

**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**



**LA ENDOGLINA SOLUBLE Y SU PAPEL EN LA PREECLAMPSIA**

**FRANCISCO JOSÉ RODRÍGUEZ PALOMO**



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA**

**Grado en Farmacia**



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Trabajo de carácter bibliográfico**

**LA ENDOGLINA SOLUBLE Y SU PAPEL EN LA PREECLAMPSIA**

**Tutores: Carmen María Vázquez Cueto**

**Alfonso Mate Barrero**

**Francisco José Rodríguez Palomo**

**Sevilla, julio de 2016**

## **I. RESUMEN:**

La preeclampsia es una enfermedad específica del embarazo, que cursa con hipertensión de *novo*, proteinuria y disfunción endotelial. De manera característica, en esta patología se produce un desequilibrio entre factores angiogénicos, como PlGF (factor de crecimiento placentario) y VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular), y factores antiangiogénicos, como sFlt-1 (factor soluble similar a la tirosina quinasa 1 tipo fms) y sEng (endoglina soluble), causando un estado de vasoconstricción generalizado. La sEng se libera por la placenta por la escisión de la endoglina de membrana, en un proceso mediado por la metaloproteínasa MMP-14. sEng captura a TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ), impidiendo sus efectos vasodilatadores sobre el endotelio y la liberación de óxido nítrico, y conduciendo a la aparición de hipertensión arterial. Además, el bloqueo de TGF- $\beta$  causa lesiones glomerulares. Esto, junto con la capacidad de sEng de reducir la unión de los podocitos a la membrana basal glomerular, causa proteinuria. Un ambiente de hipoxia placentario unido a anomalías en los trofoblastos provocadas por sEng, causan una inadecuada placentación, debido al reducido suministro de sangre a la placenta, provocando la aparición del cuadro característico de la preeclampsia.

**Palabras clave:** preeclampsia, endoglina soluble, endoglina de membrana, metaloproteínasa MMP-14, factores angiogénicos, factores antiangiogénicos.

## ÍNDICE:

I.	Resumen.....	4
II.	Abreviaturas.....	6
III.	Introducción.....	7
IV.	Objetivos de la revisión.....	9
V.	Metodología.....	9
VI.	Resultados y discusión.....	10
	1. Factores angiogénicos.....	12
	2. Factores antiangiogénicos.....	13
	3. Mecanismos de liberación de endoglina por la placenta en la preeclampsia.....	15
	4. Mecanismos implicados en la liberación de sEng en la placenta....	16
	5. Efectos de sEng en la presión arterial.....	19
	6. Relación de sEng con la proteinuria.....	19
	7. Efectos de sEng en la placentación.....	20
VII.	Conclusiones.....	23
VIII.	Bibliografía.....	24

## II. ABREVIATURAS

- eNOS: óxido sintasa endotelial
- EVT: trofoblastos extravellosos
- FGF: factor de crecimiento de fibroblastos
- HIF-1 $\alpha$ : isoforma 1- $\alpha$  del factor de transcripción inducible por hipoxia
- HTA: hipertensión arterial
- ISSHP: Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo
- LXR: receptor X del hígado
- mEng: endoglina de membrana
- MMP: metaloproteínasa de matriz
- NO: óxido nítrico
- PE: preeclampsia
- PlGF: factor de crecimiento placentario
- ROS: especies reactivas de oxígeno
- RUPP: reducción de la presión de perfusión uterina
- sEng: endoglina soluble
- sFlt-1: factor soluble similar a la tirosina quinasa 1 tipo fms
- TGF- $\beta$ : factor de crecimiento transformante  $\beta$
- TIM: inhibidor tisular de metaloproteinasas
- VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular

### III. INTRODUCCIÓN:

Los trastornos hipertensivos asociados con el embarazo ocupan un lugar importante como causa de morbimortalidad materno-fetal. La preeclampsia (PE) es el de mayor trascendencia, puesto que es la complicación del embarazo más común y con peor diagnóstico, por lo que debe diagnosticarse y tratarse rápidamente. En casos graves, lleva a complicaciones materno-fetales que ponen en peligro la vida del feto y de la madre, de ahí la importancia clínica de conocer los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en su desarrollo (Mate y cols., 2012).

En los últimos 20 años se han producido notables avances en la comprensión de la fisiopatología que subyace en el desarrollo de la PE, si bien la patogenia y mecanismos exactos responsables de su desarrollo permanecen inciertos (Miranda y cols., 2012). En cualquier caso, sí hay consenso en que el origen de la enfermedad parece estar relacionado con el desarrollo de una hipoxia isquémica placentaria, responsable a su vez de la disfunción endotelial ocasionada en la circulación materno-fetal. Entre los factores implicados en el desarrollo de ésta disfunción endotelial se encuentran el estrés oxidativo y la sobreproducción de factores antiangiogénicos liberados por la placenta, como la endoglina soluble (sEng) (Gregory y cols., 2014).

La PE es un trastorno multisistémico específico del embarazo en la especie humana (Ananth y cols., 2013), responsable de una de las complicaciones más serias del embarazo (Young y cols., 2010), causante de 60.000 muertes maternas al año en el mundo y un número mayor de muertes fetales y neonatales (Powe y cols., 2011). La PE afecta al 5-8% de todos los embarazos en el mundo aunque la frecuencia en España es relativamente baja (1-2%) comparada con frecuencias dobles en países anglosajones (Reslan y Khalil, 2010).

Los criterios de diagnóstico para la PE se actualizaron en 2014 por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en Embarazo (ISSHP) (Tranquilli y cols., 2014). La ISSHP define la PE como la presencia de:

- Hipertensión arterial de *novo*: presión sanguínea sistólica >140 mmHg y/o diastólica >90 mmHg (figura 1).
- Proteinuria: excreción urinaria de proteínas >300 mg en 24 horas. (Magee y cols, 2008).

- Otras disfunciones en órganos maternos como consecuencia de la disfunción endotelial: insuficiencia renal y hepática, complicaciones hematológicas, alteraciones en la placenta, trombocitopenia, enzimas hepáticas alteradas, restricción del crecimiento intrauterino usualmente a partir de la semana 20 del embarazo, visión borrosa, cefalea y dolor abdominal (Powe y cols., 2011). En muchos casos, el bebé es, con frecuencia, prematuro, lo que implica un aumento de la morbimortalidad perinatal (Rachdi y cols., 1993).



**Figura 1:** la preeclampsia es la manifestación de hinchazón, presión sanguínea elevada, aumento de peso repentino y rápido y presencia de proteína en la orina durante el embarazo. Tomada de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. ([www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov)).

Según la gravedad, la PE puede clasificarse en varios grados:

- Leve
- Severa: cuando la tensión arterial sistólica o diastólica superan los valores de 160 mmHg y/o 110 mmHg, respectivamente; cuando la proteinuria es superior a 2 g/24 horas o aparecen signos de afectación del sistema nervioso central (Lee y cols., 2004).
- Síndrome de HELLP: es el grado más crítico de la PE, caracterizado por hemólisis (rotura de glóbulos rojos), enzimas hepáticas elevadas y plaquetopenia (recuento bajo de plaquetas). La Eclampsia no es considerada como un grupo aparte, sino una de las complicaciones neurológicas graves (convulsiones) que puede aparecer en los grados más severos (Murray y cols., 2001).

El único tratamiento definitivo para los síntomas maternos es la finalización de la gestación, y hasta el momento del parto se deberán tratar con terapia farmacológica las formas graves (Saudan y cols., 2012).



La endoglina soluble (sEng) tiene un papel relevante en la etiopatogenia de la PE. La sEng proviene de la endoglina, un correceptor celular para el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). La endoglina, también llamada CD105, es una proteína transmembrana glicosilada, de ahí su nombre de mEng (Lopez-Novoa y Bernabeu, 2010). Ésta se expresa altamente en células endoteliales y sincitiotrofoblastos; se localiza en caveolas e invaginaciones de la membrana plasmática, donde se puede asociar con óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), regulando su actividad, la producción de óxido nítrico (NO) y el tono vascular local (Gougo y cols., 1992). Su acción principal es la de promover la angiogénesis (Toporsian y cols., 2005).

