

## FACTORII ANTIANGIOGENICI - MARKERI BIOCHIMICI AI DECOLĂRII PREMATURE DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ (Revista literaturii)

Irina Sagaidac – asistent universitar,

Catedra de obstetrică și ginecologie FECMF

IP USMF „Nicolae Testemițanu”

tel. +37369340259, irinasagaidac@yahoo.com

### Rezumat

Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) reprezintă una din cele mai frecvente cauze ale hemoragiilor în trimestrul II și III de sarcină, determinând nivelul înalt al mortalității perinatale. Identificarea unor markeri biochimici predictivi ar putea preveni DPPNI, și respectiv, micșora morbiditatea și mortalitatea perinatală. Endoglina solubilă (sEng), reprezintă o proteină antiangiogenică, nivelul căreia crește în patologiile placentei, determinate de insuficiența utero-placentară, precum DPPNI și preeclampsia. Dacă rolul sEng, ca factor predictor în preeclampsie este demonstrat, atunci rolul acesteia în DPPNI rămâne până în prezent studiat insuficient. Rolul tirozin kinazei solubile (sFtl1), constă în supraexpresia sa protectivă, prin diminuarea nivelului VGEF (vascular endothelial growth factor), cu scopul diminuării complicațiilor la nivel materno-fetal.

**Cuvinte-cheie:** Decolare de placentă, factori antiangiogenici, endoglina solubilă, tirozin-kinaza solubilă

### Summary. Antiangiogenic factors - biochemical markers of abruptio placentae (Literature review)

Abruptio placentae is one of the most common causes of bleeding in the second and third trimesters of pregnancy, causing high levels of perinatal morbidity and mortality. Identifying biochemical markers that would serve as predictors could prevent placental abruption, respectively decrease perinatal morbidity and mortality. Soluble endoglin, is an antiangiogenic protein, which increases the placental pathologies caused by uteroplacental insufficiency as abruptio placentae and preeclampsia. If sEng role as a predictor factor in preeclampsia is shown, the role of sEng in abruptio placentae remains poorly studied so far. The protective role of sFtl1, reflects in its supraexpression by knocking down VGEF level, thus prevent further maternal or fetal complications at placental level.

**Key words:** Abruptio placentae, antiangiogenic factors, soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase-1

### Резюме. Антиангиогенные факторы - биохимические маркеры преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (Обзор литературы)

Преждевременная отслойка плаценты является одной из наиболее распространенных причин кровотечения во втором и третьем семестрах беременности, обуславливая высокий уровень перинатальной смертности. Определение биохимических маркеров нарушенного ангиогенеза сможет предотвратить это патологическое состояние, соответственно уменьшить перинатальную заболеваемость и смертность. Растворимый эндоглин является антиангиогенным белком, уровень которого возрастает при маточно-плацентарных нарушениях как отслойка плаценты и преэклампсия. Если роль sEng как маркера развития преэклампсии изучена, то роль sEng в отслойке плаценты до сих пор остается малоизученным. Роль SFtl1 состоит в защитной гиперэкспрессии за счет снижения уровня VEGF.

**Ключевые слова:** Отслойка плаценты, антиангиогенные факторы, растворимый эндоглин, растворимая FMS-подобная тирозин-киназа 1

Placenta este un organ multifuncțional care asigură transportul de oxigen, nutrienți și produse reziduale între mamă și făt. Pe lângă aceasta, placenta are funcții metabolice, endocrine și imunologice. Placenta asigură menținerea sarcinii și este vitală pentru creșterea și dezvoltarea fetală normală. Pe parcursul dezvoltării vilozităților placentare are loc și remodelarea arhitectonică a sistemului uterin de vascularizare, astfel constituind un circuit închis de vascularizare materno-fetal. Pe de altă parte și trofoblastul îndeplinește funcții esențiale în schimbul materno-fetale, dar și secreta o mare varietate de hormoni și factori de creștere.

Anomaliile structurale sau funcționale ale pla-

centei contribuie la reducerea alimentării sanguine și dezvoltarea stresului oxidativ rezultat într-un spectru de complicații ale sarcinii, inclusiv bolile hipertensive ale sarcinii, restricția de creștere fetală, decolarea prematură de placentă.

Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) sau apoplexia utero-placentară reprezintă o stare patologică determinată de decolarea parțială sau totală a placentei inserate normal, în orice moment al sarcinii, înainte de naștere. Conform datelor *Yinka Oyelese*, decolarea prematură de placentă normal inserată se întâlnește în 1% din toate sarcinile și reprezintă cauza majoră a hemoragiilor în al II-lea și al III-lea trimestru al sarcinii, determinând nivelul înalt

al morbidității și mortalității perinatale [11]. Sunt cunoscuți și descriși în literatură numeroși factori de risc, însă cauza dezlipirii de placentă este până în prezent necunoscută. Astfel, una din provocările obstetricii contemporane este identificarea unor predictorii serologici, care ar permite anticiparea insuficienței placentare, inclusiv a decolării premature de placentă normal inserată.

În sarcina fiziologică invazia trofoblastică a arterelor spiralate ale uterului determină o placentă normală, în care trofoblastul și fibrina înlocuiesc structurile arteriale slab rezistente realizând un debit sporit al circulației utero-placentare. În mare parte procesul de implantare a placentei este determinat de angiogeneză, care reprezintă dezvoltarea de vase sanguine în condiții normale sau patologice. Inițierea și dezvoltarea angiogenezei placentare depinde de echilibrul factorilor proangiogenici și antiangiogenici în celulele endoteliale. De o importanță deosebită pentru dezvoltarea vascularizației placentei și funcționarea sa normală sunt factori care stimulează proliferarea celulelor endoteliale și sporește viabilitatea lor. Factorii angiogenezei sunt: inductorii (VEGF-vascular endothelial growth factor, FGF-fibroblast growth factor, angiopoietina) și inhibitorii (interferonul alfa, trombospodina 1, endostatina, angiostatina și proteazele distrugătoare de matrice extracelulara). Astfel, angiogeneza este strict controlată de acest „echilibru angiogen”, un echilibru fiziologic între semnalele stimulatoare și inhibitoare pentru creșterea vaselor de sânge.

Formarea de noi vase sanguine se produce în timpul regenerării plăgilor și organelor, iar în sistemul de reproducere feminin în timpul ovulației, menstruației și formării placentei. Angiogeneza este, de asemenea, un factor important în multe procese patologice, cum ar fi creșterea tumorilor, artrita reumatoidă, retinopatia diabetică și psoriazisul. Conform *Signore C. et al.* remodelarea vasculară în timpul placentăției, are loc sub influența factorilor proangiogenici, cum ar fi PGIF – factorul de creștere placentară și VEGF – factorul de creștere endotelial vascular și a factorilor antiangiogenici: endoglina solubilă (sEng) și tirozin kinaza solubilă (sFlt1) [7]. Factorii antiangiogenici sEng și sFlt1 sunt mai frecvent studiați în prezent prin prisma angiogenezei în dezlipirile de placentă și preeclampsie, considerându-se că patologiiile date au același substrat morfopatologic. Așa zisa placentăție normală are loc în condițiile în care se menține echilibrul între factorii pro și antiangiogenici, nivelul seric al factorilor proangiogenici (VGEF, PIGF) fiind mai înalt, decât cel al factorilor antiangiogenici (sEng, sFlt1).

Cercetările consacrate placentăției patologice au

menirea să identifice particularitățile de expresie a factorilor antiangiogenici, condițiile și termenii de sarcină, care pot modifica nivelul lor.

La etapele tardive ale angiogenezei macrofagelor, fibroblastele și celulele musculare netede secretă factori angiogenici care inhibă migrarea și proliferarea celulelor endoteliale, fără a afecta viabilitatea lor. Sinteza factorilor antiangiogenici constituie o parte integrantă a angiogenezei normale. În procesul de vascularizare sinteza inhibitorilor servește ca un factor de protecție pentru invazia excesivă a celulelor trofoblastice, precum și ca un obstacol în calea dezvoltării ulterioare a modificărilor patologice ale patului vascular. Factorilor antiangiogenici le este caracteristică o mare afinitate la endoteliul [17].

Conform G. Girardi et al. (2006), odată cu dezvoltarea trofoblastului placentar în condiții hipoxice se mărește fluxul factorilor antiangiogenici (sEng, sFlt1) în sângele matern. Concentrația lor crescută inhibă diferențierea citotrofoblastului placentar și interferează cu invazia lui, care are un impact direct în patogeneza placentăției anormale asociate cu dezvoltarea insuficienței placentare și retardului de creștere fetal [3].

Endoglina, unul din factorii antiangiogenici, este o glicoproteină, codificată de gena ENG, localizată la suprafața celulelor, în mod specific al arterelor în dezvoltare. Proteina dată face parte dintr-un complex de proteine ”TGF beta receptor complex” care asigură formarea ulterioară a vaselor sanguine, cu diferențierea lor în artere și vene. Glicoproteina dată are un rol crucial în angiogeneză, de aceea studierea ei este relevantă inclusiv în creșterea tumorală și în metastazarea celulelor canceroase.

