

پره‌اکلامپسی از دیدگاه سلولی و ملکولی

طیبه امیریان^۱، دکتر سهیلا رهگذر^۲، دکتر زهرا شهشهان^۳

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: پره‌اکلامپسی یک اختلال سیستمیک مختص به دوران بارداری است که در ۳-۵ درصد از بارداری‌ها رخ می‌دهد و عامل اصلی مرگ و میر مادر و نوزاد در سطح جهان، به شمار می‌رود. با وجود دهه‌ها تحقیق و پژوهش، علت این بیماری ناشناخته باقی مانده است و تشخیص آن، قبل از بروز علائم، امکان‌پذیر نمی‌باشد. این مقاله مروری جنبه‌های مختلف پره‌اکلامپسی را به منظور تشریح پاتوفیزیولوژی آن، بررسی کرد.

روش‌ها: مطالعه‌ی کنونی با استفاده از پایگاه‌های اطلاعاتی Ebsco، OVID، Pubmed، Elsevier و NCBI، به بررسی ۹۶ مقاله منتشر شده پرداخت تا جنبه‌های مختلف پره‌اکلامپسی را شامل سبب‌شناسی، ژنتیک، پروتئومیکس و متابولومیکس تشریح کند.

یافته‌ها: بر اساس مطالعات منتشر شده، نقص عملکرد اندوتلیالی و استرس اکسیداتیو، مشکلات اصلی در پره‌اکلامپسی هستند. تاکنون ژن‌های مرتبط و بیومارکرهای مختلفی، گزارش شده‌اند که امید می‌رود بتوانند تشخیص پره‌اکلامپسی را بهبود بخشند. علاوه بر این، پروتئومیکس و متابولومیکس، بینش‌های جدیدی را در رابطه با فهم عوامل ایجادکننده‌ی بیماری و همچنین درمان آن فراهم آورده‌اند.

نتیجه‌گیری: پره‌اکلامپسی یک بیماری پیچیده و چند عاملی است که باید از جهات گوناگون مورد ارزیابی قرار گیرد. این مقاله مروری روش‌های جدید برای تشخیص و درمان این اختلال را معرفی می‌نماید.

واژگان کلیدی: پره‌اکلامپسی، تشخیص، درمان

ارجاع: امیریان طیبه، رهگذر سهیلا، شهشهان زهرا. پره‌اکلامپسی از دیدگاه سلولی و ملکولی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱: ۵۶۵-۵۸۰ (۲۳۴)

مقدمه

پره‌اکلامپسی یکی از اختلالات شایع دوران بارداری است که با افزایش فشار خون در نیمه‌ی دوم بارداری و پروتئینوری همراه می‌باشد و یکی از سه عامل اصلی مرگ و میر مادر و جنین به شمار می‌آید (۱-۶). این عارضه یک اختلال سیستمیک محسوب می‌شود و می‌تواند در مادر، عوارضی نظیر نقص

عملکرد کلیه و کبد، ادم مغزی همراه با تشنج و ابتلا به سندرم HELLP (HELLP: Hemolysis, Elevated liver enzyme levels and a low platelet count) را در بر داشته باشد. در جنین نیز احتمال بروز صدماتی از قبیل محدودیت رشد جنینی (Fetal growth restriction) که یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر نوزادان به شمار می‌رود (۷)، شایع

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر سهیلا رهگذر

را به مراتب افزایش می‌دهد (۲).

در این مقاله‌ی مروری پره‌اکلامپسی از جنبه‌های مختلف شامل مکانیسم ایجاد بیماری، ژنتیک، پروتئومیکس و متابولومیکس مورد مطالعه قرار گرفت تا دید تازه‌ای برای یافتن راهکارهای نوین در زمینه‌ی تشخیص و درمان آن فراهم آید.

مکانیسم‌های درگیر در بروز پره‌اکلامپسی

در سال ۱۹۱۶ به سندرم پره‌اکلامپسی لقب بیماری فرضیات را دادند و اکنون، پس از گذشت نزدیک به یک قرن، هنوز علت دقیق سندرم پره‌اکلامپسی مشخص نشده است (۱۸). در این رابطه فرضیات متعددی مطرح شده است که از آن جمله می‌توان تأثیر عوامل ایمونولوژیک (۱۹)، اختلالات انعقادی (۲۰)، عوامل تغذیه‌ای (۲۱) و افزایش تولید رادیکال‌های اکسیژن واکنشگر (ROS) یا Reactive oxygen species (۲۲) را مطرح نمود. مورد آخر به تازگی مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. مطالعات اخیر مؤید آن است که جفت نقش مرکزی را در پاتوژنز پره‌اکلامپسی ایفا می‌نماید و هیپوکسی جفتی می‌تواند از جمله عوامل ایجاد این بیماری باشد (۲۲-۲۴). طی مراحل اولیه‌ی بارداری طبیعی، سلول‌های تروفوبلاست به سرخرگ‌های اسپیرال رحم حمله می‌کنند و به صورت پیشرونده‌ای جایگزین سلول‌های اندوتلیال رگی می‌شوند. تا پایان سه ماه دوم بارداری این رگ‌ها اجزای ماهیچه‌ای و الاستیک خود را از دست می‌دهند. در واقع لایه‌ی میومتریم که بسیاری از پروتئین‌های انقباضی در آن هستند از بین می‌رود و به جای آن، لایه‌ی فیبرینویدی که توسط سلول‌های تروفوبلاست

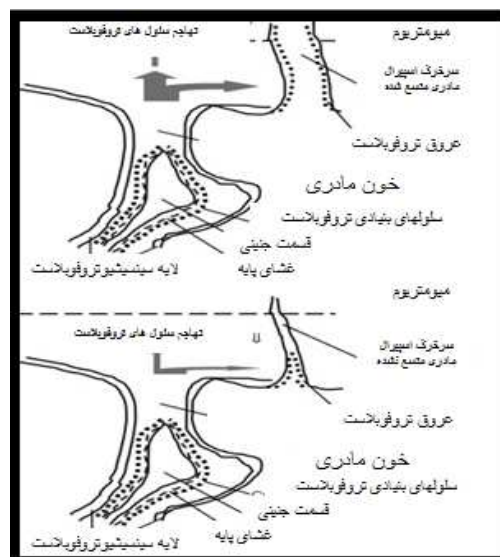
است (۱). با وجود پیشرفت‌های حاصل در مدیریت این بیماری در سال‌های اخیر، تاکنون علت دقیق ایجاد این بیماری، روش‌های تشخیص زودهنگام و پیشگیری از آن مشخص نشده است (۵، ۸-۱۱). در حال حاضر درمان قطعی برای پره‌اکلامپسی وجود ندارد و زنان بارداری که پره‌اکلامپسی در آن‌ها تشخیص داده شود، تحت کنترل و مراقبت‌های ویژه قرار می‌گیرند تا سلامت مادر و جنین حفظ شود. در واقع پره‌اکلامپسی - اکلامپسی شدید به همراه دیگر عوارض بارداری، بیش از ۶۰ درصد موارد بستری زنان در بخش مراقبت‌های ویژه را به خود اختصاص می‌دهند (۱۲). چنین مواردی از پره‌اکلامپسی، جزء بارداری‌های پرخطر محسوب می‌شوند. در این موارد برای کاهش مرگ و میر مادر و نوزاد، القای زایمان زودهنگام پیشنهاد می‌گردد (۱۳). خروج جنین و جفت از بدن مادر نشانه‌های بیماری را از بین می‌برد، اما با این وجود، عوارض ناشی از بیماری می‌تواند تا پایان عمر برای مادر و فرزند مشکل‌ساز باشد. از جمله‌ی این عوارض می‌توان به افزایش خطر ابتلای مادر به بیماری‌های قلبی - عروقی و متابولیک نام‌برد (۱۴). به عنوان مثال خطر ابتلا به اختلالات فشار خون بالای مزمن و ایسکمی قلبی در مادران پره‌اکلامپتیک، به ترتیب، ۴ و ۲ برابر افزایش می‌یابد (۱۵). علاوه بر این، نوزادانی که از بارداری‌های پره‌اکلامپتیک به دنیا می‌آیند در سنین خردسالی و نوجوانی از فشار خون سیستولیک و دیاستولیک بالاتر از طبیعی رنج می‌برند (۱۶) و احتمال ابتلای آن‌ها به بیماری‌های متابولیک، صرع و سکته و بیماری‌های قلبی - عروقی به مراتب بیش از افراد طبیعی می‌باشد (۱۷، ۲). این مسأله خطر مرگ متعاقب پره‌اکلامپسی

ارزیابی که به وسیله‌ی داپلر اولتراسوند از میزان جریان خون در رگ‌های رحمی صورت گرفت این مسأله را تأیید کرد (۲۷). در یک سری از مطالعات مشابه، میزان خون واردشونده به رحم یا جفت در جانوران از طریق عمل جراحی کاهش یافت. نتیجه‌ی این تحقیق به صورت افزایش فشار خون، مشابه آن چه در انسان مشاهده می‌شود، گزارش شد. این مطالعات بیانگر آن است که پره‌اکلامپسی از یک شرایط هیپوکسی مزمن جفتی حاصل می‌شود (۲۸).