La sEng es una proteína antiangiogénica, que inhibe la señalización de TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 3 mediada por la activación de eNOS. Los niveles plasmáticos de sEng son mayores en la PE que en un embarazo normal, y siguen aumentando con el transcurso del embarazo (Yinon y cols., 2008). Éstos aumentan 2 o 3 meses antes de la aparición de la sintomatología de la PE, además aumenta con la gravedad de los síntomas y desciende después del parto (Gilbert y cols., 2009). La sEng se ha identificado como responsable del aumento de la permeabilidad vascular e hipertensión arterial en el embarazo. Además se ha relacionado la sEng con el factor soluble similar a la tirosina quinasa 1 tipo fms (sFlt-1), dos proteínas antiangiogénicas, que a través de mecanismos diferentes se combinan para producir disfunción endotelial y PE severa (Venkatesha y cols., 2006).

#### **IV. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN:**

El principal objetivo de esta revisión es profundizar en el papel de la endoglina soluble en la etiopatogenia de la preeclampsia y realizar una puesta a punto de los últimos estudios sobre la relación de la preeclampsia y otras moléculas en el desarrollo de la enfermedad.

## **V. METODOLOGÍA:**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica usando el catálogo de libros de la biblioteca de la Universidad de Sevilla y recursos electrónicos, como el acceso a bases de datos y revistas especializadas.

Principalmente se han revisado las bases de datos de *Pubmed*, *Scopus*, *ScienceDirect*, *Medes* e *Ibcs*. Se han utilizado sitios web para la aclaración y traducción de algunos conceptos encontrados en los diversos artículos.

Las palabras clave utilizadas en la búsqueda bibliográfica han sido: preeclampsia, endoglina, endoglina soluble, factores proangiogénicos, factores antiangiogénicos, VEGF, sFlt-1, metaloproteinasa MMP-14, placenta, hipertensión arterial, proteinuria y placentación.

## **VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

La PE es un estado de vasoconstricción generalizado debido a una disfunción en el endotelio vascular. Además, se asocia a isquemia placentaria antes de que aparezca la sintomatología propia de la enfermedad. Esta isquemia parece ser debida a una reducción de la perfusión de la placenta (Sibai y cols., 2005)

La placenta juega un papel fundamental en el desarrollo de la PE. La remisión de los síntomas de la PE después del parto, han señalado a la placenta como culpable central en la enfermedad (McMaster y cols., 2004).

La PE no sólo es una lesión placentaria, sino una disfunción endotelial generalizada que afecta a multitud de órganos. Se ha propuesto a la disfunción endotelial como característica central en el desarrollo de la enfermedad. El aumento de la resistencia vascular y la disminución del flujo uteroplacentario pueden explicar la disminución de la biodisponibilidad de nutrientes en la unidad fetoplacentaria, lo que conlleva un peso bajo tanto de la placenta como del feto (Redman y Sargent, 2005).

A pesar de las consecuencias graves de la PE en la salud de la madre y el feto, los mecanismos fisiopatológicos de la PE aún no han sido aclarados completamente (Tanbe y Khalil, 2010), y hasta hace poco, los mecanismos moleculares de la

etiopatogenia eran totalmente desconocidos. Diversos estudios han sugerido que varios genes, factores clínicos, inmunológicos y epidemiológicos se asocian con la aparición de PE (Hertig y Liere, 2010). Se cree que la reducción en el flujo de sangre que llega a la placenta y útero puede ser un factor iniciador importante en la etiología de la PE.

Debido a la lógica dificultad para llevar a cabo estudios clínicos en mujeres embarazadas con PE, es imposible conocer los mecanismos implicados en el desarrollo de la enfermedad, ya que el estudio en humanos es muy limitado. Es por ello que se han desarrollado modelos animales de hipertensión en el embarazo (Dania y Raouf, 2015).

Recientes observaciones apoyan la hipótesis de que están alterados factores de expresión placentarios antiangiogénicos, responsables de las manifestaciones de la enfermedad. Dos factores antiangiogénicos como sFlt-1 y sEng se encuentran incrementados en el suero uteroplacental de modelos animales RUPP con isquemia (modelo en el que la presión de perfusión uterina es reducida) semanas antes de la aparición de la PE (Levine y cols., 2006) y disminuyeron rápidamente después del parto (Purwosunu y cols., 2008). La concentración de estos factores en plasma está relacionada con la severidad de la PE y con un mal pronóstico, por lo que estos factores se han propuesto como biomarcadores útiles para establecer el pronóstico de la PE (Lopez-Novoa, 2007). Ambos son secretados por la placenta (Troisi y cols., 2008).

Los estudios experimentales realizados con los modelos animales sobre los mecanismos etiopatológicos de la PE sugieren que una reducción en la presión de perfusión uteroplacental (RUPP), y, como consecuencia, la aparición de isquemia e hipoxia placentaria, podrían ser la causa de la liberación de los factores que causan una disfunción vascular generalizada e hipertensión (Alexander y cols., 2001).

Evidencias clínicas han demostrado un desequilibrio entre factores proangiogénicos (como factores de crecimiento placentario y vascular, y prostaglandinas vasodilatadoras) frente a factores antiangiogénicos (como sFlt-1, sEng y prostaglandinas vasoconstrictoras) en la circulación materna (tabla 1). Este desequilibrio, unido posiblemente a un exceso de citoquinas proinflamatorias, es capaz de inducir alteraciones endoteliales (Karumanchi y Bdolah, 2004).

Principales Factores Angiogénicos	Principales Factores Antiangiogénicos
Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	Factor soluble similar a la tirosina quinasa 1 tipo fms (sFlt-1)
Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)	Endoglina soluble (sEng)
Factor de crecimiento placentario (PlGF)	

**Tabla 1:** principales factores angiogénicos y antiangiogénicos implicados en el desarrollo de la preeclampsia.

### 1. Factores angiogénicos

Los principales factores involucrados en el crecimiento angiogénico de la placenta son (Carmeliet y Jain, 2010):

1.- VEGF (Factor de crecimiento vascular endotelial): es una familia de citoquinas proangiogénicas que actúan principalmente a nivel de las células endoteliales, estimulando su división y migración. Incrementa la permeabilidad vascular y promueve la vasculogénesis y la angiogénesis.

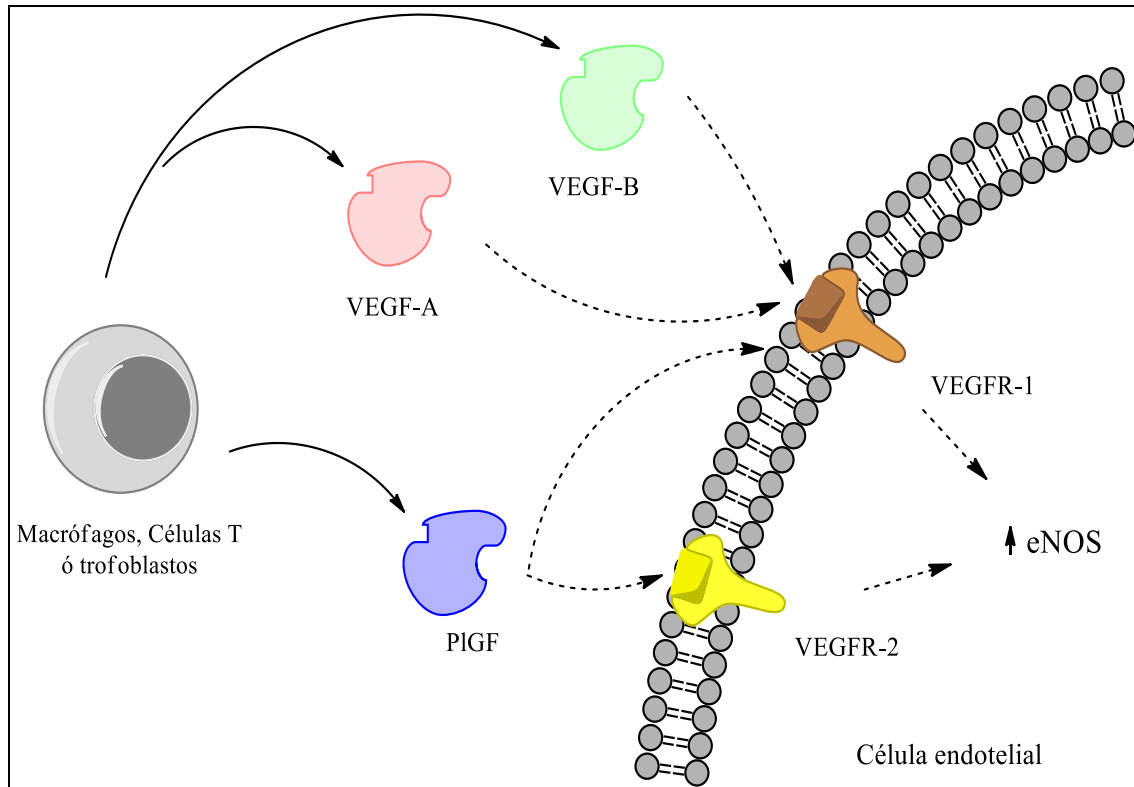
VEGF juega un papel importante en la regulación de la síntesis de óxido nítrico. Se pueden encontrar varios subtipos de VEGF, como PlGF (factor de crecimiento placentario), VEGF-A, o VEGF-B, la forma predominante (Romero y cols., 2008).

