



El Incremento Selectivo del Receptor sVEGF-R1 (Sflt-1) en Condiciones de Hipoxia en Células Trofoblásticas Altera la Invasión Vasculare en Preeclampsia

Julio Valdivia, Rodney Macedo, Emmanuel Mejía y Col.

RESUMEN

La invasión trofoblástica y el remodelamiento de la vasculatura en las paredes uterinas es crítica para el establecimiento de la circulación uteroplacentaria. Dado que las fases iniciales de este proceso se realizan bajo ambientes hipóxicos y que durante la preeclampsia estos ambientes permanecen sostenidos, es importante entender el comportamiento de las células placentarias frente a estos estímulos. Aunque se conoce la expresión de factores angiogénicos como VEGF y de factores estimulados por hipoxia (HIFs) en estas condiciones, la relación de la hipoxia placentaria como regulador de esta expresión es aún poco comprendida. En el presente trabajo, utilizamos cultivos primarios de células trofoblásticas (CTs), fibroblastos de las vellosidades (FVs) y células endoteliales de cordón umbilical (HUVECs) aisladas de placentas pretérmino y a término (con y sin preeclampsia), para explorar el efecto de la presión de oxígeno en la expresión y síntesis del VEGF y del receptor sVEGFR-1/sFlt-1. Nuestros resultados muestran que la presión reducida de oxígeno resultó en un incremento significativo del ARNm y la proteína del receptor -1 soluble de VEGF (sVEGF-R1) en las CTs, pero no en FVs ni HUVECs. Las CTs de placentas preeclámpicas respondieron de manera más intensa comparada a las CTs de tejidos pretérmino y a término sin preeclampsia. Concomitantemente, la expresión y síntesis de VEGF se encontró elevada en los tres tipos celulares, pero la proteína libre (no unida al sVEGF-R1) de los sobrenadantes de las CTs se encontró disminuida. Estos resultados implican que las CTs en presencia de baja presión de oxígeno poseen propiedades antagonistas a los efectos proangiogénicos del VEGF presentes durante la remodelación vascular.

ABSTRACT

The trophoblast invasion and the vascular remodeling into the uterine wall are critical for the establishment of the uteroplacental circulation. At early phases of this process local oxygen pressure in the placenta is lower, and during preeclampsia similar environments are resulting in persistent hypoxia. Because of this, is important to understand the response of placental cells against these stimuli. The angiogenic factors as VEGF and hypoxia-inducible transcription factors are expressed in these conditions; nevertheless, the relation of the hypoxia as regulator of this expression is still slightly understood. In the present work, we use primary cultures of trophoblast cells (CTs), fibroblasts of the villous (FVs), and human umbilical endothelial cells (HUVECs) isolated of preterm and term placentas (with and without preeclampsia), to explore the effect of the oxygen pressure in the expression and synthesis of VEGF, sVEGFR-1/sFlt-1 receptor. Our results show that the low pressure of oxygen resulted in a significant increase of the mRNA and the protein of the soluble receptor-1 from VEGF (sVEGF-R1) in the CTs, but not in FVs or HUVECs. The CTs of preeclámpic placentas answered in a more intense way compared to the CTs of preterm and term tissues without preeclampsia. Concomitantly, the VEGF's expression and synthesis was raised in three cellular types, but the free protein (not bounded to sVEGF-R1) in the sobrenadant of the CTs was diminished. These results imply that the trophoblasts cells in presence of low pressure of oxygen milieu possess antagonist properties over proangiogenic effects of the VEGF normally present during the vascular remodeling.