با وجودی که به نظر می‌رسد هیپوکسی از جمله عوامل پاتولوژیک پره‌اکلامپسی باشد، اما در رد این ادعا نیز گزارش‌هایی وجود دارد. Bloxam و همکاران با اندازه‌گیری میزان متابولیسم جفتی در شرایط پره‌اکلامپتیک، میزان انرژی مبادله‌شده در موقعیت طبیعی و بیماری را مشابه حالت طبیعی گزارش نمودند (۲۹). همچنین برخی از تحقیقات انجام‌شده مواردی از پره‌اکلامپسی را معرفی نمودند که در آن‌ها سرخرگ‌های اسپیرال در جفت سالم و فاقد آسیب بودند. باید توجه نمود که آسیب‌شناسی رگی مشابه ممکن است در دیگر اختلالات حاملگی مانند زایمان زودرس نیز مشاهده شود (۳۰). این شواهد نشان می‌دهد که غلظت خالص اکسیژن موجود در فضای بین مویرگی، نقش تعیین‌کننده‌ای را در پاتوژنز بیماری پره‌اکلامپسی ایفا نمی‌نماید و باید از این منظر به دنبال فرضیه‌ی دیگری بود.

فرضیه‌ی دیگری که در خصوص مکانیسم ایجاد پره‌اکلامپسی مطرح می‌باشد، اثر آسیب کمبود اکسیژن - اکسیژن رسانی مجدد (Hypoxia-reoxygenation) در این بیماری است. قابل ذکر است که در همه‌ی بارداری‌های طبیعی نیز

مفروش شده است، قرار می‌گیرد. در نتیجه سرخرگ‌های اسپیرال به تیوب‌های سست و چروکیده با قطری حداقل ۴ برابر بیشتر از حالت قبل از حاملگی تبدیل می‌شوند. این امر سبب می‌شود که یک جریان خون با مقاومت پایین و مناسب برای جنین به سرعت در حال رشد، فراهم آید. علاوه بر این از دست رفتن اجزای دیواره‌ی رگی باعث می‌شود این سرخرگ‌ها نسبت به تحریکات فعال‌کننده‌ی عروق بدون پاسخ باشند. این فرایند تبدیل یا تغییر شکل رگی همه‌ی ۱۵۰-۱۰۰ سرخرگ اسپیرال موجود در بستر جفت را درگیر می‌کند (۲۵). اما مطالعات انجام‌شده بر روی رحم بیماران پره‌اکلامپتیک نشان می‌دهد حمله‌ی سلول‌های تروفوبلاست به سرخرگ‌های اسپیرال به صورت کارآمد انجام نمی‌شود (شکل ۱). در نتیجه تغییر شکل سرخرگ‌های اسپیرال ناتمام باقی می‌ماند که این مسأله باعث می‌شود تا تزریق جفتی در این افراد نسبت به بارداری‌های طبیعی کاهش یابد (۲۶، ۲۳).



شکل ۱. تفاوت تغییر شکل رگ‌های اسپیرال در پره‌اکلامپسی (b) نسبت به حالت طبیعی (a) (۵)

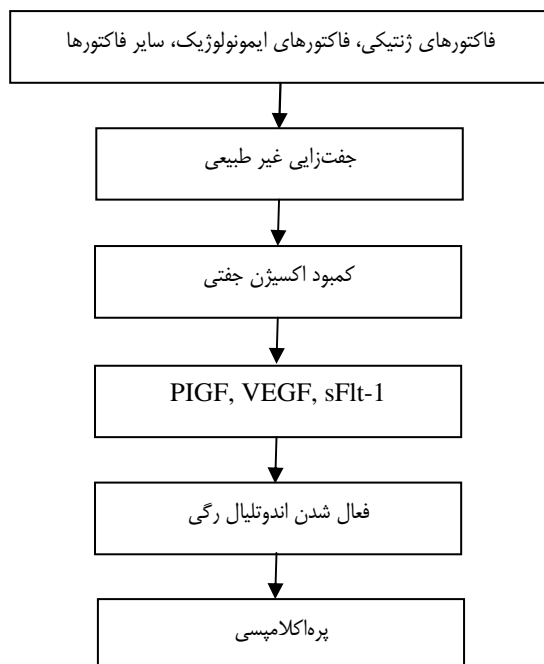
است که این تغییرات، به ویژه تغییرات رداکس (اکسید و احیا) پروتئین‌ها، می‌توانند در حالت *In vivo*، عملکردی باشند (۳۷-۴۰). در مورد بیماری پره‌اکلامپسی، در بین پروتئین‌های مختلف، پروتئین‌های موجود در سیستم رنین-آنژیوتانسین (*Renin-angiotensin system* یا *RAS*) اهداف احتمالی این تغییرات هستند، چرا که این سیستم نقش اساسی را در تنظیم و حفظ ثبات داخلی فشار خون ایفا می‌نماید. در *RAS*، آنژیوتانسینوزن (*AGT*) توسط آنزیم رنین، به آنژیوتانسین I شکسته می‌شود. این فرم آنژیوتانسین در سطح سلول‌های اندوتلیال رگی با آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین تماس پیدا می‌کند که باعث تبدیل آن به آنژیوتانسین II می‌شود. آنژیوتانسین II یک منقبض‌کننده عروقی قوی است که باعث افزایش فشار خون می‌شود (۴۱).

آنژیوتانسینوزن دارای دو فرم اکسید و احیا است. نتایج مطالعه‌ی Zhou و همکاران نشان داد که در فرم اکسید *AGT*، ایجاد یک پل دی سولفیدی باعث تغییرات کونفورماسیونی ساختاری در ملکول می‌شود که اتصال آن به رنین و در نتیجه، آزاد شدن آنژیوتانسین I را تسهیل می‌نماید (۴۲). در این مطالعه همچنین مشخص شد، نسبت *AGT* احیا به *AGT* اکسید که در حالت طبیعی ۴۰ به ۶۰ است، در بیماران پره‌اکلامپتیک تغییر پیدا می‌کند، به طوری که از میزان *AGT* احیا کاسته می‌شود و به *AGT* اکسید که فعال‌تر است، افزوده می‌شود. این مسأله شاید یکی از دلایل افزایش فشار خون در بیماران پره‌اکلامپتیک باشد. آن چه مسلم است این است که استرس اکسیداتیو باعث رهاسازی بسیاری از فاکتورها در گردش خون مادری می‌شود که هر کدام از آن‌ها

یک حالت پایه از افت و خیز در میزان جریان خون وجود دارد. اما این وضعیت در بیماران پره‌اکلامپتیک که دچار مشکل رگ‌های اسپیرال هستند شدت می‌یابد، چرا که اجزای ماهیچه‌ای باقی‌مانده در بافت رحم باعث می‌شوند برخی از انقباضات رگی به صورت خود به خود انجام شوند (۲۲) و محیط رحم و جفت نسبت به محرک‌های انقباض رگی خارجی (آگزوزن) و داخلی (اندوزن) تحریک پذیرتر گردد. توقف خون‌رسانی ناشی از انقباض رگی با بازگشت رگ به حالت استراحت خنثی می‌شود و این مسأله منجر به تولید رادیکال‌های اکسیژن و اکشنگر بیشتری می‌گردد. در حالت کمبود اکسیژن که اکسیژنی برای پذیرش الکترون‌های زنجیره وجود ندارد، این الکترون‌ها تجمع می‌یابند و وقتی ناگهان و به شدت، غلظت اکسیژن در خلال اکسیژن‌رسانی مجدد افزایش می‌یابد الکترون‌ها به صورت سازمان‌نیافته به اکسیژن‌ها منتقل می‌شوند و رادیکال‌های اکسیژن و اکشنگر تولید می‌شود. این مسیر، یکی از منابع تولید *ROS* در این شرایط است (۳۱-۳۳). برای حمایت از این فرضیه، آزمایشی طراحی شد که در آن جفت را در شرایط کمبود اکسیژن-اکسیژن‌رسانی مجدد، کشت دادند. مشاهده شد که میزان *ROS* تولیدشده در سلول‌های اندوتلیال و تروفوبلاست نسبت به شرایط هیپوکسی تنها، به مراتب بیشتر است (۳۴).