2.- PlGF (Factor de crecimiento placentario): esta proteína se expresa en los trofoblastos, de los cuales hablaremos en el apartado VI.7.

PlGF es un factor angiogénico que pertenece a la familia de VEGF. Se puede encontrar en distintas isoformas (de PlGF-1 a PlGF-4) (Hertig y Liere, 2010), que son de gran importancia para todo el periodo de desarrollo del embrión, debido a su participación en la vasculogénesis (Levine y cols., 2004).

3.- FGF (factor de crecimiento de fibroblastos): estimula la proliferación de las arterias espirales uterinas en arterias fetales placentarias.

VEGF-A y VEGF-B y PlGF se unen a los receptores VEGFR, tal como se puede observar en la figura 2, induciendo el desarrollo vascular de la placenta (Cerdeira y Karumanchi, 2010).



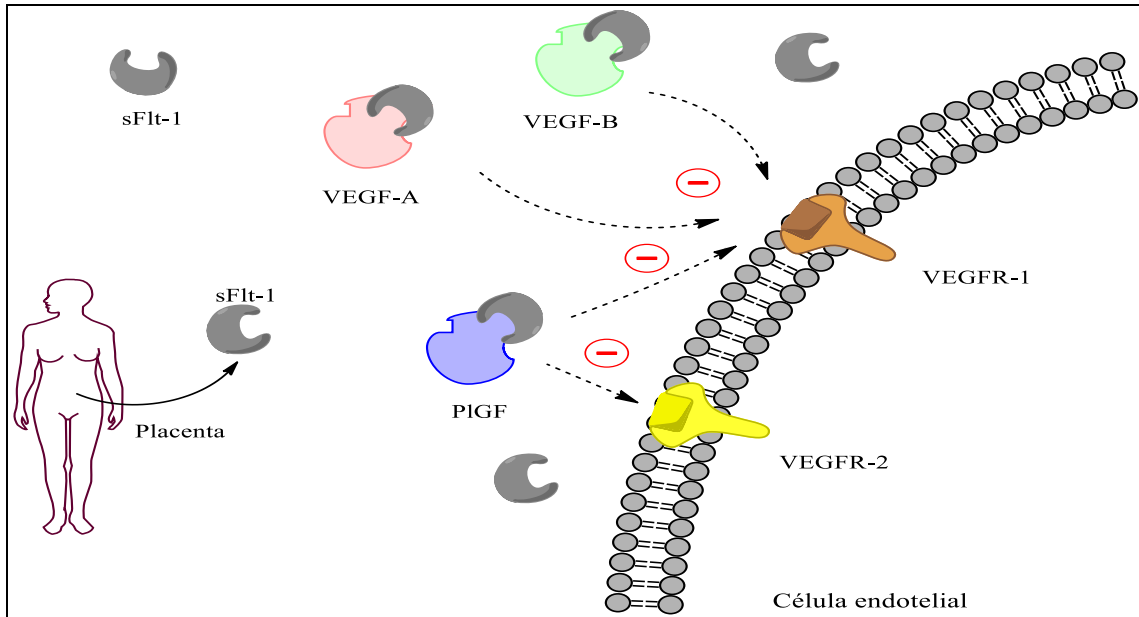
**Figura 2:** unión de los factores angiogénicos a sus receptores en las células endoteliales.

## 2. Factores antiangiogénicos

Los principales factores antiangiogénicos relacionados con la patología de la preeclampsia son la endoglina soluble y el sFlt-1.

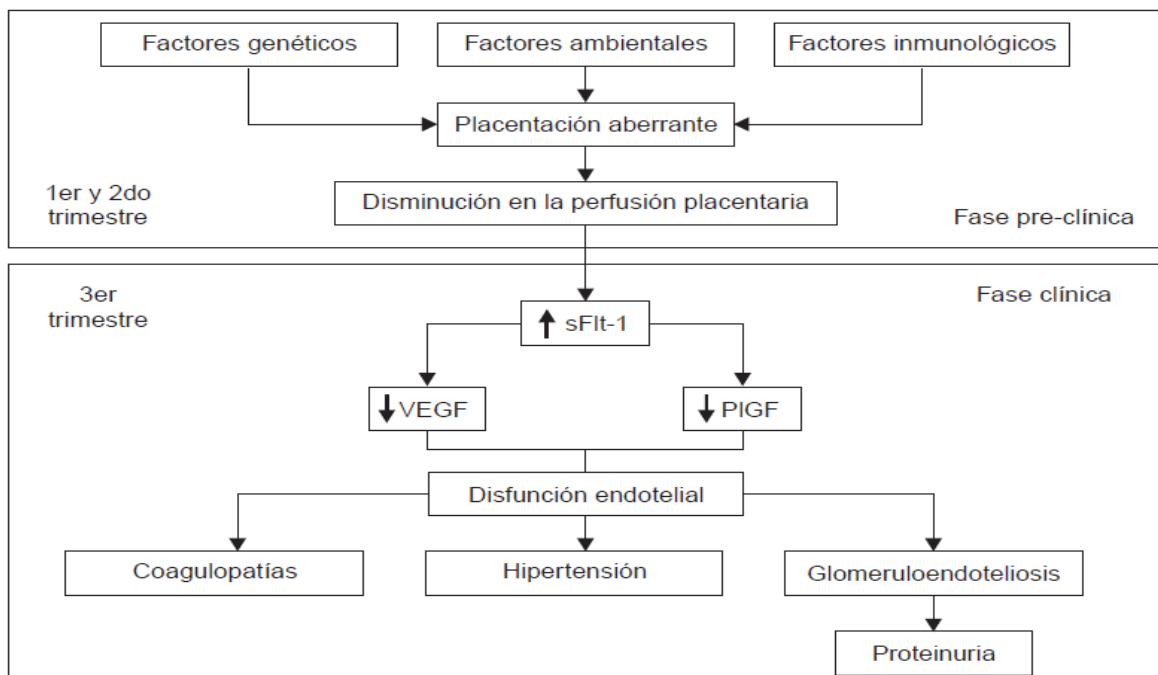
sFlt-1 ó sVEGFR-1 es una proteína antiangiogénica porque actúa inhibiendo los efectos de VEGF (Banks y cols., 1998). Es secretada por la placenta, y corresponde a la forma soluble truncada del receptor tipo 1 del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGFR-1), que carece del dominio transmembrana. sFlt-1 tiene una mayor afinidad por VEGF y PlGF y les impide la interacción con sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 (figura 3) en la superficie de las células endoteliales, impidiendo el efecto angiogénico y vasodilatador, lo que conduce a disfunción endotelial (Maynard y cols., 2003). Consecuentemente, una elevación de sFlt-1 en la circulación materna causa una disminución de la biodisponibilidad de VEGF y PlGF, inhibiendo la angiogénesis y la función vascular normal (Barsoum y cols., 2011). Por lo tanto se ha demostrado que

unos altos niveles en circulación de sFlt-1 en la placenta contribuyen a la patogénesis de la PE (Maynard y cols., 2003).



