 1 muestra las características clínicas demográficas de las mujeres sanas eumenorreicas, las gestantes normales, las gestantes pre eclámpicas y de las mujeres a los tres meses postparto.

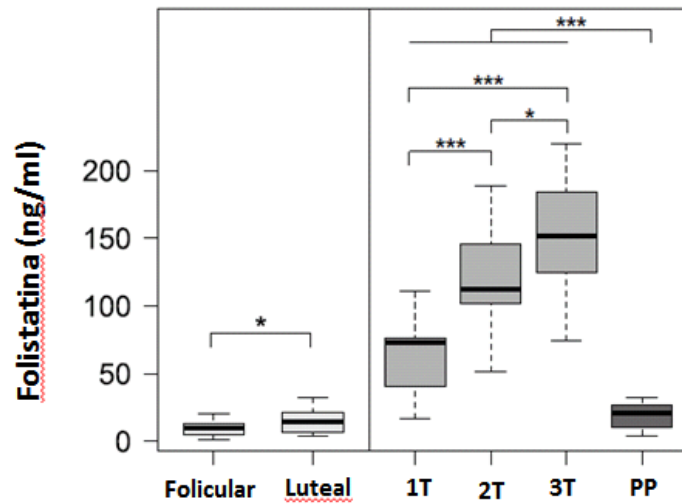
En la tabla 1 se observa que los niveles séricos de progesterona están significativamente más elevadas en la fase luteal del ciclo menstrual cuando se comparan con los niveles circulantes de la fase folicular ($p < 0.001$). No se encontró correlación entre los niveles de folistatina y progesterona durante la fase folicular y luteal del ciclo menstrual. La correlación de Spearman entre las variables fue de 0.05 ($p = 0.84$) y 0.43 ($p = 0.06$) respectivamente

5.2 Niveles séricos de folistatina en gestantes normales y pre-eclámpicas

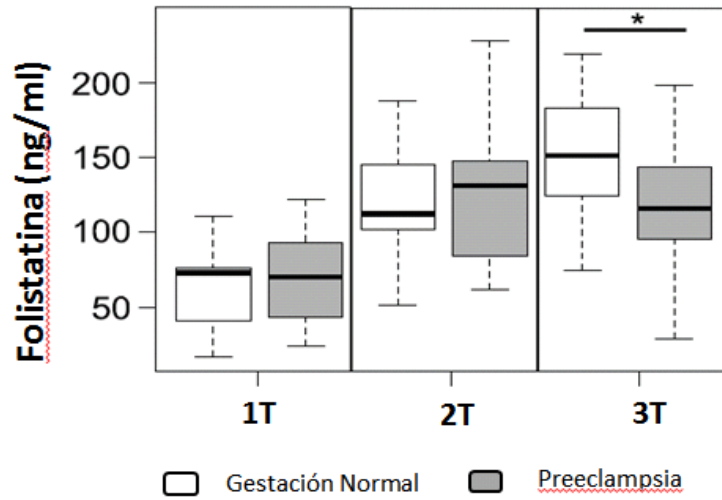
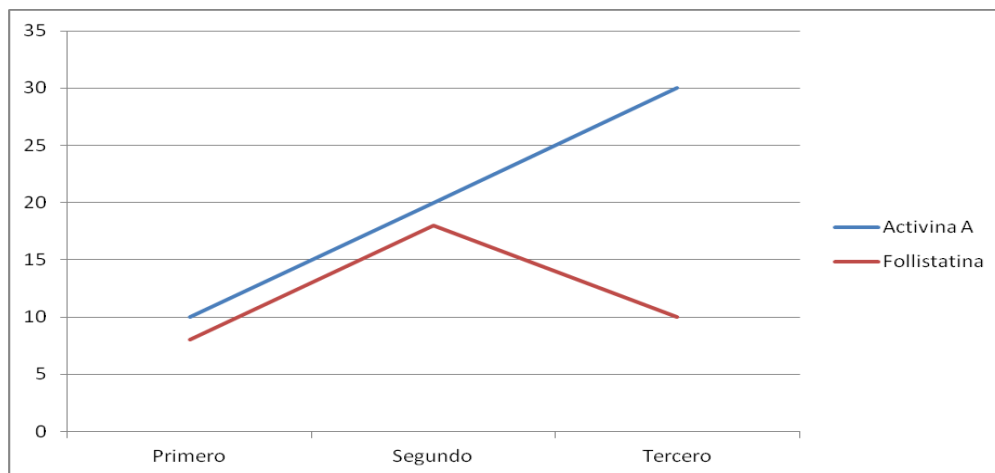
En las mujeres eumenorreicas, los niveles de FST sérica se encontraron significativamente más altos en la fase luteal en comparación a los niveles en la fase folicular del ciclo menstrual ($p > 0.05$) (figura 3) (tabla 1)