ROS تولیدشده با انجام واکنش‌های متعدد، شرایط استرس اکسیداتیو را ایجاد می‌کند و می‌تواند روی مولکول‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی مختلف اثر بگذارد. یک دسته از این مولکول‌ها، پروتئین‌هایی هستند که مستعد تغییرات پس از ترجمه‌ای گوناگون می‌باشند (۳۵-۳۶). مشخص شده

التهابی سیستمیک می‌توانند با یکدیگر مرتبط شوند، یکدیگر را تشدید نمایند و آسیب‌های غیر قابل برگشتی ایجاد کنند (۴۶-۴۵). علاوه بر نقش اساسی استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی (۳) شواهد مولکولی مؤید سطوح بالای استرس شبکه‌ی اندوپلاسمی (Endoplasmic reticulum یا ER) نیز می‌باشد (۴۷، ۳۳). ER محل سنتز و تغییرات پس از ترجمه‌ای پروتئین‌ها و مرکز هماهنگ کردن مسیرهای مختلف متابولیسمی، تکثیر و مرگ سلولی است. اختلال در عملکرد ER به عنوان استرس ER شناخته می‌شود. طی دهه‌ی اخیر ارتباط بین استرس شبکه‌ی اندوپلاسمی و استرس اکسیداتیو مشخص شده است و می‌توان گفت استرس اکسیداتیو و استرس ER هر دو در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی مؤثر هستند. استرس ER مانند استرس اکسیداتیو باعث فعال شدن پاسخ پیش‌التهابی می‌شود (۴۷). چکیده‌ی پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی، در شکل ۲ نشان شده است.



شکل ۲. فاکتورهای دخیل در بروز پره‌اکلامپسی (۴۸)

می‌توانند در پاتوژنز پره‌اکلامپسی و افزایش فشار خون سهیم باشند.

این فاکتورها باعث تحریک پاسخ التهابی و فعال شدن سلول‌های اندوتلیال مادری می‌شوند. فعال شدن اندوتلیال رگی یکی از اختلالات عروقی است که با بیماری‌هایی از قبیل فشار خون بالا در ارتباط می‌باشد (۴۳). با این توصیفات یک مدل کلاسیک دو مرحله‌ای برای سندرم پره‌اکلامپسی مطرح شده است که در آن نقص در تبدیل سرخرگ‌های اسپیرال جفتی منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. این وضعیت موجب می‌گردد جفت برخی از فاکتورها را به درون سیستم گردش خون مادری آزاد کند و باعث فعال شدن سلول‌های اندوتلیال شود. مطالعات آزمایشگاهی ثابت کرده است که استرس اکسیداتیو، محرک کافی برای آزادسازی برخی از سایتوکاین‌ها و فاکتورهای پیش‌التهابی از تروفوبلاست می‌باشد.

علاوه بر شناسایی نقش استرس اکسیداتیو جفت به عنوان یکی از مراحل واسطه‌ای کلیدی در آسیب‌زایی پره‌اکلامپسی، مشخص شده است که این سندرم با یک پاسخ التهابی مادری شدت یافته همراه است (۲۲). البته باید توجه داشت که کلیه‌ی بارداری‌ها با یک پاسخ التهابی سیستمیک مادری همراه هستند که طی آن گرانولوسیت‌های محیطی، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها در طی سه ماهه‌ی سوم بارداری افزایش می‌یابند. این وضعیت در بارداری‌های پره‌اکلامپتیک شدت می‌یابد و برخی از فاکتورهای پیش‌التهابی در گردش خون مادری و سایتوکاین‌ها که باعث فعال شدن سلول‌های اندوتلیالی می‌شوند، افزایش پیدا می‌کنند (۴۴).

این دو وضعیت یعنی استرس اکسیداتیو و پاسخ

گزارش‌ها نشان می‌دادند ابتدا به پره‌اکلامپسی بین خواهرهای دو قلوی منوزیگوت، دارای هماهنگی نیست. این مسأله پیشنهادکننده‌ی این بود که احتمال توارث بیماری از طریق ژن‌های مادری پایین است. اما باید در نظر داشت که حجم این مطالعات اولیه کوچک بود. بررسی‌های بیشتری که به تازگی انجام شده‌اند، نشان داده‌اند که هماهنگی در ابتدا به پره‌اکلامپسی در خواهرهای دو قلوی منوزیگوت نیز قابل مشاهده است (۵۰). امروزه به طور کامل مشخص شده است که پره‌اکلامپسی یک اختلال پیچیده‌ی ژنتیکی است (۵۱). در حقیقت پره‌اکلامپسی تنها در تعداد کمی از خانواده‌ها از الگوهای توارث مندلی پیروی می‌کند که این موارد شامل حذف‌های تک ژنی کمیاب و جهش‌های با نفوذ بالا هستند. اما برای اکثریت جمعیت، پره‌اکلامپسی یک اختلال ژنتیکی پیچیده است، یعنی تعداد زیادی از واریانت‌های ژنی در مکان‌های ژنی مختلف در تعیین ابتلا به پره‌اکلامپسی نقش دارند که هر یک از آن‌ها تنها اثر کوچک ولی جمع‌پذیر با اثر ژن‌های دیگر دارند. این امکان وجود دارد که زیر مجموعه‌های مختلف این بیماری مثل پره‌اکلامپسی همراه با محدودیت رشد داخل رحمی با واریانت‌های ژنی متفاوتی در ارتباط باشند (۵۲-۵۱). با این توصیف می‌توان گفت پره‌اکلامپسی یک بیماری چند عاملی است و نمی‌توان یک ژن خاص را به عنوان ژن عامل پره‌اکلامپسی معرفی کرد. در واقع برهم‌کنش بین ژن‌های مختلف و همچنین برهم‌کنش بین این ژن‌ها با فاکتورهای محیطی، میزان استعداد ابتلا به آن را تعیین می‌کند. مواردی از پره‌اکلامپسی در بارداری‌های دارای اختلالات کروموزومی نظیر بارداری‌های مول‌های

در آسیب‌شناسی پره‌اکلامپسی بسیاری از فاکتورهای جفتی مثل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و فاکتورهای رگ‌زایی وارد عمل می‌شوند اما تاکنون فاکتور ویژه‌ای که بتوان آن را برای تمام موارد پره‌اکلامپسی مشاهده کرد، شناسایی نشده است. این امر بیش از همه نشان می‌دهد که این سندرم می‌تواند به وسیله‌ی فاکتورهای متفاوت و برهم‌کنش ساختارهای مختلف سلولی و مولکولی آغاز شود (۲۴). توضیح بیشتر پیرامون ژن‌ها و پروتئین‌های درگیر در کمبود اکسیژن - اکسیژن‌رسانی مجدد و ایجاد استرس اکسیداتیو در بخش‌های آتی این مقاله خواهد آمد.