**Figura 3:** la unión de sFlt-1 a los factores angiogénicos VEGF y PlGF impide que se unan a sus receptores de membrana en la membrana plasmática de las células endoteliales, reduciendo sus efectos angiogénicos y vasodilatadores.

Un aumento de sFlt-1 puede tener un valor predictivo en el diagnóstico de PE, incrementándose antes de la manifestación de síntomas como HTA o proteinuria (figura 4) (Herse y cols., 2009).



**Figura 4:** Relación del sFlt-1 en la fisiopatología de la preeclampsia. (Briones y cols. 2008).

La forma soluble de mEng, sEng, presente en el suero de mujeres embarazadas, se eleva en mujeres con PE, e incrementa con la gravedad de la enfermedad. sEng coopera con sFlt-1 para inducir la disfunción endotelial in vitro y la severidad de la enfermedad in vivo. Se ha demostrado que sEng interfiere con la señalización de TGF- $\beta$ 1 y con la activación de eNOS en las células endoteliales, alterando de esta manera los mecanismos homeostáticos clave necesarios para el mantenimiento de la salud vascular (Venkatesha y cols., 2006).

sEng puede actuar a la vez que sFlt-1 para amplificar la disfunción endotelial e inducir los signos de PE, como hipertensión arterial, proteinuria, hemorragias o restricción del crecimiento fetal. Se ha propuesto que las contribuciones de sEng y sFlt-1 a la patogénesis de la PE materna son debidas a, al menos en parte, a la inhibición de los efectos de TGF- $\beta$  y VEGF, respectivamente (Venkatesha y cols., 2006).

### **3. Mecanismos de liberación de endoglin por la placenta en la preeclampsia**

La mEng se sobreexpresa en la placenta durante la PE, y parece deberse al estado hipóxico desarrollado. Así, la expresión del ARNm de la mEng en las vellosidades coriónicas aumentó en un estudio de forma significativa a partir de la semana 11 de gestación en mujeres que desarrollaron PE. Estos hallazgos sugieren que este aumento podría estar implicado en la PE temprana (Farina y cols., 2008).

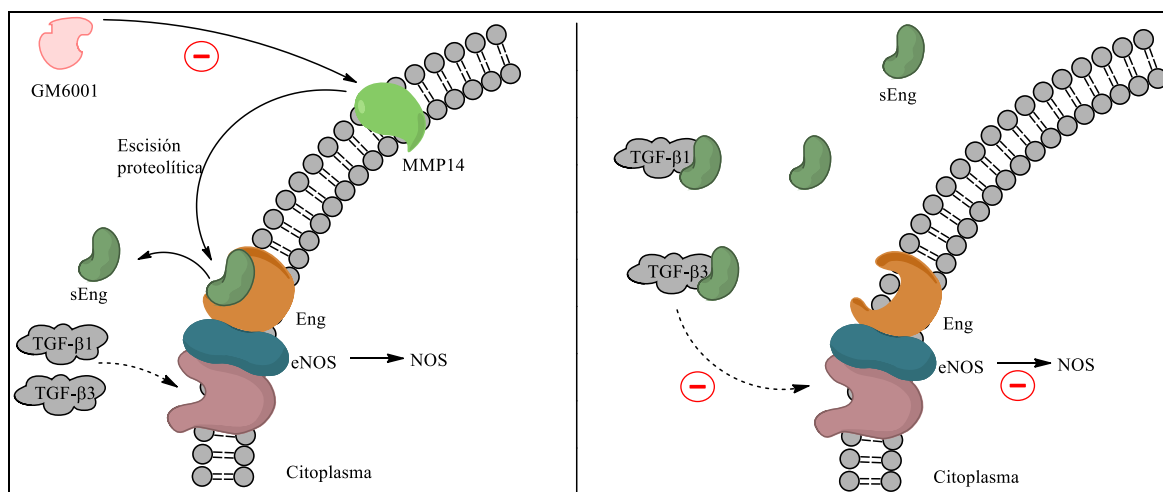
En un embarazo normal, el desarrollo de la placenta se lleva a cabo en un entorno de baja tensión de oxígeno en las primeras semanas de gestación. En ese momento, el espacio intervelloso se llena de la sangre materna y los niveles de oxígeno comienzan a aumentar. Existe un alto nivel de mEng en la placenta en la etapa temprana de la gestación, cuando el oxígeno es bajo. Por el contrario, en la última etapa cuando existe un alto nivel de oxígeno, los niveles de mEng se reducen (Rodesch y cols., 1992). Sin embargo en la PE, la mEng siempre está elevada, lo que indica que un ambiente hipóxico induce a la expresión de mEng, y de ahí su papel importante en el desarrollo de la PE. El mecanismo que explica la expresión de altos niveles de mEng en presencia de hipoxia placentaria se basa en el hecho de que el promotor del gen de la mEng tiene una región de respuesta a hipoxia (Sanchez-Elsner y cols., 2002).

Bajo condiciones de hipoxia, se estimula la isoforma 1- $\alpha$  del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), el cual a su vez aumenta la expresión de mEng y la formación de las especies reactivas de oxígeno (ROS), principalmente las producidas por la enzima NADPH oxidasa, las cuales a su vez también hacen aumentar los niveles de mEng (Wang y Walsh, 1993).

Por lo tanto, las condiciones de hipoxia favorecen la generación de ROS en la PE, y de ahí el hecho de que desempeñe un papel fundamental en la patogénesis de la PE. Además, se ha demostrado que una disminución en los factores antioxidantes endógenos, como la hemoxigenasa-1 (HO-1), la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa, pueden contribuir al aumento de la liberación de sEng, proveniente de la mEng (Al-Gubory y cols., 2010).

#### 4. Mecanismos implicados en la liberación de sEng en la placenta.

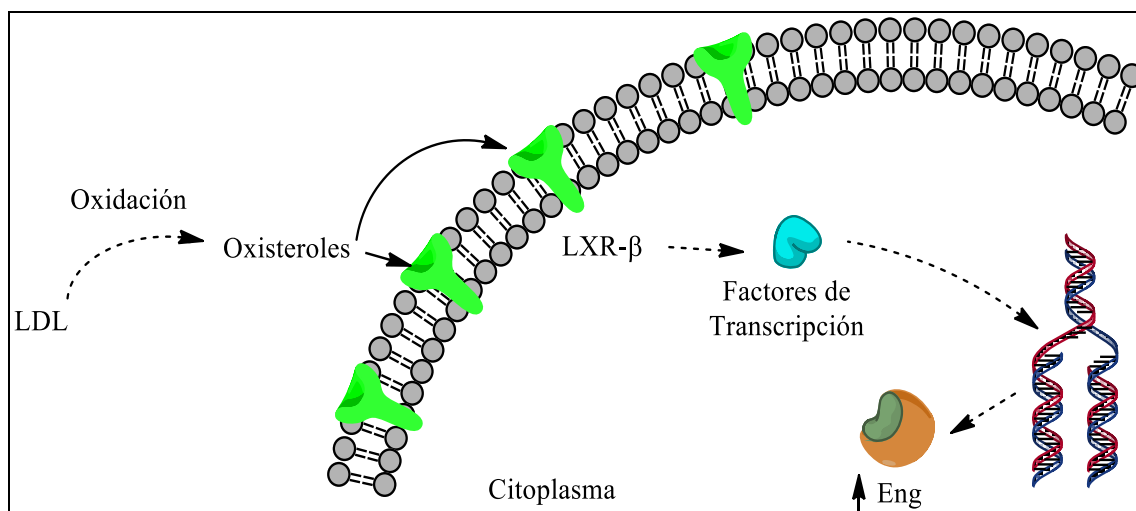
En mujeres con PE, los altos niveles de sEng se derivan de la mEng procedente de las células de la placenta mediante la escisión proteolítica de la misma. Esta escisión está mediada por las metaloproteinasas (MMP) de la membrana, que se incrementan en el embarazo, entre ellas la MMP-14 (Hawinkels y cols., 2010). Kaitu'u-Lino y cols. (2012) observaron que el tratamiento de una línea celular del sincitiotrofoblasto con un inhibidor de MMPs, el GM6001, dio lugar a una disminución significativa en la liberación de sEng (figura 5). Se sabe que existen en la placenta otras MMPs como la MMP-15 y MMP-17, que, aunque se ven igualmente incrementadas en la PE, parece que no están involucradas en la formación de sEng (Kaitu'u-Lino y cols., 2013).