Adicionalmente los niveles séricos de FST en el grupo de mujeres eumenorreicas (fase folicular y fase luteal) son significativamente más bajas comparados a los niveles de folistatina en cada uno de los 3 trimestres del periodo gestacional de las mujeres sanas ($p > 0.001$) (figura3)

En las mujeres embarazadas normotensas, los niveles séricos de FST están significativamente elevados durante toda la gestación, con un pico al final del tercer trimestre ($p < 0,001$) (Figura 3 y Tabla 1). Los niveles séricos de FST al tercer mes del parto se disminuyeron en comparación con el tercer trimestre de gestación y alcanzó niveles similares a los observados en las mujeres eumenorreicas ($p > 0,05$) (Figura 3 y Tabla 1).

Figura 3: Niveles de folistatina durante la gestación [5].

Los niveles de FST en las mujeres embarazadas con preeclampsia fueron similares a los observados en las mujeres embarazadas normales en el primer y segundo trimestre del embarazo (Figura 4). Sin embargo, en el tercer trimestre de la gestación, los niveles séricos de FST fueron notablemente menores en las mujeres con preeclampsia en comparación con las mujeres embarazadas normotensas ($p < 0,05$) (Figura 4 y 5 y Tabla 1).

Figura 4. Niveles de folistatina durante la gestación normal y la pre eclampsia [5]**Figura 5.** Comportamiento de la ActA/FST durante la pre-eclampsia [5]

5.3 Correlación entre los niveles de folistatina y las características antropométricas, clínicas y bioquímicas

En el análisis univariado entre las características antropométricas, los parámetros metabólicos y los niveles séricos de FST se encontró una correlación significativa al inicio de la gestación entre los niveles séricos de FST y los niveles de colesterol para las mujeres embarazadas normales. En las mujeres con preeclampsia se destacó una correlación directa entre los niveles de glucemia y FST durante el tercer trimestre.

6. Discusión

Este estudio de cohorte prospectivo muestra por primera vez que los niveles séricos de FST estaban significativamente elevados en los tres períodos gestacionales en comparación con los niveles séricos de FST en mujeres eumenorreicas y a los tres meses después del parto. De otra parte, durante el ciclo menstrual normal, los niveles de FST son consistentemente más elevados durante la fase lútea, a diferencia de lo reportado en estudios previos. De otra parte, durante el ciclo menstrual normal, los niveles de FST son consistentemente más elevados durante la fase lútea, a diferencia de lo reportado en estudios previos. De otra parte, durante el ciclo menstrual normal, los niveles de FST son consistentemente más elevados durante la fase lútea, a diferencia de lo reportado en estudios previos (27)

También se encontró que los niveles séricos de FST en mujeres con preeclampsia fueron significativamente más bajos hacia el final del embarazo en comparación con los niveles de FST de las mujeres embarazadas normotensas. Este hallazgo fue contrario a lo reportado por Schneider-Kolsky M y Co (28) en donde los niveles de Act A así como los niveles de FST aumentaban significativamente hacia el final de la gestación

Durante el desarrollo de la placenta y el envejecimiento, la muerte celular programada del trofoblasto es un proceso normal, pero en condiciones tales como la preeclampsia y el retraso del crecimiento intrauterino, la apoptosis del trofoblasto es significativamente mayor (29–31) reflejado en los mayores niveles de TNF- α , en la interfase materno-fetal (32,33)

Es posible que durante la gestación normal, los niveles séricos de folistatina FST elevados juegan un papel crítico en el control de las acciones pro-apoptótica de la Act A, mientras que en enfermedades tales como la preeclampsia esta acción puede reducirse significativamente por la disminución en los niveles circulantes de este factor al final de la gestación. Parece ser entonces que FST juega un papel inmunomodulador al participara en el control de la muerte celular de la placenta mediante la modulación de la actividad de la Act A. Esto ya se había descrito en un modelo de ratón de la endotoxemia en donde el bloqueo de la actividad biológica de la activina A mediante la administración de FST, reflejaba una reducción significativa de la respuesta inflamatoria y mortalidad.(14)

Este estudio demuestra por primera vez, a diferencia de los estudios de Keelan 2002 y Casagrandi 2003 (34,35) que los niveles séricos de FST están disminuidos en las gestantes preeclámpticas cuando se comparan con los niveles circulantes de FST en mujeres embarazadas normotensas, y esto quizás sea lo que permita la apoptosis de las células de placenta mediadas por aumento de los niveles de la Act A presentes en esta condición patológica.