پره‌اکلامپسی از دیدگاه ژنتیکی

همان‌گونه که ذکر شد، عوامل مختلفی همچون استرس اکسیداتیو، استرس شبکه‌ی آندوپلاسمیک، عوامل ایمونولوژیک و فعال شدن اندوتلیال رگی در پاتوژنز پره‌اکلامپسی نقش دارند که برای هر یک از آن‌ها عوامل ژنتیکی مرتبطی وجود دارد. سال‌های زیادی است که طبیعت توارث‌پذیر این بیماری شناخته شده است. به همین منظور تحقیقات ژنتیکی بسیاری در این حوزه صورت گرفته است که شامل مطالعه‌ی ژن‌های کاندید و آنالیز وابستگی آن‌ها با یکدیگر بوده است. علاوه بر این برهم‌کنش بین ژنوتیپ مادری و جنینی، تأثیر عوامل محیطی و اپیستازی نیز مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

مطالعات دو قلوها، نقش نسبی عوامل ژنتیکی در مقابل عوامل محیطی را بررسی می‌کند. انجام این مطالعات بر روی پره‌اکلامپسی در ابتدا، نقش عوامل ژنتیکی را کم‌رنگ‌تر مشخص نمود (۴۹). چرا که

ژن‌های درگیر در پاتوژنز پره‌اکلامپسی

تاکنون بیش از ۷۰ ژن کاندید مرتبط با پره‌اکلامپسی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این ژن‌ها در مسیرهای مختلف پاتوفیزیولوژیک مشخص‌شده‌ی بیماری عمل می‌کنند. این ژن‌ها شامل ژن‌های پروتئین‌های فعال‌کننده‌ی عروق، استرس اکسیداتیو، آسیب اندوتلیال، اختلالات ایمنوژنیک، ترومبوفیلی و مواردی دیگر، هستند (۲۶). مانند دیگر بیماری‌های پیچیده‌ی ژنتیکی، نتایج حاصل از مطالعات ژن کاندید متناقض بوده‌اند به طوری که تاکنون ژن مستعدکننده‌ی جهانی برای این بیماری تعیین نشده است. بخشی از تناقضات به خاطر وجود تنوع در جمعیت‌ها است. اما بخش عمده‌ی آن شاید به دلیل کوچک بودن جمعیت آماری اکثر مطالعات ژن‌های کاندید باشد. این مسأله سبب شده است که واریانت‌های ژنی با اندازه‌ی اثر کم شناسایی شوند. پیشرفت تکنیک‌های آماری برای به حداقل رساندن خطاهای مثبت و منفی در این رابطه ضروری است (۵۶). در زیر عوامل پاتوفیزیولوژیک اصلی دخیل در بیماری پره‌اکلامپسی و ژن‌ها و ساختارهای شیمیایی کاندید در این رابطه مورد بررسی قرار می‌گیرند.

پاسخ التهابی تشدید یافته‌ی مادری

زنان نخست‌زا، به ویژه آن‌هایی که در انتهای بازه‌ی سنی بچه‌زایی هستند، یک وابستگی قوی بین فاکتورهای ایمنی و پره‌اکلامپسی را نشان می‌دهند. همچنین روش‌های باروری که از اسپرم و تخمک دهنده، استفاده می‌کنند خطر ابتلا به پره‌اکلامپسی را تا ۳ برابر افزایش می‌دهند. این موضوع نقش سیستم ایمنی مادری در ابتلا به پره‌اکلامپسی را نشان می‌دهد (۵۷).

می‌دانیم که ارتباط سلول‌های تروفوبلاست و

هیداتی فرم (Hydatidiform mole) گزارش شده است. مول هیداتی فرم نوعی از بارداری است که در آن به دلیل نبود کروموزوم‌های مادری جنین تشکیل نمی‌شود و کروموزوم‌های پدری جسم توده مانند متشکل از جفت را ایجاد می‌کنند (۵۳). ایجاد پره‌اکلامپسی در چنین مواردی نشان‌دهنده‌ی اهمیت نقش ژن‌های به ارث‌رسیده از پدر در ابتلا به پره‌اکلامپسی است. مطالعات اپیدمیولوژیکی که نشان می‌دهد پدران متولدشده از بارداری‌های پره‌اکلامپتیک احتمال بالاتری برای ابتلای همسر خود به پره‌اکلامپسی دارند، از این موضوع حمایت می‌کند (۵۴). از آن جایی که فنوتیپ بیماری فقط در دوران بارداری ظاهر می‌شود، شناسایی مردان مستعد غیر ممکن به نظر می‌رسد و بسیاری از مطالعات ژنومی که در خصوص پره‌اکلامپسی انجام می‌گیرد، تنها بر ژنوتیپ مادری تمرکز یافته است. برای بررسی نقش ژنوتیپ جنینی در پره‌اکلامپسی نیاز به نمونه‌های مورد آزمایش بسیار و پیشرفت الگوی محاسباتی به منظور مشخص کردن سهم نسبی ژنتیک مادری و پدری در این بیماری می‌باشد. لازم به ذکر است که بر طبق فرضیه‌ی نبرد ژنتیکی، ژن‌های مشتق‌شده از پدر در راستای افزایش انتقال مواد غذایی به جنین و ژن‌های مادری در راستای محدود کردن انتقال مواد غذایی به جنین عمل می‌کنند. در واقع ژن‌های پدری باعث افزایش فشار خون مادری به منظور بالا بردن جریان خون درون جفت و رحم می‌شوند و حال آن که ژن‌های مادری در خلاف جهت آن عمل می‌کنند. بر این اساس، شاید نقص عملکرد اندوتلیالی حاصل تلاش جنین برای جبران ذخیره‌ی مواد مغذی ناکافی درون جفت - رحم باشد (۵۵).

دیس موتاز افزایش پیدا می‌کند (۶۲). اما اگر این پاسخ آنتی‌اکسیدانی کاهش یابد، مجموعه‌ای از وقایع آبشاری رخ می‌دهد که باعث نقص در لانه‌گزینی جفت می‌شود. به تازگی شواهد مبنی بر کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در پره‌اکلامپسی مشاهده شده است (۶۳).

اگر ژن‌های درگیر در تولید یا غیر فعال‌سازی ROS معیوب باشند، این امر موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدها و نقص عملکرد اندوتلیال می‌شوند. بنابراین، این ژن‌ها را کاندیدهای مناسبی برای افزایش پتانسیل ابتلا به پره‌اکلامپسی می‌دانند (۶۴). با وجود آن که یک همبستگی قوی بین استرس اکسیداتیو و پره‌اکلامپسی وجود دارد، تنها تعداد کمی از ژن‌های درگیر در این زمینه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. از جمله‌ی این موارد، ژن‌های کلاس P از خانواده‌ی بزرگ گلوپروتئین S ترانسفراز سیتوسولی، را می‌توان نام برد که در جفت بیان می‌شوند. با وجودی که هیچ یک از پلی‌مورفیسم‌های ژنی این خانواده به صورت منفرد در پره‌اکلامپسی مشاهده نشده است، اما نقش تجمعی برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژنی مرتبط با آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (و از آن جمله GST) در این بیماری به اثبات رسیده است (۶۵). از دیگر خصوصیات پره‌اکلامپسی، وجود پروفایل لیپیدی غیر طبیعی است که در نتیجه‌ی آن پراکسیداسیون لیپیدی حاصل از استرس اکسیداتیو ایجاد می‌شود (۶۴). لیپوپروتئین لیپاز و آپولیپوپروتئین E که تنظیم‌کننده‌های اصلی متابولیسم لیپیدی هستند و به میزان زیاد در جفت بیان می‌شوند، از کاندیداهای ژنی برای پره‌اکلامپسی محسوب می‌شوند (۶۴، ۶۶). در یک مطالعه که از آنالیزهای بیوانفورماتیکی استفاده

سلول‌های کشنده‌ی طبیعی (Natural killer cells)، از طریق گیرنده‌های سطحی آن‌ها؛ به ترتیب، HLA و Killer-cell immunoglobulin-like receptor یا گیرنده‌های KIR برقرار می‌شود (۵۸). ژن‌های KIR به صورت دو هاپلوتایپ به نام‌های A و B روی کروموزوم ۱۹ قرار دارند. مادرانی که برای هاپلوتایپ A هموزیگوت هستند (AA) نسبت به مادران هموزیگوت BB، بیشتر به پره‌اکلامپسی مبتلا می‌شوند (۵۹). این اثر وقتی جنین برای هاپلوتایپ HLA-C2 هموزیگوت باشد قوی‌تر است. این تغییر در برهم‌کنش‌های بین رسپتورهای KIR و HLA بیان‌شده روی سلول‌های تروفوبلاست تأثیر می‌کند و باعث اختلال در هجوم سلول‌های تروفوبلاست و تغییر شکل رگ‌های اسپیرال می‌شود (۶۰). علاوه بر این مشخص شده است که تعدادی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی با بیماری پره‌اکلامپسی پیوستگی دارند. TNF از جمله سایتوکاین‌هایی است که در تحریک سلول‌های اندوتلیال و نیز تولید ROS مؤثر است (۶۱). سطوح پلاسمايي TNF در بانوان مبتلا به پره‌اکلامپسی بیشتر از افراد شاهد گزارش شده است (۶۱).