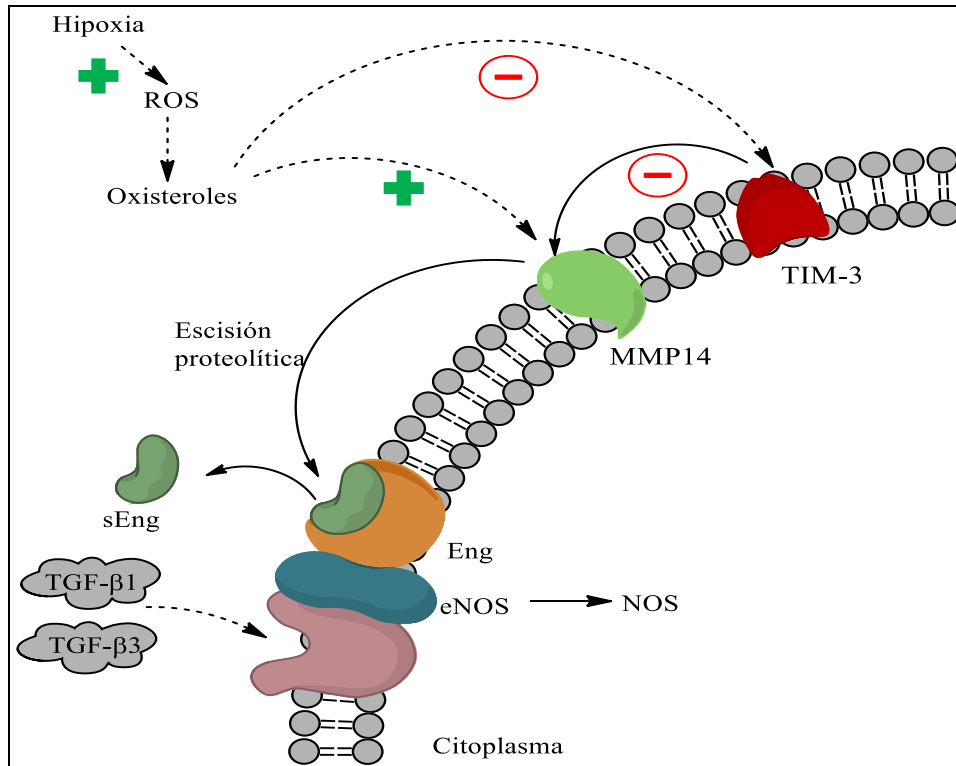
**Figura 5:** escisión proteolítica de la endoglina mediada por la metaloproteasa de membrana MMP-14. La endoglina soluble captura a TGF- $\beta$  e impide su unión al receptor.

Se ha demostrado que niveles altos de colesterol LDL en suero de mujeres con PE muestran una mayor susceptibilidad a la oxidación, produciendo óxidos de LDL, ricos en oxisteroles (Wakatsuki y cols., 2000). Los oxisteroles, pueden desempeñar un papel mediador en la liberación de sEng en la PE; se han identificado como agonistas endógenos de los receptores X del hígado (LXR), estimulando la transcripción de la mEng que posteriormente puede escindirse a sEng (Figura 6). Por consiguiente, la activación de LXR es capaz de regular al alza la expresión de la mEng, contribuyendo a la etiopatogenia de la PE (Lopez-Novoa y Bernabeu, 2010).



**Figura 6:** los oxisteroles, agonistas del receptor LXR- $\beta$ , estimulan a factores de transcripción para la endoglina de membrana.

Además, los oxisteroles incrementan la expresión y actividad de MMP-14 y disminuyen la expresión del inhibidor tisular de metaloproteinasas 3 (TIM-3), un inhibidor de MMP-14. Por lo tanto, se puede sugerir que los oxisteroles inducen la liberación de sEng debido a un aumento de mEng en la superficie celular, y por el aumento de MMP-14 y la inhibición de TIM-3, como se puede apreciar en la figura 7.



**Figura 7:** Los oxisteroles y las especies reactivas de oxígeno inhiben a TIM-3 y aumentan la expresión de la metaloproteasa de membrana MMP-14.

Experimentos *in vivo* han demostrado que la administración de agonistas de LXR o de oxisteroles, inducen un aumento de los niveles plasmáticos de sEng en ratones, apoyando la hipótesis de que la activación de LXR aumenta la liberación de sEng (Valbuena-Diez y cols., 2012).

Por otro lado, se ha demostrado que la hipoxia induce la producción de sEng en trofoblastos humanos, de forma que la hipoxia estimula la formación de ROS, que a su vez aumenta la formación de oxisteroles y, en consecuencia, la expresión de mEng. Al mismo tiempo, la hipoxia, y por tanto las ROS aumentan la expresión de MMP-14 y disminuyen la de TIMP-3, que provoca estrés oxidativo y además la formación de oxisteroles. Como consecuencia, hay un aumento en la placenta de los niveles de mEng y de MMP-14, que escinde la liberación de la sEng, aumentando sus niveles plasmáticos (Hawinkels y cols., 2010).

## **5. Efectos de sEng en la presión arterial**

Se ha planteado la hipótesis de que sEng pueda jugar un papel antiangiogénico y pro-hipertensivo en la PE, debido a su capacidad a unirse al TGF- $\beta$  circulante. TGF- $\beta$ , en presencia de mEng, produce vasodilatación mediada por la expresión de eNOS (Santibanez y cols., 2007). Por lo tanto, la unión de TGF- $\beta$  con sEng evitar la interacción entre TGF- $\beta$  con la endoglina de la superficie celular, impidiendo sus efectos vasodilatadores sobre el endotelio (Luft, 2006). Mediante este mecanismo, sEng conduce a una disminución de TGF- $\beta$  y de eNOS, lo que lleva a desarrollar una vasoconstricción (Venkatesha y cols., 2006).

Una de las principales causas de la disfunción endotelial en la PE se debe a una reducción de NO (Lowe, 2000). La administración de un agonista de LXR o bien de los oxisteroles, además de inducir el aumento de los niveles plasmáticos de sEng, también inducen la hipertensión arterial en ratones, aunque esto no ocurre al bloquear la sEng con un péptido de bloqueo (Valbuena-Diez y cols., 2012). Por último, en el modelo de ratas RUPP, la hipertensión se asocia a altos niveles plasmáticos de sEng. Todas estas evidencias apuntan a que la sEng es responsable, al menos en parte, de la hipertensión arterial observada en la PE (Gilbert y cols., 2009).

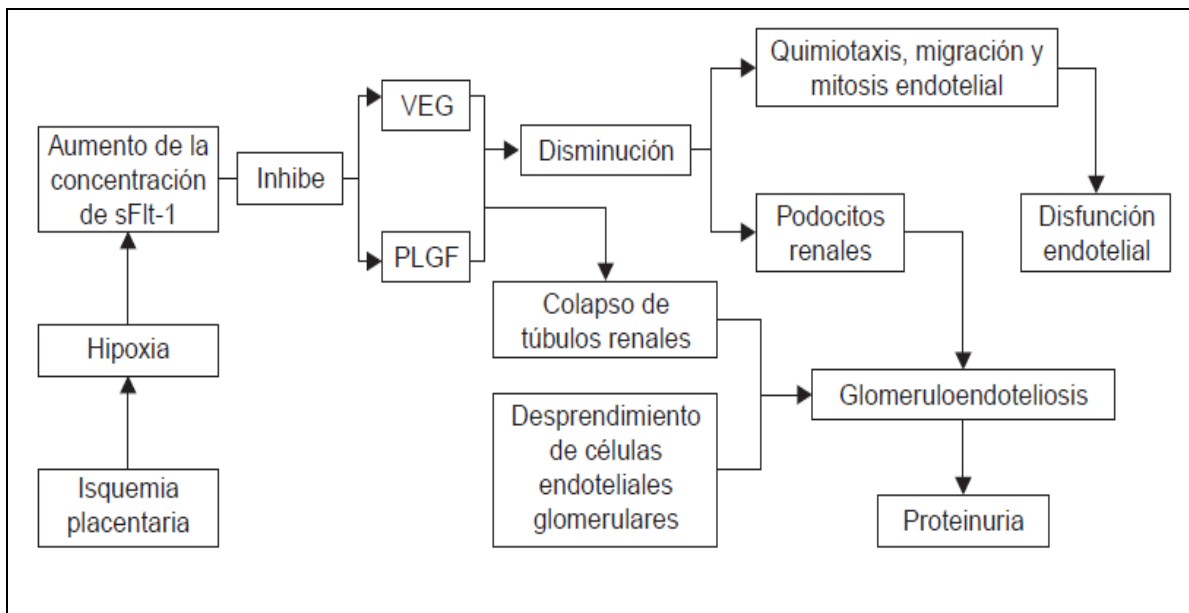
La hipertensión que se produce en respuesta a la isquemia placentaria, se asocia con la producción excesiva de citoquinas inflamatorias, anticuerpos agonistas para el receptor de tipo I de la angiotensina II y un desequilibrio en los factores angiogénicos (factores de crecimiento placentario) y los factores antiangiogénicos (sFlt-1 y sEng) (LaMarca y cols., 2008).