Conform cercetărilor *Lopez-Novoa J.M.* endoglina solubilă (sEng) este rezultatul clivării proteolitice a metaloproteinazei MMP-14 în spațiul extracelular, fiind identificată în celulele endoteliale a macrofagilor și monocitelor activate, celulele musculaturii netede [5]. Pe de altă parte, datele *Venkatesha et al.* denotă că endoglina reprezintă unul din co-receptorii membranei celulare a diversilor factori de creștere, produsă de endoteliu și sincițiotrofoblast, fiind unul din cei mai importanți factori angiogenici. sEng inhibă formarea tuburilor capilare în vitro și crește permeabilitatea vasculară, inducând hipertensiunea [9].

Într-un studiu realizat de *Levine et al.*, care a inclus 192 gravide cu preeclampsie, au fost determinate nivele diminuate ale factorilor proangiogenici PIGF și VGEF cu câteva săptămâni înainte de apariția preeclampsiei și un nivel crescut al formei solubile a endoglinei în trimestrul II de sarcină [4].

Există studii care au determinat că PIGF și VGEF primii reacționează prin diminuare în cazurile de

invazie trofoblastică anormală, de exemplu în preeclampsii și RDIU. Totodată, conform datelor *Fomina M., Signore C et al.*, factorii antiangiogenici (sFlt1 și sEng) sunt în creștere la femeile cu risc de dezvoltare a preeclampsiei [2,10].

*Signore C et al.* în 2008, și-a propus într-un studiu cercetarea relevanței sEng în DPPNI, testând nivelul sEng la un lot de 3631 gravide, în 3 perioade ale sarcinii: până la 20 săptămâni, în perioada 21-32 săptămâni, și după 33 săptămâni. La 29 din ele sarcina și nașterea s-a complicat cu DPPNI. Astfel, comparând nivelul sEng la pacientele cu DPPNI și nivelul sEng la pacientele din grupul de control, s-a determinat un nivel mediu mai mare a sEng în toate cele 3 perioade de testare, la diferite termene de sarcină, în grupul pacientelor cu DPPNI. Și gravidele cu hipertensiune arterială și/sau preeclampsie, la care sarcina s-a complicat cu DPPNI au avut un nivel crescut al factorului antiangiogenic sEng, identificat în perioada sarcinii de la 21 la 32 săptămâni [10]. Prin urmare, sEng joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției endoteliale și patogeneza insuficienței placentare [3].

Totodată rezultatele unui alt studiu care a avut drept scop cercetarea concentrației endoglinei solubile la femeile ce ulterior au dezvoltat DPPNI, realizat de *Tikkanen* în 2007, indică la lipsa unei legături între nivelul sEng în trimestrul II și dezvoltarea ulterioară a DPPNI [8].

Cel de-al doilea factor antiangiogen care are un impact deosebit în creșterea endotelială vasculară la nivel de placentă este tirozin kinaza solubilă (sFlt1), având rolul de receptor pentru VEGF și PGEF. Proteina sFlt-1 se cuplează cu factorii proangiogenici, îi dezactivează, iar nivelul lor seric scade, ceea ce împiedică creșterea endotelială vasculară. Prin urmare, sFlt-1 diminuează efectele benefice ale factorilor proangiogenici asupra endoteliului matern, ceea ce duce la diminuarea factorilor VEGF și PIGF. Importanța acestui factor este determinată de faptul, că nivelul lui crește înainte de apariția semnelor clinice. Conform datelor lui *Erez O.* (2008), bazate pe studiul unui lot de 402 gravide, dintre care 56 sarcini ulterior s-au complicat cu preeclampsie, modificările în concentrațiile plasmatiche materno ale sEng și PIGF, inclusiv a raporturilor sFlt1/PIGF, între primul și al doilea trimestru de sarcină conferă un risc crescut pentru dezvoltarea preeclampsiei și nașterea copiilor cu masa mică [1].