هایپوکسی - اکسیژن رسانی مجدد در جفت و ایجاد استرس اکسیداتیو

همان‌طور که پیش از این اشاره شد، استرس اکسیداتیو نقش مرکزی در پاتوژنز پره‌اکلامپسی ایفا می‌کند. در حاملگی‌های طبیعی در مقابل وضعیت کمبود اکسیژن - اکسیژن رسانی مجدد پایه‌ای که مختص تمام حاملگی‌ها است و باعث تولید ROS می‌شود، فعالیت آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر گلوپروتئین پراکسیداز، کاتالاز و شکل‌های متنوع سوپراکسید

در کل ژنوم شناخته شده است. هر یک از این SNPها می‌توانند عملکرد یا بیان ژن را متأثر کنند و با استعداد ابتلا به بیماری‌های مختلف در ارتباط باشند (۷۵). مطالعات بسیاری پیرامون ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن‌های مختلف با بیماری پره‌اکلامپسی صورت گرفته است. به عنوان مثال مطالعات نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های درگیر در آبشار انعقادی احتمالاً از فاکتورهای مستعدکننده به پره‌اکلامپسی هستند. در مطالعات دیگری که روی برخی از جمعیت‌ها انجام گرفت، مشخص شد که یک افزایش فراوانی در واریانت M235T ژن آنژیوتانسینوژن در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی وجود دارد (۷۶). این در حالی است که نرخ بروز این پلی‌مورفیسم در بیماری‌های قلبی و دیگر اختلالات فشار خون نیز افزایش دارد (۷۷). مطالعه‌ی گسترده‌ای بر روی ژنتیک پره‌اکلامپسی انجام شد (۷۸) و توسط (Genetics of pre eclampsia collaborative) GOPEC منتشر شد. کلیه‌ی اطلاعات مربوط به مطالعات انجام‌شده روی SNPهای مرتبط با پره‌اکلامپسی، در بانک اطلاعاتی <http://bejerano.stanford.edu/pesnpdb> قابل دسترسی می‌باشد (۷۹).

پره‌اکلامپسی از دیدگاه پروتئومیکس

پروتئومیکس علمی است که به مطالعه‌ی ساختار و عملکرد و بیان تمام پروتئین‌ها در محتوای بیولوژیکی یک واحد حیاتی از قبیل موجود زنده، بافت و یا حتی سلول می‌پردازد. در واقع پروتئومیکس محققان را قادر می‌سازد که انواع و مقدار پروتئین‌های بیان‌شده در یک سلول یا ارگان را مشخص کند و همچنین تغییرات

شده است، نشان داده شد که ایزوفرم‌های ApoE موجود در گردش خون، گلیکوزیلاسیون تغییر یافته‌ای در پره‌اکلامپسی نشان می‌دهند؛ به طوری که ایزوفرم‌های بازی دگلیکوزیله افزایش می‌یابد و ایزوفرم اسیدی گلیکوزیله نسبت به حالت طبیعی کاهش می‌یابد (۶۷).

آنالیز همبستگی برای پره‌اکلامپسی، همبستگی معنی‌داری را برای مناطق کروموزومی 2P25، 2P32، 2P13 و پره‌اکلامپسی نشان داد (۶۸). دیگر همبستگی‌ها، در مناطق کروموزومی 2q، 9p، 10q، 11q، 22q تعیین شدند (۶۹). از این بین، مکان ژنی 2q22-23 مورد توجه قرار گرفت، زیرا در این مکان ژنی، ژن گیرنده‌ی اکتیوین نوع IIA وجود دارد که در تنظیم بارداری انسان نقش به‌سزایی دارد و در نتیجه کاندید مناسبی برای مطالعه می‌باشد (۷۰-۷۱، ۶۶). مطالعات نشان داده‌اند که میزان اکتیوین A در حاملگی‌های پره‌اکلامپتیک افزایش پیدا می‌کند (۶۶). در مطالعات دیگر وابستگی معنی‌دار بین چهار SNP ژن ACVR2A با بیماری پره‌اکلامپسی مشخص شد (۷۱). از دیگر ژن‌هایی که به این ترتیب بررسی شدند، ROCK2 (۷۲) و ERAP1 (۷۳) می‌باشند. در ایران هیچ تحقیقی پیرامون همبستگی ژنتیکی در پره‌اکلامپسی گزارش نشده است. لزوم انجام این گونه مطالعات در کشور، با توجه به تأثیر تنوع جمعیت‌های ساکن در نواحی مختلف جغرافیایی بر الگوی همبستگی ژنتیکی، به خوبی احساس می‌شود.

SNP (Single nucleotide polymorphism) چند شکلی است و یک باز را درگیر می‌کند و اغلب باعث ایجاد دو آلل، چه در مناطق کدکننده و چه در مناطق غیر کدکننده می‌شود (۷۴). بیش از ۱۰ میلیون SNP

می‌دادند عبارت بودند از پراکسی ردکسین ۲ و ۳، Hsc70 و Cu/Zn سوپراکسید دسموتاز و پروپیتید اکتین گاما ۱، زنجیره‌ی A انوئیل کوآنزیم A هیدراتاز و Hsp gp96. کاهش بیان پروتئین‌های با فعالیت آنتی‌اکسیدانی مثل پراکسی ردکسین ۲ و ۳ و تغییر بیان پروتئین‌های پاسخ‌دهنده به استرس مثل Hsc70 و Hsp gp 96 و پروتئین دی سولفید ایزومراز نشان می‌دهد که ممکن است شرایط اکسیداتیو و استرس یک نقش مهم در پاتوژنز پره‌اکلامپسی ایفا کنند (۸۵). مطالعه‌ی دیگری که در مورد پروتئومیکس رحم انجام شد، افزایش بیان پروتئین‌های چاپرونین ۶۰، GST، ERp26، VDAC و کاتپسین D را نشان داد (۸۶).

روش‌های آسان‌تر مطالعه‌ی پروتئومیکس، مطالعه روی نمونه‌های ادرار و خون (پلازما، سرم) است. در واقع این روش‌ها برای طراحی تست‌های تشخیصی مناسب هستند. یک مطالعه که در رابطه با پروتئومیکس ادرار بیماران پره‌اکلامپتیک انجام شد، چند اثر انگشت پروتئومیکی شامل پروتئین‌های آلومین و Serpina1 را در ادرار این بیماران مشخص کرد (۸۷). در مطالعه‌ی دیگری که به تازگی توسط Carty و همکاران انجام گرفت، چند مارکر تشخیصی شامل زنجیره‌ی الفای فیبرینوژن، زنجیره‌ی آلفای کلاژن و قطعه‌ی اورومدولین شناسایی شدند. با این که این مارکرها تا قبل از هفته ۲۰ بارداری (قبل از بروز علائم بالینی) قابل ردیابی نیستند و نمی‌توان از آن‌ها در پیش‌آگهی بیماری بهره جست، با این وجود در تشخیص صحیح و دنبال کردن پاسخ به درمان کاربرد دارند (۸۸). علاوه بر این، نتایج این مطالعات در جهت فهم مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک پره‌اکلامپسی کمک کننده خواهد بود.