Finalmente estudios recientes han identificado a la activina y folistatina como nuevas adipokinas que juegan un papel importante en el control de lípidos y metabolismo de la glucosa durante el embarazo, con consecuencias sobre el crecimiento fetal (23). En el estudio de Silvia Naf en España se encontró que los niveles séricos de FST en las pacientes con DM gestacional disminuían en comparación con los de las mujeres embarazadas normales, mientras que los niveles de la Act A no tenían variación entre los grupos.(23) Nuestro estudio también mostró que los niveles séricos de FST se correlacionan negativamente con el índice HOMA en la primera y segunda mitad de la gestación.

Por lo tanto, es posible que el presente estudio contribuya a la determinación de los mecanismos de modulación del sistema activina-folistatina que participan en el control del metabolismo materno fetal.

7. Conclusiones

En conclusión, el presente estudio demuestra por primera vez en una cohorte longitudinal:

- Los niveles séricos FST varían de acuerdo con el ciclo menstrual, siendo significativamente más altos en la fase lútea en comparación con la fase folicular.
- Los niveles de FST están significativamente elevados durante los diferentes períodos de la gestación en comparación con las mujeres eumenorreicas
- Los niveles FST séricos son significativamente más bajos hacia el final de gestación en pacientes con preeclampsia en comparación con los niveles circulantes de FST de las gestantes normotensas
- Es posible que la variación de los niveles de la FST durante el embarazo se debe en parte a la contribución de la placenta.
- Los resultados obtenidos en este estudio pueden sugerir que FST juegue un rol inmunomodulador durante la gestación al regular la actividad pro-inflamatoria de la Act A
- La correlación negativa entre los niveles de FST y el HOMA IR encontrados en este estudio podrían sugerir su uso como marcador de insulinoresistencia
- Es el primer estudio del cual se puede inferir que los niveles elevados de FST a lo largo de la gestación contribuyen al control del metabolismo materno fetal y a la regulación de la apoptosis placentaria mediada por la Act A

Bibliografía

1. Garcés MF¹, Vallejo SA¹, Sanchez E¹, Palomino-Palomino MA¹, Leal LG¹, Ángel-Muller E², Díaz-Cruz LA², Ruíz-Parra AI², González-Clavijo AM³, Castaño JP⁴, 5, Abba M⁶, Lacunza E⁶, Diéguez C⁷, 5, Nogueiras R⁷, 5 CJ. Longitudinal analysis of maternal serum Follistatin concentration in normal pregnancy and preeclampsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):229–35.
2. Zhang S, Sun WY, Wu JJ, Wei W. TGF- β signaling pathway as a pharmacological target in liver diseases. *Pharmacological Research*. 2014. p. 15–22.
3. Marino FE, Risbridger G, Gold E. The therapeutic potential of blocking the activin signalling pathway. *Cytokine and Growth Factor Reviews*. 2013. p. 477–84.
4. Harrington AE, Morris-Triggs SA, Ruotolo BT, Robinson C V, Ohnuma S-I, Hyvönen M. Structural basis for the inhibition of activin signalling by follistatin. *EMBO J*. 2006;25:1035–45.
5. Walton KL, Makanji Y, Harrison CA. New insights into the mechanisms of activin action and inhibition. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012. p. 2–12.
6. O'Connor a E, McFarlane JR, Hayward S, Yohkaichiya T, Groome NP, de Kretser DM. Serum activin A and follistatin concentrations during human pregnancy: a cross-sectional and longitudinal study. *Hum Reprod*. 1999 Mar;14(3):827–32.
7. D'Antona D, Reis FM, Benedetto C, Evans LW, Groome NP, De Kretser DM, et al. Increased maternal serum activin A but not follistatin levels in pregnant women with hypertensive disorders. *J Endocrinol*. 2000;165:157–62.
8. Kumar. V, Cotran.R RS. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th editio. (Elsevier) ES, editor. 2009.
9. Sosa-Garrocho M, Macias-Silva M. El Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF-B): Funciones y vías de transducción. *REB*. 2004;23(1):3–11.
10. Wrana JL. Signaling by the TGF β superfamily. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5:1–4.
11. He W, Dai C. Key Fibrogenic Signaling. *Curr Pathobiol Rep*. Springer US; 2015;3(2):183–92.
12. Refaat B, Ashshi AM, El-shemi AG, Azhar E. Activins and Follistatin in Chronic Hepatitis C and Its Treatment with Pegylated-Interferon- ? Based Therapy. 2015;2015.
13. Ying S-Y, Zhang Z, Furst, Benjamin et al. Activins and Activin Receptors in Cell Growth. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2002;227:75–87.

