



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
SCIENZE BIOLOGICHE

Pre-eclampsia capacità predittiva del miR-125b materno: uno studio clinico e sperimentale

Pre-eclampsia predictive ability of maternal miR-125b: a clinical and experimental study

Tesi di Laurea di:
DANIELA CARAGNANO

Docente Referente di:
Chiar.ma Prof.ssa
OLIANA CARNEVALI

Sessione Autunnale

Anno Accademico 2020-2021

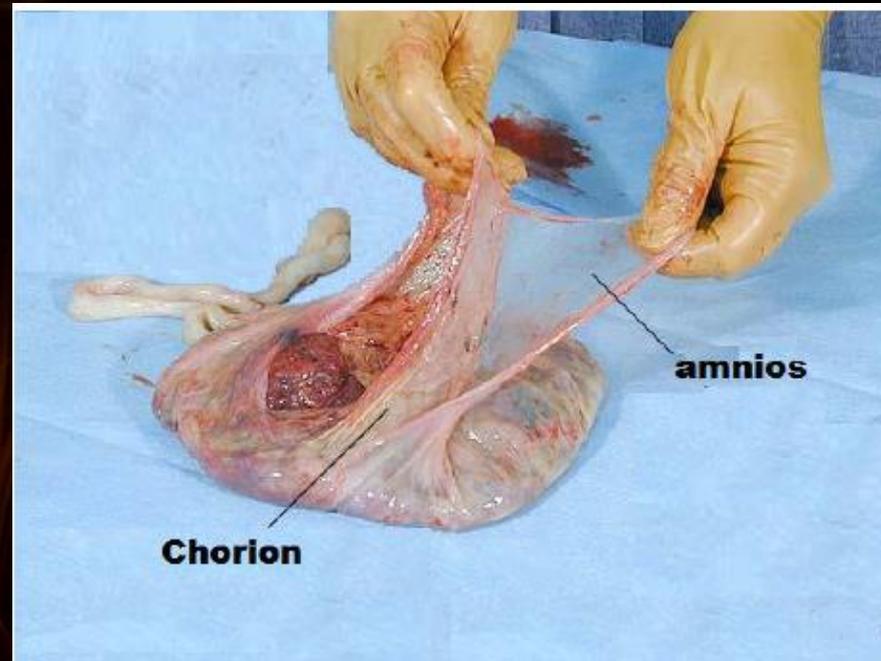
Pre-eclampsia

capacità predittiva del miR-125b
materno: uno studio clinico e
sperimentale



LA PLACENTA

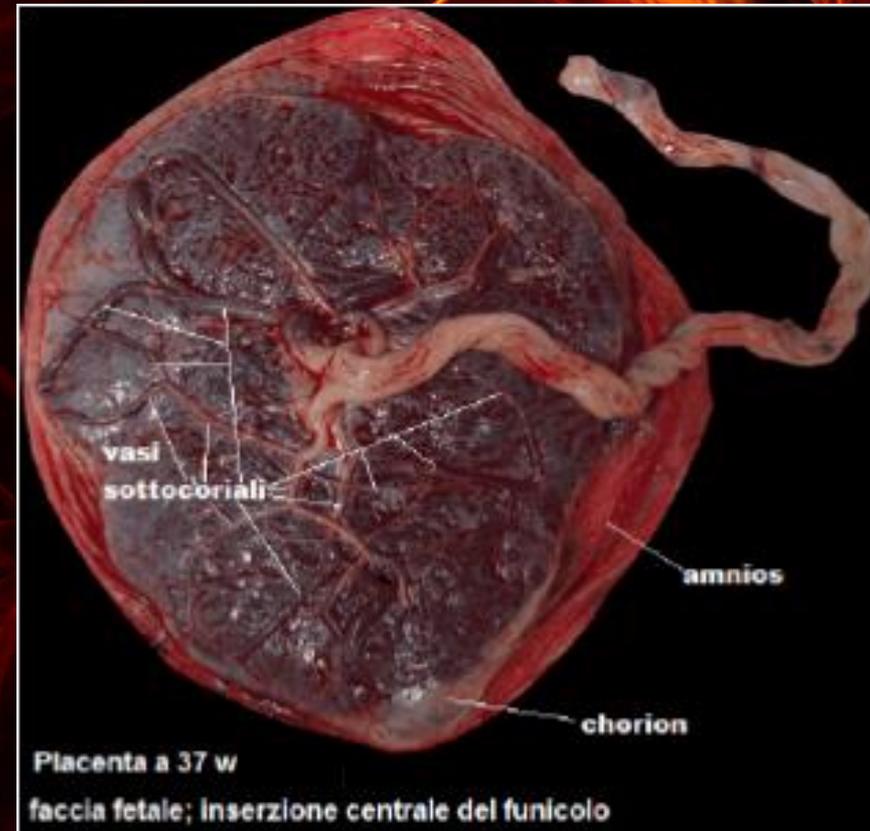
- Organo deciduo, emocoriale e discoidale;
- Diametro 16-20 cm e Peso 500 g (1/6 del peso fetale);
- Si distinguono faccia materna e faccia fetale;
- La sezione sagittale evidenzia: decidua basale, villi coriali, corion e amnios