پس از ترجمه‌ای در الگوی بیانی آن‌ها را شناسایی نمایند (۸۰). پروتئومیکس در تشخیص زودهنگام بیماری، شناسایی اهداف مناسب برای درمان و ردیابی پاسخ به درمان کمک‌کننده است. برای مثال امروزه برای بسیاری از بیماری‌ها، مانند بیماری‌های قلبی عروق (۸۱)، از بیومارکرهای پروتئومیکس برای تشخیص بیماری استفاده می‌کنند (۸۲).

اگر چه نشانه‌های پره‌اکلامپسی پس از هفته ۲۰م بارداری ظهور پیدا می‌کند، اما عقیده بر این است که بیماری طی یک سری از وقایع مولکولی در مراحل اولیه‌ی بارداری آغاز می‌شود، در نتیجه آنالیز پروتئومیکس بیماری می‌تواند به تشخیص زودهنگام بیماری کمک کند. با این وجود تعیین پروتئین‌های مرتبط با پره‌اکلامپسی مشکل است و نیاز به صدها نمونه به منظور ارزیابی کمی دارد. روش‌های جدید پروتئومیکس نظیر SELDI-TOF MS (Surface enhance laser desorption ionization time of mass spectrometry) که ترکیبی از دو تکنیک کروماتوگرافی و اسپکترومتری جرمی است، انجام این گونه مطالعات را ساده کرده است (۸۳).

رحم یک بافت منحصر به فرد برای دوران بارداری است و با وجود نقش مهمی که در بارداری دارد، تغییرات پروتئومیکس درون آن در طی بیماری‌های مرتبط با بارداری مثل پره‌اکلامپسی کمتر شناخته شده است (۸۴). در مقایسه‌ی رحم افراد پره‌اکلامپتیک و سالم، مشخص شد در افراد پره‌اکلامپتیک ۴ پروتئین افزایش بیان و ۷ پروتئین کاهش بیان دارند. پروتئین‌هایی که افزایش بیان داشتند عبارت بودند از: کانال داخل سلولی کلرید ۳، آپولیپوپروتئین I A، ترانس تایرتین و پروتئین دی سولفید ایزومراز. آن‌هایی که کاهش بیان را نشان

مراحل پایانی حاملگی انجام شد بنابراین توانایی این بیک‌های شیمیایی برای پیش‌بینی پره‌اکلامپسی در پرده‌ی ابهام باقی ماند (۹۱).

در مطالعات بعدی نمونه‌ها از افراد با سن بارداری کمتر از ۲۰ هفته و قبل از بروز علائم گرفته شد. آنالیز متابولومیکس افرادی که بعد از نمونه‌گیری، علائم پره‌اکلامپسی را نشان دادند نسبت به نمونه‌های شاهد، تغییر معنی‌دار را برای ۲۰ متابولیت به اثبات رساند. از این بین ترکیب ۴ مورد از این متابولیت‌ها شامل سیترات، گلیسرول، هیدروکسی ایزووالرات و متیونین، قدرت پیش‌بینی‌کننده‌ی بالایی را برای پره‌اکلامپسی نشان داد (۹۲).

در مطالعه‌ی دیگری که به منظور ردیابی ۳۲ اسید آمینه خون مادری انجام گرفت، افزایش ۳ اسید آمینه‌ی آلانین، فنیل آلانین و گلوتامات در نیمه‌ی اول بارداری مشخص شد (۹۳). نتایج حاصل از این آنالیزها، به فهم پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی از طریق مشخص کردن فرایندهای شیمیایی درگیر، کمک شایان توجهی می‌کند.

نتیجه‌گیری

بیماری پره‌اکلامپسی یکی از اختلالات فشار خون در دوران بارداری است که باعث پیچیده شدن شرایط بسیاری از بارداری‌ها می‌شود و تهدیدی جدی برای سلامت مادر و جنین به شمار می‌رود. طبیعت بسیار پیچیده‌ی این بیماری سبب شده است که تاکنون معمای مکانیسم ایجاد و همچنین پیشگیری و درمان آن ناگشوده باقی بماند. با این وجود آگاهی‌های بسیاری که در مورد مکانیسم و عوامل مختلف درگیر در بروز این بیماری حاصل شده است در تشخیص و

با توجه به نشانه‌های سیستمیک بیماری این امر محتمل به نظر می‌رسد که در سرم بیماران پره‌اکلامپتیک، عوامل درگیر در بیماری قابل ردیابی باشد. از این رو انتظار می‌رود آنالیز پروتئومیکس سرم مادری، روشی مناسب برای پیش‌بینی بروز پره‌اکلامپسی قبل از ظهور علائم بالینی باشد. با استفاده از تکنیک SELDI-TOF MS ثابت شده است که پروتئین‌های کلاسترتین، آمیلوئید A، پروتئین فاز حاد، کینینوژن ۱، فیبرینوژن و زنجیره‌ی آلفای هاپتاگلوبین در سرم افراد کلامپتیک دچار تغییر بیان می‌شوند (۹۰-۸۹). در کنار این مطالعات می‌توان با بررسی توانایی این پروتئین‌های تغییر بیان‌یافته در ایجاد نشانه‌های بالینی پره‌اکلامپسی در مدل‌های حیوانی، اعتبار چنین یافته‌هایی را ارزیابی کرد.

پره‌اکلامپسی از دیدگاه متابولومیکس

از دیگر زمینه‌هایی که در بیماری پره‌اکلامپسی بحث برانگیز و جالب است متابولومیکس می‌باشد. متابولومیکس مطالعه‌ی سیستمیک یک اثر انگشت شیمیایی منحصر به فرد در یک فرایند سلولی ویژه است. مطالعات متابولوم، مانند مطالعات پروتئوم، می‌تواند بر روی نمونه‌های ادرار، پلاسما، سرم و مواد دیگر انجام گیرد. امروزه متابولومیکس برای تشخیص و درمان بسیاری از بیماری‌ها کاربرد پیدا کرده است (۸۲). یک مطالعه توسط Kenny و همکاران انجام شد. در این مطالعه توانایی متابولومیکس در تشخیص پره‌اکلامپسی را ارزیابی کرد. در این مطالعه سه بیک متابولومیکس با حساسیت و اختصاصیت بالا یافت شد که زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی را از سایرین متمایز می‌نمود. البته در این مطالعه نمونه‌گیری از افراد، در

جمعیت آماری وسیع و استفاده از آنالیزهای آماری محدود کنونی که جواب گوی پیچیدگی ژنتیکی بیماری نیستند، باعث شده است که نتایج مطالعات تکرارپذیر نباشد. با این وجود، به جرأت می‌توان گفت که پروتئومیکس و متابولومیکس، با یافتن بیومارکرهای مناسب، توانسته‌اند به افق‌هایی تازه در جهت تشخیص زود هنگام بیماری دست یابند.

درمان بیماری کمک کننده است. برای مثال فهم این نکته که استرس اکسیداتیو یک زمینه‌ی اساسی برای بروز این بیماری است، محققان را به سمت راهکارهای آنتی‌اکسیدانی رهنمون می‌کند. تاکنون تلاش‌های بسیاری برای شناخت جنبه‌های ژنتیکی بیماری صورت گرفته است و ژن‌های مرتبط تا حدودی شناسایی شده‌اند اما فقدان مطالعات با