14. Jones KL, Mansell A, Patella S, Scott BJ, Hedger MP, de Kretser DM, et al. Activin A is a critical component of the inflammatory response, and its binding protein, follistatin, reduces mortality in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci* . 2007 Oct 9;104 (41):16239–44.
15. De Kretser DM, O’Hehir RE, Hardy CL, Hedger MP. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair. *Mol Cell Endocrinol*. Elsevier Ireland Ltd; 2012;359(1-2):101–6.
16. Florio P, Luisi S, Marchetti P, Lupi R, Cobellis L et al. Activin A stimulates insulin secretion in cultured human pancreatic islets. *J Endocrinol Invest*. 2000;23:231–4.
17. Zaragosi LE, Wdziekonski B, Villageois P, Keophipath M, Maumus M et al. Activin A plays a critical role in proliferation and differentiation of human adipose progenitors. *Diabetes*. 2010;59:2513–21.
18. De Kretser DM, O’Hehir RE, Hardy CL, Hedger MP. The roles of activin A and its binding protein, follistatin, in inflammation and tissue repair. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012. p. 101–6.
19. Shimasaki S, Koga M, Esch F, Cooksey K, Mercado M, Koba a, et al. Primary structure of the human follistatin precursor and its genomic organization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(12):4218–22.
20. Xia, Y., O’Shea, T., Almahbobi G et al. Changes in ovarian follistatin levels during the oestrous cycle in sheep may serve as an intraovarian regulator. *Reprod Domest Anim*. 2010;45:509–15.
21. Petraglia F. Inhibin, activin and follistatin in the human placenta - A new family of regulatory proteins. *Placenta*. 1997. p. 3–8.
22. Candeloro, L. & Zorn TM. Distribution and spatiotemporal relationship of activin a and follistatin in mouse decidual and placental tissue. *Am J Reprod Immunol*. 2007;5:415–24.
23. Näf S, Escote X, Ballesteros M, Yañez RE, Simón-Muela I, Gil P, et al. Serum activin A and follistatin levels in gestational diabetes and the association of the activin A-follistatin system with anthropometric parameters in offspring. *PLoS One*. 2014;9.
24. Muttukrishna S, North R a, Morris J, Schellenberg JC, Taylor RS, Asselin J, et al. Serum inhibin A and activin A are elevated prior to the onset of pre-eclampsia. *Hum Reprod*. 2000 Jul;15(7):1640–5.
25. Williamson. R. O’Keeffe. G KL. Activin signalling and pre-eclampsia: From genetic risk to pre-symptomatic biomarker. *Cytokine*. 2015;71(2):360–5.

26. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A MJ. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(1):9–14.
27. Florio P, Severi FM, Luisi S, Ciarmela P, Calonaci G, Cobellis L, et al. Endometrial expression and secretion of activin A, but not follistatin, increase in the secretory phase of the menstrual cycle. *J Soc Gynecol Investig*. 2003;10:237–43.
28. Schneider-Kolsky M, D'Antona D, Evans LW, Taylor N, O'Connor A, Groome NP, et al. Maternal serum total activin A and follistatin in pregnancy and parturition. *BJOG*. 2000;107:995–1000.
29. DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol*. 1999;155:293–301.
30. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186:158–66.
31. Sharp AN, Heazell AEP, Crocker IP, Mor G. Placental apoptosis in health and disease. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010. p. 159–69.
32. Conrad KP, Miles TM, Benyo DF. Circulating levels of immunoreactive cytokines in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 1998;40:102–11.
33. Heyborne KD, Witkin SS, McGregor JA. Tumor necrosis factor-alpha in midtrimester amniotic fluid is associated with impaired intrauterine fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167:920–5.
34. Keelan JA, Taylor R, Schellenberg J-C, Groome NP, Mitchell MD, North RA. Serum Activin A, Inhibin A, and Follistatin Concentrations in Preeclampsia or Small for Gestational Age Pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2002;99(2).
35. Casagrandi D, Bearfield C, Geary J, Redman CW, Muttukrishna S. Inhibin, activin, follistatin, activin receptors and beta-glycan gene expression in the placental tissue of patients with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2003;9:199–203.