LA PLACENTA:

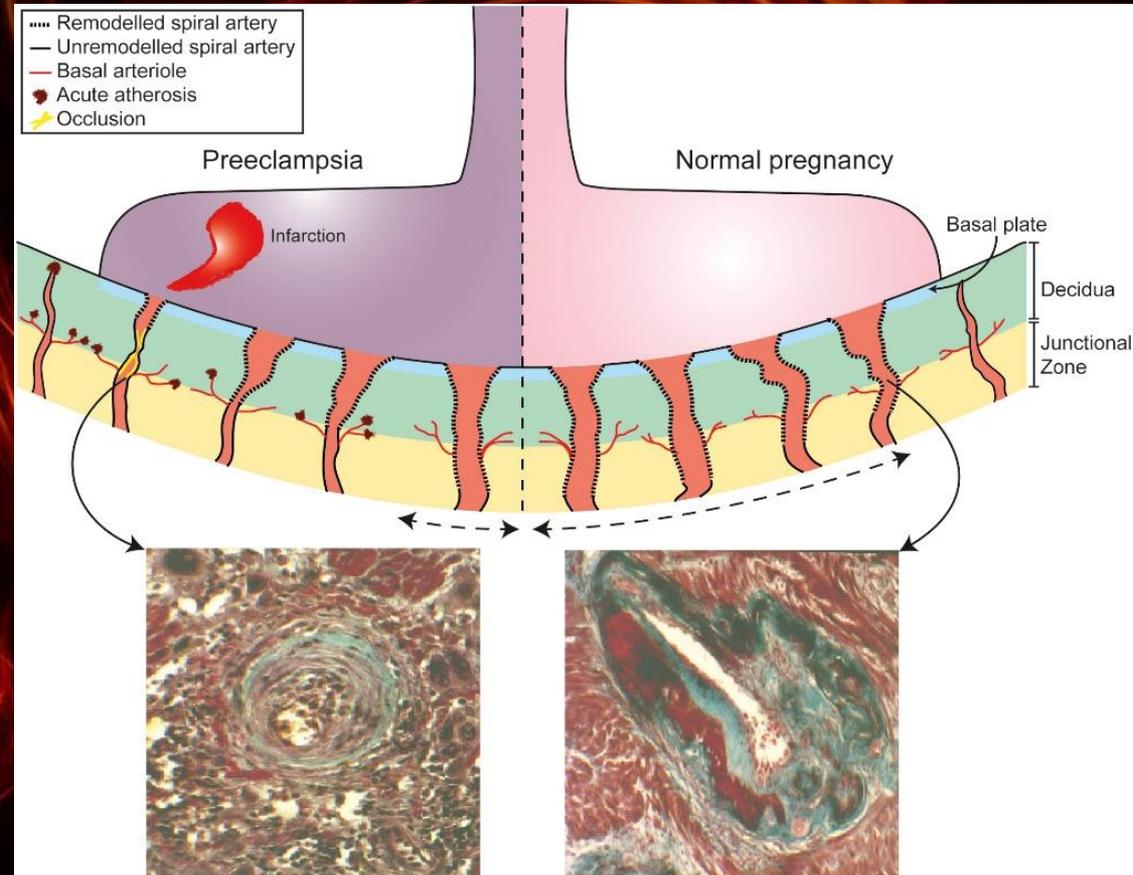
FUNZIONI

- Fornisce ossigeno e sostanze nutritive, in più, rimuove i rifiuti dal sangue del feto;
- Favorisce lo scambio di gas attraverso la fornitura di sangue della madre;
- Protezione immunitaria del feto e della madre;
- Organo endocrino: produzione di ormoni (HCG, HPL, estrogeni e progesterone)

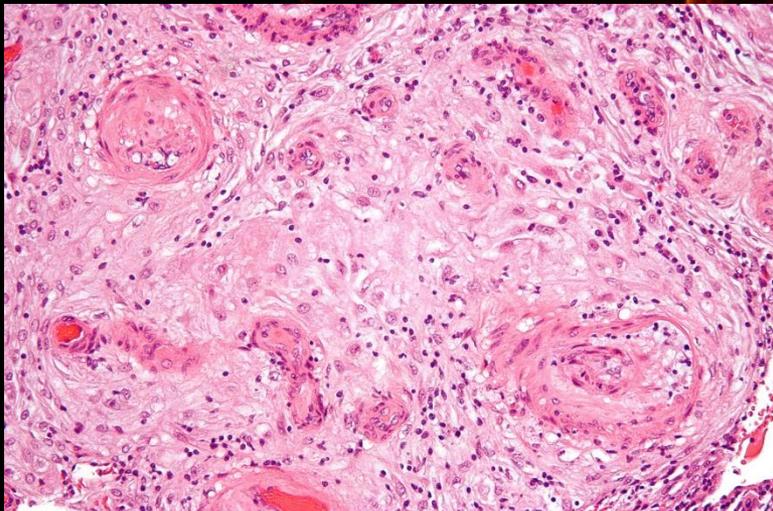


PREECLAMPSIA

- **Sindrome materna sistemica che comporta una scarsa perfusione placentare e un alterato apporto di sangue al feto**