## **6. Relación de sEng con la proteinuria**

Clásicamente, la lesión endotelial glomerular fue considerada responsable de la insuficiencia renal presente en la PE. La aparición de proteinuria, otra característica importante de la PE, como hemos señalado, se ha explicado tradicionalmente por una alteración en los capilares glomerulares, (endoteliosis) que se caracteriza por la inflamación de las células endoteliales y la pérdida de capilares fenestrados. Se ha demostrado que la neutralización de TGF- $\beta$  mediante anticuerpos provoca la pérdida de los capilares glomerulares fenestrados y proteinuria, lo que sugiere que las lesiones

glomerulares en la PE son debidas, al menos parcialmente, al bloqueo de TGF- $\beta$  producido por la sEng (Ballermann, 2007).

Los podocitos modifican las células glomerulares que cubren la superficie exterior del glomérulo y desempeñan un papel importante en la regulación de la permeabilidad glomerular a las proteínas. Existen evidencias que asocian la aparición de podocitos en orina se asocia con la aparición de PE (Craici y cols., 2014). Hay estudios que indican que los podocitos son cruciales a la hora de explicar la pérdida de la capacidad de filtración del riñón con PE (figura 8) (Henao y Saleem, 2013). Parece ser que la sEng es capaz de reducir la unión de los podocitos a la membrana basal glomerular, lo que podría inducir el desprendimiento de los podocitos y su aparición en orina en la PE (Sachs y Sonnenberg, 2013).



**Figura 8:** Propuesta fisiopatológica de la preeclampsia. (Briones y cols. 2008).

## 7. Efectos de sEng en la placentación.

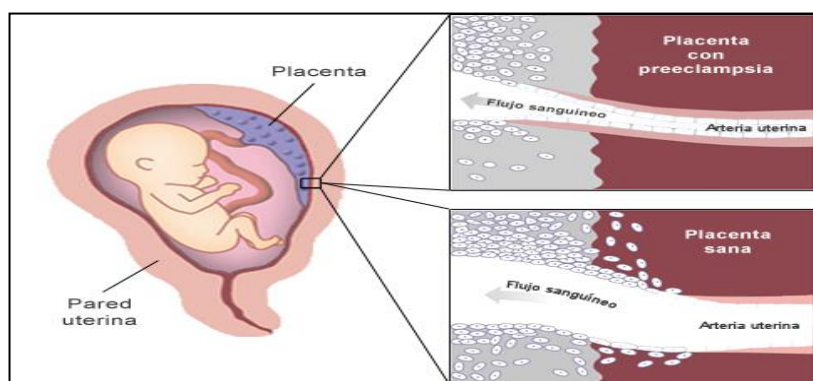
Un embarazo exitoso requiere del desarrollo de una compleja red vascular materno-fetal que permita abastecer la creciente demanda de oxígeno y nutrientes al feto. Existen tres estadios en el desarrollo vascular placentario: inicialmente un proceso de vasculogénesis (formación de *novo* de nuevos vasos), posteriormente la angiogénesis (formación de nuevos lechos vasculares a partir de otros preexistentes) no ramificada y finalmente la angiogénesis ramificada (Levine y cols., 2006).

Después de la fecundación, cuando el cigoto alcanza el útero, se forma el blastocito, compuesto por una capa de células llamada trofoblasto. Las células del trofoblasto están implicadas en la fijación e implantación del embrión. Cuando el trofoblasto prolifera, origina dos capas celulares: una externa, el sincitiotrofoblasto, encargada de erosionar el endometrio, y otra interna, el citotrofoblasto. Los trofoblastos se diferencian en trofoblastos vellosos y trofoblastos extravelosos (EVT). Al final del primer trimestre de embarazo, los EVT migran hacia el endometrio de la decidua materna, invadiendo hasta un tercio del miometrio (Zhou y cols., 1997), sustituyendo el músculo liso vascular y el tejido elástico, convirtiendo así las arterias espirales uterinas en arterias de gran capacidad de conducción y baja resistencia. Este remodelamiento de las arterias espirales es esencial para dotar a la placenta de la adecuada perfusión para garantizar el crecimiento fetal (VanWijk y cols., 2000).

La alteración de la remodelación de las arterias uterinas en espiral en la decidua y el miometrio son factores importantes en la patogénesis de la PE. La proliferación e invasión de los trofoblastos durante el embarazo temprano es un factor clave para la remodelación de las arterias espirales. Si los trofoblastos no proliferan, no pueden migrar e invadir la decidua y la remodelación de las arterias espirales se verá afectada (James y cols., 2010).

En la PE, la apoptosis de las células trofoblásticas y la escasa invasión endovascular de la decidua, conlleva a una disminución en la remodelación de las arterias espirales, disminuyendo el flujo uteroplacentario y causando un desarrollo inadecuado de la placenta (figura 9) (Genbacev y cols., 1999). Se ha descrito un remodelado inapropiado de las arterias espirales cuando se produce una alteración de la invasión de las arterias por los trofoblastos (Pijnenborg y cols., 1980). En estos casos, el suministro de sangre a la placenta se reduce a un nivel incapaz de proporcionar la

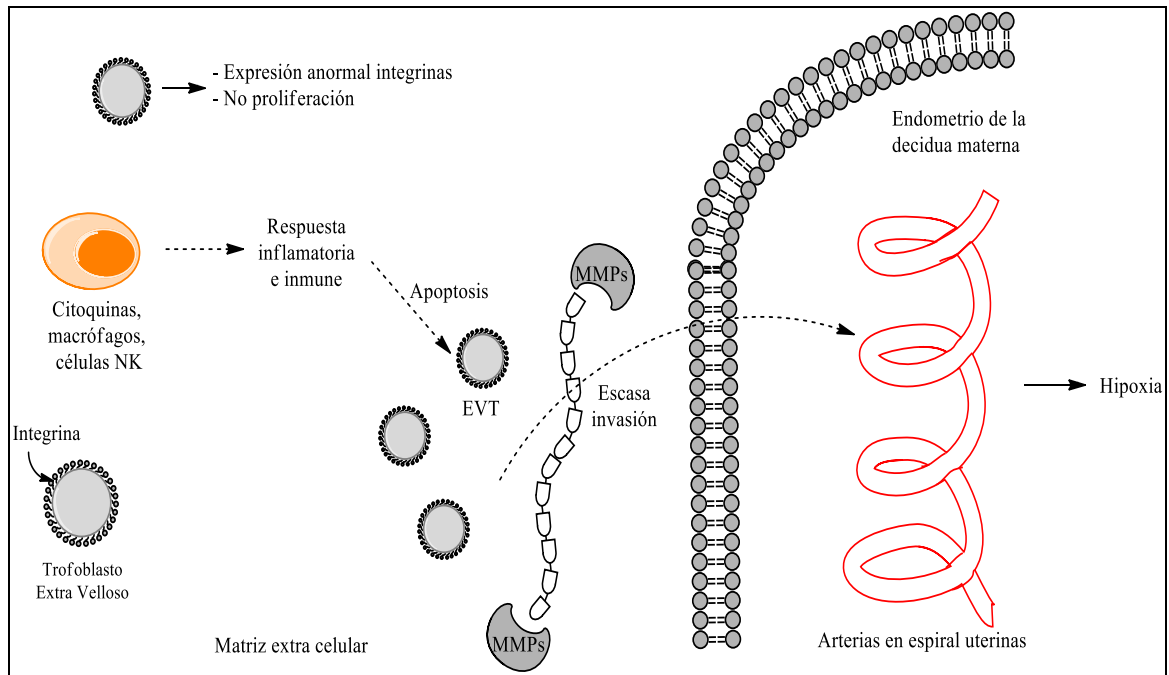
perfusión placentaria adecuada para sostener el crecimiento del feto y genera un ambiente de hipoxia en la placenta (Powe y cols., 2011).