Rezultatele unui alt studiu, realizat de *Xiujun Fan* (2014), au definit o relație de reglementare între creșterea producției de VEGF la nivel decidual și creșterea expresiei sFlt1 în trofoblast, adiacent, la interfața materno-fetală. Rezultatul de bază al cercetării constă în faptul că creșterea nivelului de sFlt1 în celulele

placentare poate fi un răspuns la creșterea concentrațiilor locale de VEGF produs în celule deciduale materno. S-a constatat, ca sFlt1 joacă un rol critic local, chiar și în sarcini normale, prin prevenirea tulburării circulației la nivel de placentă și făt, care ar putea fi cauzate de excesul de VEGF. În experiment, șoarecii cu nivelul VEGF crescut, au manifestat eliminări vaginale sangvinolente, de pe interfața materno-fetală, iar feții, născuți la termen, care au supraviețuit, au avut masa mai mică. Placentele în mediu cântăreau cu 15% mai puțin. Cei cu nivele crescute de VEGF, dar cu nivelul sFlt1 scăzut au prezentat modificări histologice semnificative la nivel de trofoblast și deciduă prin congestie severă a sinusurilor venoase materno în deciduă și în labirintul vaselor fetale, cât și extravazarea extensivă a fibrinei. Astfel, a fost determinat că supra-expresia sFlt1 are un rol protectiv pentru placentă și făt, prin faptul că nu permite hipercoagularea la nivel de placentă, cu toate că micșorarea expresiei VEGF prin excesul de sFlt1 la nivel local conduce la apariția semnelor clinice ale preeclampsiei [10].

*Signore C et al.* (2006), studiind factorul de creștere placentară și a tirozinkinazei solubile la 31 din paciente ce au dezvoltat DPPNI, a identificat nivele scăzute ale factorilor proangiogenici (PIGF) și raportul sFlt-1/PIGF crescut la nuliparele care ulterior au dezvoltat DPPNI și hipertensiune [6].

Astfel, pentru dezvoltarea și funcția normală a placentei, este important să se mențină echilibrul dintre diversele mecanisme de angiogeneză, precum și cel dintre factorii proangiogenici și antiangiogenici, secretați de celulele endoteliale. Factorii antiangiogenici au un impact esențial asupra placentății patologice, tulburărilor în sistemul vascular utero-placentar, inclusiv în complicațiile majore ale sarcinii ca preeclampsia și decolările de placentă normal inserată.

#### Concluzii:

1. Placentăția patologică cu dezvoltarea ulterioară a DPPNI este condiționată de dezechilibrul factorilor proangiogenici și antiangiogenici ai angiogenezei.
2. Factorul antiangiogen - endoglinea solubilă - pare să joace un rol cheie în penetrarea citotrofoblastului corionic vilos cu remodelarea vascularizării deciduale materno, fiind un reglator negativ al invaziei trofoblastice și al dezvoltării placentare.
3. Rolul de marker predictiv al endoglinei solubile este argumentat în preeclampsii și DPPNI.

#### Bibliografie

1. Erez O., Romero R et al. *The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age.* //J Ma-

- tern Fetal Neonatal Med. 2008 May;21(5):279-87. doi: 10.1080/14767050802034545.
2. Fomina M., Divakova T., Rzheusskaya L. *Endothelial disfunction and the balance of angiogenic factors in pregnant women with placental disorders*, // Meditsinskie novosti.-2014.-N3.-pp. 63-67.
3. Girardi G., Yarilin D. *Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction* // J. Exp. Med. - 2006. - Vol. 203. - P. 2165-2175.
4. Levine, R.J., Lam, C. et al. *Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia*. //N. Engl. J. Med., 2006, 355, 992-1005.
5. Lopez-Novoa J.M., Bernabeu C., „*ENG (endoglin)*”. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*. (January 2012).
6. Signore C.I., Mills J.L., Qian C., Yu K., Lam C., Epstein F.H., Karumanchi S.A., Levine R.J. *Circulating angiogenic factors and placental abruption*. //Obstet Gynecol. 2006 Aug;108(2):338-44.
7. Signore C., Mills J., *Circulating soluble endoglin and aplacental abruption*. // Prenat Diagn. 2008 September; 28(9): 852–858. doi:10.1002/pd.2065.
8. Tikkanen M., Stenman U.H., Nuutila M, Paavonen J., Hiilesmaa V., Ylikorkala O. *Failure of second-trimester measurement of soluble endoglin and other angiogenic factors to predict placental abruption*. //Prenat Diagn. 007;27:1143–1146.
9. Venkatesha, S., Toporsian et al. *Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia*. //Nat. Med., 2006, 12, 642-649.
10. Xiujun Fan, Anshita Rai et al. *Endometrial VEGF induces placental sFLT1 and leads to pregnancy complications*.//J Clin Invest. 2014; 124(11):4941–4952. doi:10.1172/JCI76864. Volume 124.
11. Yinka Oyelese, Cande V. Ananth, *Placental Abruption, Clinical Exper Series -Obstetrics&Gynecology* //2006, Vol. 108, No. 4, pg. 1005-1016.