References

1. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365(9461): 785-99.
2. Tranquilli AL, Landi B, Giannubilo SR, Sibai BM. Preeclampsia: no longer solely a pregnancy disease. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2012; 2(4): 350-7.
3. Pettit F, Brown MA. The management of pre-eclampsia: what we think we know. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160(1): 6-12.
4. Xia Y, Kellems RE. Is preeclampsia an autoimmune disease? *Clin Immunol* 2009; 133(1): 1-12.
5. Mohaupt M. Molecular aspects of preeclampsia. *Mol Aspects Med* 2007; 28(2): 169-91.
6. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25(4): 391-403.
7. Shahshahan Z, Hashemi M. Crown-rump length discordance in twins in the first trimester and its correlation with perinatal complications. *J Res Med Sci* 2011; 16(9): 1224-7.
8. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5): 481-7.
9. Vigil-De GP. Maternal deaths due to eclampsia and HELLP syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 104(2): 90-4.
10. Curiel-Balsera E, Prieto-Palomino MA, Munoz-Bono J, Ruiz de Elvira MJ, Galeas JL, Quesada GG. Analysis of maternal morbidity and mortality among patients admitted to Obstetric Intensive Care with severe preeclampsia, eclampsia or HELLP syndrome. *Med Intensiva* 2011; 35(8): 478-83. [In Spanish].
11. Chadha G, Sood D. Hellp Syndrome-Revisited. *Apollo Medicine* 2009; 6(3): 242-6.
12. Jabel Ameli M, Shahshahan Z, Azizian AR. Evaluating the correlation of systemic inflammatory response syndrome with mortality and morbidity in critically ill obstetric patients in ICU. *Qom Univ Med Sci J* 2010; 4(1): 37-41.
13. Bahadoran P, Falahati J, Shahshahan Z, Kianpour M. The comparative examination of the effect of two oxytocin administration methods of labor induction on labor duration stages. *Iran J Nurs Midwifery Res* 2011; 16(1): 100-5.
14. Hermes W, van Kesteren F, De Groot CJ. Preeclampsia and cardiovascular risk. *Minerva Ginecol* 2012; 64(4): 281-92.
15. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335(7627): 974.
16. Ferreira I, Peeters LL, Stehouwer CD. Preeclampsia and increased blood pressure in the offspring: meta-analysis and critical review of the evidence. *J Hypertens* 2009; 27(10): 1955-9.
17. Wu CS, Nohr EA, Bech BH, Vestergaard M, Catov JM, Olsen J. Health of children born to mothers who had preeclampsia: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(3): 269.
18. Broughton PF, Rubin PC. Pre-eclampsia--the 'disease of theories'. *Br Med Bull* 1994; 50(2): 381-96.
19. Newman V, Fullerton JT. Role of nutrition in the prevention of preeclampsia. Review of the literature. *J Nurse Midwifery* 1990; 35(5): 282-91.
20. Savelieva GM, Efimov VS, Grishin VL, Shalina RI, Kashezheva AZ. Blood coagulation changes in pregnant women at risk of developing preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 48(1): 3-8.

21. Chaouat G, Ledee-bataille N, Zourbas S, Dubanchet S, Sandra O, Martal J, et al. Implantation: can immunological parameters of implantation failure be of interest for pre-eclampsia? *J Reprod Immunol* 2003; 59(2): 205-17.
22. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; 45(3): 189-200.
23. Kay H, Nelson M, Wang Y. The placenta: from development to disease. London, UK: Wiley-Blackwell; 2011. p. 246-52.
24. Redman CW, Sargent IL. Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. *Placenta* 2009; 30(Suppl A): S38-S42.
25. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101(8): 669-74.
26. Mutze S, Rudnik-Schoneborn S, Zerres K, Rath W. Genes and the preeclampsia syndrome. *J Perinat Med* 2008; 36(1): 38-58.
27. Chien PF, Arnott N, Gordon A, Owen P, Khan KS. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG* 2000; 107(2): 196-208.
28. Khalil RA, Granger JP. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia: lessons from animal models. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(1): R29-R45.
29. Bloxam DL, Bullen BE, Walters BN, Lao TT. Placental glycolysis and energy metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(1): 97-101.
30. Kim YM, Chaiworapongsa T, Gomez R, Bujold E, Yoon BH, Rotmensch S, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in the placental bed in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1137-42.
31. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004; 122(4): 369-82.
32. Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta* 2009; 30(Suppl A): S43-S48.
33. Lian IA, Loset M, Mundal SB, Fenstad MH, Johnson MP, Eide IP, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in decidual tissue from pregnancies complicated by fetal growth restriction with and without pre-eclampsia. *Placenta* 2011; 32(11): 823-9.
34. Hung TH, Skepper JN, Burton GJ. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. *Am J Pathol* 2001; 159(3): 1031-43.
35. Passam FH, Rahgozar S, Qi M, Raftery MJ, Wong JW, Tanaka K, et al. Beta 2 glycoprotein I is a substrate of thiol oxidoreductases. *Blood* 2010; 116(11): 1995-7.
36. Albertin W, Marullo P, Bely M, Aigle M, Bourgeois A, Langella O, et al. Linking post-translational modifications and variation of phenotypic traits. *Mol Cell Proteomics* 2013; 12(3): 720-35.
37. Passam FH, Rahgozar S, Qi M, Raftery MJ, Wong JW, Tanaka K, et al. Redox control of beta2-glycoprotein I-von Willebrand factor interaction by thioredoxin-1. *J Thromb Haemost* 2010; 8(8): 1754-62.
38. Ioannou Y, Zhang JY, Passam FH, Rahgozar S, Qi JC, Giannakopoulos B, et al. Naturally occurring free thiols within beta 2-glycoprotein I in vivo: nitrosylation, redox modification by endothelial cells, and regulation of oxidative stress-induced cell injury. *Blood* 2010; 116(11): 1961-70.
39. Appella E, Anderson CW. Post-translational modifications and activation of p53 by genotoxic stresses. *Eur J Biochem* 2001; 268(10): 2764-72.
40. Seo J, Lee KJ. Post-translational modifications and their biological functions: proteomic analysis and systematic approaches. *J Biochem Mol Biol* 2004; 37(1): 35-44.
41. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008; 264(3): 224-36.
42. Zhou A, Carrell RW, Murphy MP, Wei Z, Yan Y, Stanley PL, et al. A redox switch in angiotensinogen modulates angiotensin release. *Nature* 2010; 468(7320): 108-11.
43. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012; 126(6): 753-67.
44. Kestlerova A, Feyereisl J, Frisova V, Mechurova A, Sula K, Zima T, et al. Immunological and biochemical markers in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2012; 96(1-2): 90-4.
45. Bayram M, Bostanci MS, Celtemen MB, Baglaclak EU, Yaman M, Civil F. Maternal inflammatory response in severe preeclamptic and preeclamptic pregnancies. *J Clin Gynecol*