**Figura 9:** invasión trofoblástica de la decidua materna. En la imagen inferior, las arterias espirales uterinas se transforman en arterias de gran capacidad de conducción y baja resistencia. La imagen superior demuestra una placenta con preeclampsia. Tomada del Instituto de Fertilidad y Genética *Ingenes* ([www.ingen.es](http://www.ingen.es)).

El ambiente de hipoxia se ha postulado como una señal crítica que inicia el proceso patogénico de la PE (Al-Gubory y cols., 2010). Hay muchas evidencias sobre el papel central que juega la hipoxia en el desarrollo de la PE. Además, la reducción de la perfusión sanguínea al útero en modelos animales induce hipertensión arterial, proteinuria y disfunción endotelial, síntomas típicos de la PE (Granger y cols., 2002). Esta relación entre la isquemia uteroplacentaria y la PE ha sido demostrada en numerosos animales como ratas (Lyll, 2005), perros (Abitbol y cols., 1976), ratones (Abitbol y cols., 1976), y primates (Combs y cols., 1993).

Se cree que hay factores de riesgo predisponentes que causan anomalías en la placenta. Entre ellos tenemos una expresión anormal de las integrinas y de las metaloproteinasas de la matriz (enzimas que pueden degradar colágeno y que se encuentran en la matriz extracelular), que conducen a una disminución de la remodelación de la matriz extracelular, y de la invasión del trofoblasto, y a un aumento de la vasoconstricción uteroplacentar. Las integrinas se expresan en los trofoblastos que recubren las arterias espirales, y median en la invasión adecuada de los trofoblastos durante un embarazo normal. En la PE, la expresión de las integrinas es baja con respecto a un embarazo normal, al igual que en la hipoxia. Una disminución de la oxigenación de las arterias espirales podría alterar la síntesis de integrinas en la placenta (Iwaki y cols., 2004). También se encuentra una expresión anormal de citoquinas, células *Natural Killer*, macrófagos y complejo mayor de histocompatibilidad que inducen una respuesta inflamatoria e inmune y la apoptosis de las células trofoblásticas (figura 10) (Haller y cols., 1997).



**Figura 10:** escasa proliferación e invasión de los trofoblastos durante la preeclampsia debido a una expresión inadecuada de las integrinas, de las metaloproteinasas y a una respuesta inflamatoria por parte del sistema inmune.

La mEng se expresa en gran medida en el sincitiotrofoblasto y en los trofoblastos extravelosos (EVT). Los niveles inapropiados de mEng podrían inducir una diferenciación incorrecta del trofoblasto debida a una regulación negativa de TGF- $\beta$ 1 y TGF- $\beta$ 3 (Caniggia y cols., 1997). Se ha demostrado que una sobreexpresión de la endoglina reduce la migración celular y la invasión de los trofoblastos (Yinon y cols., 2008). La señalización de TGF- $\beta$  está implicada en varias señales inhibitorias como antiproliferativa, antimigratoria y señales anti-invasión (Mo y cols., 2002).

La sEng está involucrada en una placentación inadecuada, que es la causa primaria de la PE. Esto parece deberse a que la sEng reduce la capacidad invasiva de los trofoblastos a través de la regulación de la expresión de MMP-2 y MMP-9, MMPs necesarias para una invasión correcta de los trofoblastos (Dong y cols., 2011).

## VII. CONCLUSIONES

Aunque las recientes investigaciones permiten un mayor conocimiento sobre la etiopatogenia de la preeclampsia, éstas son aún insuficientes, puesto que los mecanismos exactos responsables del desarrollo de la enfermedad permanecen inciertos.

Hoy día, el único tratamiento eficaz y definitivo es la finalización de la gestación. Se están investigando las aplicaciones de fármacos como la edavarona, usado para el tratamiento de ictus, y que se ha visto que es un inhibidor de la expresión de sFlt-1, sildenafil o estatinas, que disminuyen los niveles de los factores antiangiogénicos.

A pesar del riesgo lógico que puede suponer la administración de VEGF o PlGF, estos factores podrían mejorar el desequilibrio entre los factores angiogénicos/antiangiogénicos. VEGF es un mediador en la relajación vascular, y puede mejorar el tono basal y la permeabilidad vascular en la PE.

Una mayor comprensión de los factores bioactivos, mediadores vasculares y mecanismos celulares debería ayudar a diseñar medidas más específicas y eficaces para la detección precoz, la prevención y el tratamiento de la preeclampsia.

Se puede especular que una de las terapias futuras para la PE debería ser la reducción de la liberación de sEng al plasma. Se plantea la hipótesis de que la inhibición de la actividad enzimática de MMP-14 podría evitar la liberación de sEng.

La posibilidad de que sFlt-1 y sEng sean la clave para establecer los mecanismos etiopatogénicos de la PE en la patología de la placenta y en el daño endotelial materno, justificaría el empleo de estas sustancias como biomarcadores precoces para detectar la preeclampsia. Igualmente podrían representar dianas terapéuticas eficaces para el tratamiento de esta enfermedad.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA:

Abitbol MM, Gallo GR, Pirani CL, Ober WB. Production of experimental toxemia in the pregnant rabbit. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 124 (5): 460-470.

Abitbol MM, Pirani CL, Ober WB, Driscoll SG, Cohen MW. Production of experimental toxemia in the pregnant dog. *Obstet Gynecol.* 1976; 48(5): 537-548.

Al -Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010; 42 (10): 1634-1650.

Alexander BT, Kassab SE, Miller MT, Abram SR , Reckelhoff JF, Bennett WA, et al. Reduced uterine perfusion pressure during pregnancy in the rat is associated with increases in arterial pressure and changes in renal nitric oxide. *Hypertension.* 2001; 37: 1191-1195.

Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ.* 2013; 347: 64-65.

Ballermann BJ. Contribution of the endothelium to the glomerular permselectivity barrier in health and disease. *Nephron Physiol.* 2007; 106 (2): 19-25.

Banks RE, Forbes MA, Searles J. Evidence for the existence of a novel pregnancy-associated soluble variant of the vascular endothelial growth factor receptor, Flt-1. *Molecular Human Reproduction.* 1998; 4 (4): 377-386.

Barsoum IB, Renaud SJ, Graham CH. Glyceryl trinitrate inhibits hypoxia-induced release of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and endoglin from placental tissues. *Am J Pathol.* 2011; 178: 2888-2896.

Briones C, Meneses C, Moreno A, González J, Díaz de León P, Briones J. Preeclampsia: Una nueva teoría para un viejo problema. *Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y terapia intensiva.* 2008; 23 (2): 99-104.

Caniggia I, Taylor CV, Ritchie JW, Lye SJ, Letarte M. Endoglin regulates trophoblast differentiation along the invasive pathway in human placental villous explants. *Endocrinology.* 1997; 138 (11): 4977-4988.

Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*. 2000; 407: 249-257.

Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic proteins as aid in the diagnosis and prediction of preeclampsia. *Scand J Clin Lab Invest*. 2010; 242: 73-8.

Combs CA, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169(1): 215-223.

Craici IM, Wagner SJ, Weissgerber TL, Grande JP, Garovic VD. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. *Kidney Int*. 2014; 86 (2): 275-285.

Dania A , Raouf A. Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. *Biochemical Pharmacology*. 2015; 95: 211-226.

Dong W, Xu QX, Han YH, Yin LR. Inhibitory effects of soluble endoglin on invasive ability of cultured cytotrophoblasts of first trimester of pregnancy. *Sheng Li Xue Bao*. 2011; 63 (3): 267-271.

