

# Asociación de polimorfismos, cuantificación de citocinas y receptores en placentas humanas con y sin preeclampsia en Culiacán, Sinaloa

Carlos Mora-Palazuelos<sup>a</sup>, Maribel Aguilar-Medina<sup>b</sup>, Mercedes Bermúdez<sup>b</sup>, Rosalío Ramos-Payán<sup>b</sup>, Joel Murillo-Llanes<sup>c</sup>, Giovanni Romero-Quintana<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Biología, <sup>b</sup>Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. CP 80010, Culiacán, Sinaloa, México. <sup>c</sup>Hospital de la Mujer. CP 80020, Culiacán, Sinaloa, México.

\*geovanniromero@uas.edu.mx

**Palabras clave:** Mortalidad materna, preeclampsia, SNPs, citocinas, placenta.

## Introducción

Durante el año 2017 fallecieron aproximadamente 810 mujeres al día por causas prevenibles y relacionadas con el embarazo y el parto<sup>1</sup>. En México durante el 2019 se reportaron 690 muertes maternas<sup>2</sup>. Una de las principales complicaciones de las muertes materno-fetales es la preeclampsia (PE), la cual se asocia fisiopatológicamente a diversos factores entre los que destacan los factores inmunogenéticos. Desde el punto de vista inmunológico, un embarazo normal se caracteriza por la presencia de linfocitos Th2 y Treg sistémicos, mientras que un embarazo preeclámpico se caracteriza por la presencia de los linfocitos Th1 y Th17. La PE tiene un gran riesgo familiar, con un factor de heredabilidad de 50-55%<sup>3</sup>. Más de 70 genes y 10,000 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se encuentran disponibles para su estudio. Se han reportado que SNPs en citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y antiinflamatorias (IL-10) se han asociado al desarrollo de PE, sin embargo, aún existen contradicciones en los resultados<sup>4, 5</sup>. En México la NOM-007-SSA2-2016 carece de estudios diagnósticos preclínicos para identificar la PE mediante el uso de marcadores más precisos, efectivos y tempranos. El objetivo de la presente investigación es determinar la relación entre citocinas proinflamatorias durante la gestación, sus SNPs y la desregulación de genes relacionados con la preeclampsia.

## Metodología

Estudio multicéntrico en Culiacán, Sinaloa, de enfoque cuantitativo, no experimental, longitudinal de tipo casos y controles anidado a diseños panel ( $n = 10$  para  $c$ /grupo). Se realizó toma muestra de sangre periférica al 1er, 2do y 3er trimestre del embarazo para la cuantificación de citocinas Th1/Th2/Th17 mediante citometría de flujo y el análisis genético se realizó mediante sondas TaqMan ( $n = 86$  casos vs 100 controles). De modo alterno se tomaron explantes placentarios para inmunofluorescencia (IF) de los receptores IL-17A y AGT1 en cotiledón.

## Resultados y discusión

A la fecha se han reclutado 249 gestantes, de las cuales 87% (217 Px) llegaron a término y de éstas, el 25% (55) cuentan con explante placentario, lo anterior ha permitido captar hasta el momento 4 casos y 51 controles (con sus respectivos seguimientos trimestrales). Para el análisis de SNPs se reclutaron 186 participantes (86 casos vs 100 controles). Los parámetros clínicos observados para los controles (C) y los casos PE sin criterios (PEsc) y PE con criterios de severidad (PEcc) fueron: no se

encontró asociación en IMC ( $27.24 \pm 6.51$  PEsc,  $25.53 \pm 5.58$  PEcc) vs los C ( $25.17 \pm 5.28$  kg/m<sup>2</sup>) ( $p = 0.080$ ). Se encontró asociación en la presión sistólica ( $144 \pm 16$  PEsc,  $146 \pm 16$  PEcc) vs ( $115 \pm 14$  mmHg) para C ( $p = <0.001$ ), así como en la presión diastólica ( $93 \pm 11$  PEsc,  $96 \pm 10$  PEcc) vs ( $74 \pm 9$  mmHg) los C ( $p = <0.001$ ). No se encontró asociación en la proteína en orina de 24 h (PtO) ( $1215.51 \pm 1852.38$  PEsc,  $1433.22 \pm 1996.39$  PEcc) vs ( $257.27 \pm 119.64$  mg/24h) los C ( $p = 0.207$ ). No se encontró asociación estadísticamente significativa en la distribución génica de los SNP en IL-6 (rs1800795), TNF- $\alpha$  (rs1800629) e IL-10 (rs1800872) ( $p = 0.969$ ,  $p = 0.649$  y  $p = 0.573$  respectivamente) y el desarrollo de PE. Así mismo, los 3 SNPs se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) ( $p = 0.599$ ,  $p = 0.721$  y  $p = 0.761$  respectivamente). Interesantemente las frecuencias alélicas observadas son similares a los reportes del dbSNP de NCBI para los mexicanos (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) y población latinoamericana (IL-10) donde IL-6 (-237C>G) se observó A:15% vs a:85%, TNF- $\alpha$  (-488G>A) A:93% vs a:17% e IL-10 (-627T>G) A:30% vs a:70% en mexicanos. Alternamente, se tiene estandarizada la tinción de H&E y la técnica de IF para el análisis histopatológico de AGTR1 en cotiledón.

## Conclusiones

- No se pudo encontrar variación significativa en las frecuencias génicas en IL-6 (rs1800795), TNF- $\alpha$  (rs1800629) e IL-10 (rs1800872) y el desarrollo de PE en población sinaloense.
- Las distribuciones de genotipos de IL-6 (-237C>G), TNF- $\alpha$  (-488G>A) e IL-10 (-627T>G) se encontraron en HWE.

## Participación de los autores

Autor 1: doctorante, Autor 2: directora de tesis, Autores 3 y 4: revisores, Autor 5: médico en apoyo al reclutamiento de pacientes, Autor 6: responsable técnico del proyecto y director de tesis.

## Referencias

1. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality> (consultado el día 01 junio 2020).
2. Observatorio de Mortalidad Materna. <https://omm.org.mx/sistema-de-indicadores/boletines/> (consultado el día 13 julio 2020).
3. Gray, K. J.; Saxena, R Y Karumanchi, S. A. Am J Obstet Gynecol. 2018, 2, 211-218.
4. Song, L. Y Zhong, M. Int J Clin Exp Pathol. 2015, 8(9), 11659-11664.
5. Sowmya, S.; Manjari, K. S.; Ramaiah, A.; Sunitha, T.; Nallari, P.; Jyothy, A. Y Venkateshwari, A. Clinical and Exp Immunology. 2014, 178(2), 334-341.