- Obstet 2012; 1(2-3): 40-5.
46. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol* 2004; 24(6): 565-70.
 47. Burton GJ, Yung HW. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2011; 1(1-2): 72-8.
 48. Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent advances in understanding of preeclampsia. *Croat Med J* 2005; 46(5): 728-36.
 49. Salonen RH, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing pre-eclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet* 2000; 91(4): 256-60.
 50. O'shaughnessy KM, Ferraro F, Fu B, Downing S, Morris NH. Identification of monozygotic twins that are concordant for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(5): 1156-7.
 51. Bernard N, Giguere Y. Genetics of preeclampsia: what are the challenges? *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25(7): 578-85.
 52. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005; 308(5728): 1592-4.
 53. Mitchell R, Kumar V, Fausto N, Abbas AK, Aster J. *Pathologic basis of disease*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2011. p.1057-8.
 54. Skjaerven R, Vatten LJ, Wilcox AJ, Ronning T, Irgens LM, Lie RT. Recurrence of pre-eclampsia across generations: exploring fetal and maternal genetic components in a population based cohort. *BMJ* 2005; 331(7521): 877.
 55. Haig D. Genetic conflicts in human pregnancy. *Q Rev Biol* 1993; 68(4): 495-532.
 56. Colhoun HM, McKeigue PM, Davey SG. Problems of reporting genetic associations with complex outcomes. *Lancet* 2003; 361(9360): 865-72.
 57. Wang JX, Knottnerus AM, Schuit G, Norman RJ, Chan A, Dekker GA. Surgically obtained sperm, and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia. *Lancet* 2002; 359(9307): 673-4.
 58. Vilches C, Parham P. KIR: diverse, rapidly evolving receptors of innate and adaptive immunity. *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 217-51.
 59. Hiby SE, Walker JJ, O'shaughnessy KM, Redman CW, Carrington M, Trowsdale J, et al. Combinations of maternal KIR and fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success. *J Exp Med* 2004; 200(8): 957-65.
 60. Parham P. MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(3): 201-14.
 61. LaMarca BD, Ryan MJ, Gilbert JS, Murphy SR, Granger JP. Inflammatory cytokines in the pathophysiology of hypertension during preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2007; 9(6): 480-5.
 62. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol* 2000; 157(6): 2111-22.
 63. Perkins AV. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006; 46(2): 77-83.
 64. Kim YJ, Williamson RA, Chen K, Smith JL, Murray JC, Merrill DC. Lipoprotein lipase gene mutations and the genetic susceptibility of preeclampsia. *Hypertension* 2001; 38(5): 992-6.
 65. Zusterzeel PL, Peters WH, Burton GJ, Visser W, Roelofs HM, Steegers EA. Susceptibility to pre-eclampsia is associated with multiple genetic polymorphisms in maternal biotransformation enzymes. *Gynecol Obstet Invest* 2007; 63(4): 209-13.
 66. Akolekar R, Etcheharay A, Zhou Y, Maiz N, Nicolaides KH. Maternal serum activin a at 11-13 weeks of gestation in hypertensive disorders of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 2009; 25(3): 320-7.
 67. Atkinson KR, Blumenstein M, Black MA, Wu SH, Kasabov N, Taylor RS, et al. An altered pattern of circulating apolipoprotein E3 isoforms is implicated in preeclampsia. *J Lipid Res* 2009; 50(1): 71-80.
 68. Laivuori H, Lahermo P, Ollikainen V, Widen E, Haiva-Mallinen L, Sundstrom H, et al. Susceptibility loci for preeclampsia on chromosomes 2p25 and 9p13 in Finnish families. *Am J Hum Genet* 2003; 72(1): 168-77.
 69. Lachmeijer AM, Arngrimsson R, Bastiaans EJ, Frigge ML, Pals G, Sigurdardottir S, et al. A genome-wide scan for preeclampsia in the Netherlands. *Eur J Hum Genet* 2001; 9(10): 758-64.
 70. Zintzaras E, Kitsios G, Harrison GA, Laivuori H, Kivinen K, Kere J, et al. Heterogeneity-based genome search meta-analysis for preeclampsia. *Hum Genet* 2006; 120(3): 360-70.
 71. Roten LT, Johnson MP, Forsmo S, Fitzpatrick E, Dyer TD, Brennecke SP, et al. Association between the candidate susceptibility gene ACVR2A on chromosome 2q22 and preeclampsia in a large Norwegian population-based study (the HUNT study). *Eur J Hum Genet* 2009; 17(2): 250-7.
 72. Ark M, Yilmaz N, Yazici G, Kubat H, Aktas S.

- Rho-associated protein kinase II (rock II) expression in normal and preeclamptic human placentas. *Placenta* 2005; 26(1): 81-4.
73. Johnson MP, Roten LT, Dyer TD, East CE, Forsmo S, Blangero J, et al. The ERAP2 gene is associated with preeclampsia in Australian and Norwegian populations. *Hum Genet* 2009; 126(5): 655-66.
 74. Barreiro LB, Laval G, Quach H, Patin E, Quintana-Murci L. Natural selection has driven population differentiation in modern humans. *Nat Genet* 2008; 40(3): 340-5.
 75. Sachidanandam R, Weissman D, Schmidt SC, Kakol JM, Stein LD, Marth G, et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409(6822): 928-33.
 76. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X, Helin C, Nelson L, Namikawa C, et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993; 4(1): 59-61.
 77. Caulfield M, Lavender P, Newell-Price J, Kamdar S, Farrall M, Clark AJ. Angiotensinogen in human essential hypertension. *Hypertension* 1996; 28(6): 1123-5.
 78. GOPEC Consortium. Disentangling fetal and maternal susceptibility for pre-eclampsia: a British multicenter candidate-gene study. *Am J Hum Genet* 2005; 77(1): 127-31.
 79. Tuteja G, Cheng E, Papadakis H, Bejerano G. PESNPdb: a comprehensive database of SNPs studied in association with pre-eclampsia. *Placenta* 2012; 33(12): 1055-7.
 80. Webster RP, Myatt L. Elucidation of the molecular mechanisms of preeclampsia using proteomic technologies. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1(9): 1147-55.
 81. Moxon JV, Padula MP, Herbert BR, Golledge J. Challenges, current status and future perspectives of proteomics in improving understanding, diagnosis and treatment of vascular disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 38(3): 346-55.
 82. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18(5): 186-94.
 83. Kalkunte S, Lai Z, Norris WE, Pietras LA, Tewari N, Boij R, et al. Novel approaches for mechanistic understanding and predicting preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2009; 83(1-2): 134-8.
 84. Mary S, Patil GV, Kulkarni AV, Kulkarni MJ, Joshi SR, Mehendale SS, et al. Dynamic proteome in enigmatic preeclampsia: an account of molecular mechanisms and biomarker discovery. *Proteomics Clin Appl* 2012; 6(1-2): 79-90.
 85. Gharesi-Fard B, Zolghadri J, Kamali-Sarvestani E. Proteome differences of placenta between pre-eclampsia and normal pregnancy. *Placenta* 2010; 31(2): 121-5.
 86. Kim YN, Kim HK, Warda M, Kim N, Park WS, Prince AB, et al. Toward a better understanding of preeclampsia: Comparative proteomic analysis of preeclamptic placentas. *Proteomics Clin Appl* 2007; 1(12): 1625-36.
 87. Buhimschi IA, Zhao G, Funai EF, Harris N, Sasson IE, Bernstein IM, et al. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 551-16.
 88. Carty DM, Siwy J, Brennand JE, Zurbig P, Mullen W, Franke J, et al. Urinary proteomics for prediction of preeclampsia. *Hypertension* 2011; 57(3): 561-9.
 89. Watanabe H, Hamada H, Yamada N, Sohda S, Yamakawa-Kobayashi K, Yoshikawa H, et al. Proteome analysis reveals elevated serum levels of clusterin in patients with preeclampsia. *Proteomics* 2004; 4(2): 537-43.
 90. Heitner JC, Koy C, Kreutzer M, Gerber B, Reimer T, Glocker MO. Differentiation of HELLP patients from healthy pregnant women by proteome analysis--on the way towards a clinical marker set. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006; 840(1): 10-9.
 91. Kenny LC, Dunn WB, Ellis DI, Myers J, Baker PH, Kell DB, et al. Novel biomarkers for preeclampsia detected using metabolomics and machine learning. *Metabolomics* 2005; 1(3): 227-34.
 92. Bahado-Singh RO, Akolekar R, Mandal R, Dong E, Xia J, Kruger M, et al. Metabolomics and first-trimester prediction of early-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(10): 1840-7.
 93. Odibo AO, Goetzinger KR, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, Nelson DM, et al. First-trimester prediction of preeclampsia using metabolomic biomarkers: a discovery phase study. *Prenat Diagn* 2011; 31(10): 990-4.

Preeclampsia in a Cellular and Molecular View

Tayebeh Amirian¹, Soheila Rahgozar PhD², Zahra Shahshahan MD³

Review Article

Abstract

Background: Preeclampsia is a multisystem disorder of pregnancy, which complicates 3-5% of pregnancies. It is a major cause of maternal and neonatal mortality worldwide. Despite decades of research, the etiology of preeclampsia has remained unknown and undetectable prior to the onset of symptoms. The current review article discusses different aspects of preeclampsia in order to delineate the pathophysiology of the disease.

Methods: This study has reviewed 96 publications explaining the various characteristics of preeclampsia including etiology, genetics, proteomics and metabolomics, using EBSCO, OVID, PubMed, Elsevier and NCBI databases.

Findings: Based on the published studies, endothelial dysfunction and oxidative stress are the major problems in preeclampsia. Related genes and biomarkers are reported which may improve the diagnosis of preeclampsia. Proteomics and metabolomics have provided new insights into better understanding of the etiology and management of the disease.

Conclusion: Preeclampsia is a complicated and multifactorial disease which needs to be evaluated in different aspects. This review article introduces novel approaches to the diagnosis and treatment of this disorder.

Keywords: Preeclampsia, Diagnosis, Treatment

Citation: Amirian T, Rahgozar S, Shahshahan Z. **Preeclampsia in a Cellular and Molecular View.** J Isfahan Med Sch 2013; 31(234): 565-80

1- MSc Student, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biology, School of Science, University of Isfahan, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Soheila Rahgozar, Email: rahgozar@sci.ui.ac.ir