Farina A, Sekizawa A, De Sanctis P. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2008; 28 (10): 956 -961.

Genbacev O, DiFederico E, McMaster M, Fisher SJ. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum Reprod*. 1999; 14 (2): 59-66.

Gilbert JS, Gilbert SA, Arany M, Granger JP. Hypertension produced by placental ischemia in pregnant rats is associated with increased soluble endoglin expression. *Hypertension*. 2009; 53: 399-403.

Gougo A, Jacques S, Greaves A. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol*. 1992; 4 (1): 83-92.

Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*. 2002;9 (3): 147-160.

Gregory AL, Xu G, Sotov V, Letarte M. Review: the enigmatic role of endoglin in the placenta. *Placenta*. 2014; 35: 13-20

Haller H, Ziegler EM, Homuth V, Drab M, Eichhorn J, Nagy Z, et al. Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients. *Hypertension*. 1997; 29: 291-296.

Hawinkels LJ, Kuiper P, Wiercinska E, Verspaget HW, Liu Z, Pardali E, et al. Matrix metalloproteinase -14 (MT1 -MMP) -mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2010; 70 (10): 4141-4150.

Henao DE, Saleem MA. Proteinuria in preeclampsia from a podocyte injury perspective. *Curr Hypertens Rep*. 2013; 15 (6): 600-605.

Herse F, Verlohren S, Wenzel K, Pape J, Muller DN, Modrow S, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension*. 2009; 53: 393-398.

Hertig A, Liere P. New markers in preeclampsia. *Clin Chim Acta*. 2010; 411 (21-22): 5-1591.

Iwaki T, Yamamoto K, Matsuura T, Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N. Alteration of integrins under hypoxic stress in early placenta and choriocarcinoma cell line BeWo. *Gynecol Obstet Invest*. 2004; 57: 196-203.

James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol*. 2010; 221 (4): 363-378.

Kaitu'u-Lino TJ, Palmer KR, Whitehead CL, Williams E, Lappas M, Tong S. MMP -14 is expressed in preeclamptic placentas and mediates release of soluble endoglin. *Am J Pathol*. 2012; 180 (3): 888 -894.

Kaitu'u-Lino TJ, Tuohey L, Ye L, Palmer K, Skubisz M, Tong S. MT -MMPs in pre-eclamptic placenta: relationship to soluble endoglin production. *Placenta*. 2013; 34 (2): 168-173.

Karumanchi SA, Bdooh Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: the "chicken-and-egg" question. *Endocrinology*. 2004; 145: 4835-4837.

LaMarca BD, Gilbert J, Granger JP. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Hypertension*. 2008; 51: 982-988.

Lee W, O'Connell CM, Baskett TF. Maternal and perinatal outcomes of eclampsia: Nova Scotia, 1981-2000. *J Obstet Gynaecol Can*. 2004; 26: 119-23.

Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006; 355 (10): 992-1005.

Levine RJ, Maynard SE, Qian C. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; 350: 672-83.

Lopez-Novoa JM, Bernabeu C. The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010; 299 (4): 959-974.

Lopez-Novoa JM. Soluble endoglin is an accurate predictor and a pathogenic molecule in pre-eclampsia. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22 (3): 712 -714.

Lowe DT. Nitric oxide dysfunction in the pathophysiology of preeclampsia. *Nitric Oxide*. 2000; 4 (4): 441-458.

Luft FC. Soluble endoglin (sEng) joins the soluble fms -like tyrosine kinase (sFlt) receptor as a pre-eclampsia molecule. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (11): 3052-3054.

Lyall F. Priming and remodelling of human placental bed spiral arteries during pregnancy a review. *Placenta*. 2005; 26: 31-36.

Magee LA, Helewa M, Moutquin JM, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008; 30: 1-48.

Mate A, Vázquez CM, Leiva A, Sobrevía L. New therapeutic approaches to treating hypertension in pregnancy. *Drug Discovery Today*. 2012; 17: 23-24.

Maynard SE, Jiang-Yong M, Merchan J, Kee-Hak L, Jianyi L, Susanta M, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest*. 2003; 111: 649-658.

Maynard SE, Min J-Y, Merchan J, Lim K-H, Li J, Mondal S. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Investig*. 2003; 111: 649-658.

McMaster MT, Zhou Y, Fisher SJ. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2004; 24: 540-7.

Miranda ML, Vallejo-Vaz AJ, Stiefel P, Jiménez L, García S, Muñiz O. et al. Abnormal levels of antioxidant defenses in a large samples of patients with hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertension Research*. 2012; 35: 274-278

Mo J, Fang SJ, Chen W, Blobe GC. Regulation of ALK -1 signaling by the nuclear receptor LXRbeta. *J Biol Chem*. 2002; 277(52): 50788-50794.

Murray D, O'Riordan M, Geary M, Phillips R, Clarke T, McKenna P. The HELLP syndrome: maternal and perinatal outcome. *Ir Med J*. 2001; 94: 16-8

Pijnenborg R, Dixon G, Robertson WB, Brosens I. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy. *Placenta*. 1980; 1(1): 3-19.

Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011; 123 (24): 69-2856.

Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A. Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell -free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198 (1): 1-7.

Rachdi R, Fekih MA, Massoudi L. HELLP syndrome: epidemiological, nosological and prognostic aspects. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1993; 88 (4): 230-235.

Reslan OR, Khalil RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2010; 204–226.

Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1992; 80(2): 283-285.

Romero R, Nien JK, Espinoza J. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble VEGF receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small-for-gestational-age neonate. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21(1): 9-23.

Sachs N, Sonnenberg A. Cell -matrix adhesion of podocytes in physiology and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013; 9 (4): 200-210.

Sanchez -Elsner T, Botella LM, Velasco B, Langa C, Bernabeu C. Endoglin expression is regulated by transcriptional cooperation between the hypoxia and transforming growth factor -beta pathways. *J Biol Chem.* 2002; 277 (46): 43799-43808.

Santibanez JF, Letamendia A, Perez -Barriocanal F. Endoglin increases eNOS expression by modulating Smad2 protein levels and Smad2 -dependent TGF -beta signaling. *J Cell Physiol.* 2007; 210 (2): 456-468.

Saudan P, Billieux M-H, Pechere A, Irion O, Savoldelli G, Boulvain M. Which first-line drug to control severe hypertension in pregnancy? A pilot study. *Pregnancy Hypertens.* 2012; 2: 182.

Sibai B, Decker G, Kupfernink M. Preeclampsia. *Lancet.* 2005; 365: 785-99.

Tanbe AF, Khalil R. Circulating and Vascular Bioactive Factors during Hypertension in Pregnancy. *Curr. Bioact. Compd.* 2010; 6: 60-75.

Toporsian M, Gros R, Kabir MG. A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Circ Res.* 2005; 96 (6): 684-692.

Tranquilli AL, Dekker G, Magee L. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens.* 2014; 4: 97–104.

Troisi R, Braekke K, Harsem NK, Hyer M, Hoover RN, Staff AC. Blood pressure augmentation and maternal circulating concentrations of angiogenic factors at delivery in preeclamptic and uncomplicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199 (6): 1-10.

Valbuena-Diez AC, Blanco FJ, Oujó B. Oxysterol -induced soluble endoglin release and its involvement in hypertension. *Circulation.* 2012; 126 (22): 2612-2624.

VanWijk MJ, Kublickiene K, Boer K, VanBavel E. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 38-48.

Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of pre-eclampsia. *Nat Med.* 2006; 12: 9-642.

Wakatsuki A, Ikenoue N, Okatani Y, Shinohara K, Fukaya T. Lipoprotein particles in preeclampsia: susceptibility to oxidative modification. *Obstet Gynecol.* 2000; 96 (1): 55-59.

Wang Y, Walsh SW. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Investig.* 1996; 3 (4): 179-184.

Yinon Y, Nevo O, Xu J, Many A, Rolfo A, Todros T, et al. Severe intrauterine growth restriction pregnancies have increased placental endoglin levels: hypoxic regulation via transforming growth factor-beta 3, *Am. J. Pathol.* 2008; 172: 77-85.

Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5: 92-173.

Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *J Clin Invest.* 1997; 99 (9): 2139-2151.