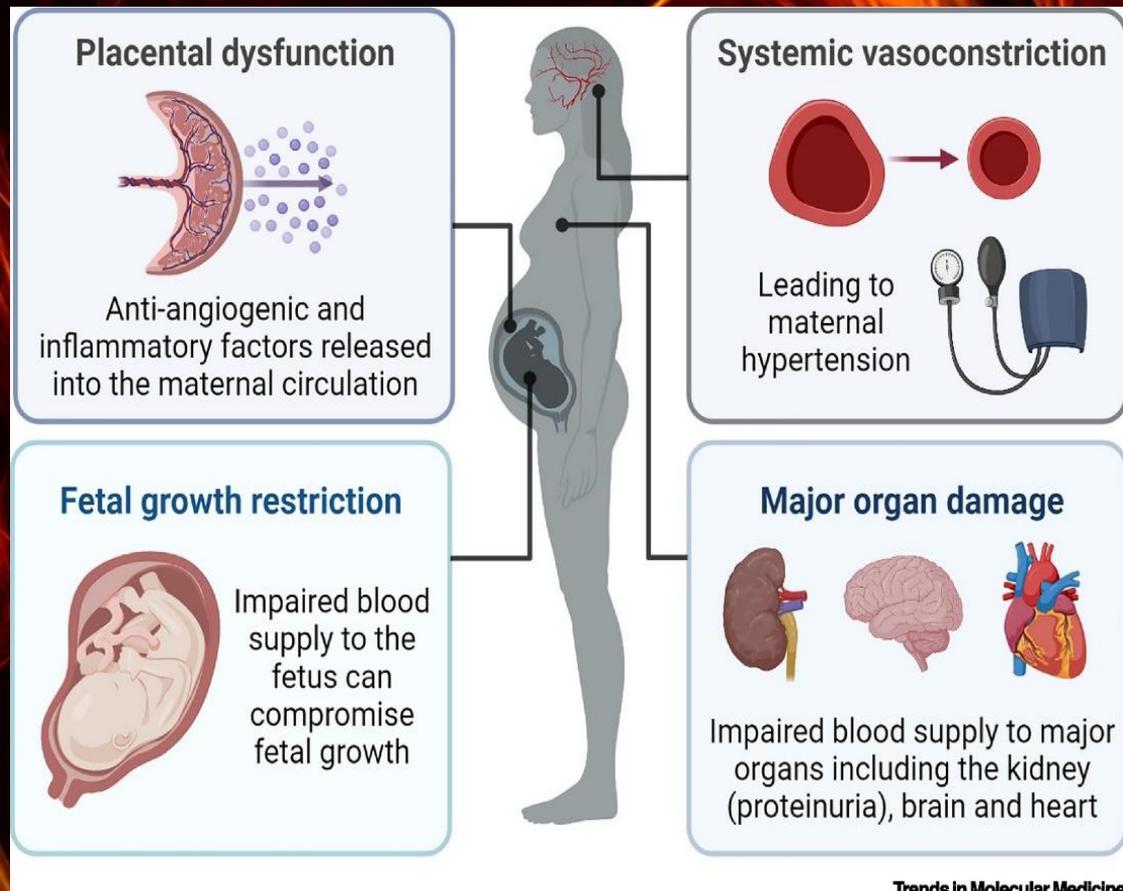
- **colpisce il 2-8% delle gravidanze in tutto il mondo e si manifesta dopo la 20^a settimana di gravidanza causando grave morbilità e mortalità sia materna che neonatale**



PREECLAMPSIA: CARATTERISTICHE CLINICHE

Lo stress ossidativo induce il rilascio nella circolazione materna di fattori come **Flt-1** e **S-Endoglin** che inducono:

- Ipertensione (pressione sanguigna 140/90) e proteinuria (300mg in 24h);
- Coagulazione e disfunzione epatica;
- Complicanze neurologiche;
- Danno renale acuto (creatinina $\geq 90 \mu\text{mol/L}$; 1 mg/Dl) e microalbuminuria a 3-5 anni dopo il parto;
- Complicanze ematologiche;
- Disfunzione utero-placentare e morte fetale intrauterina



COMPARSA DELLA PREECLAMPSIA:

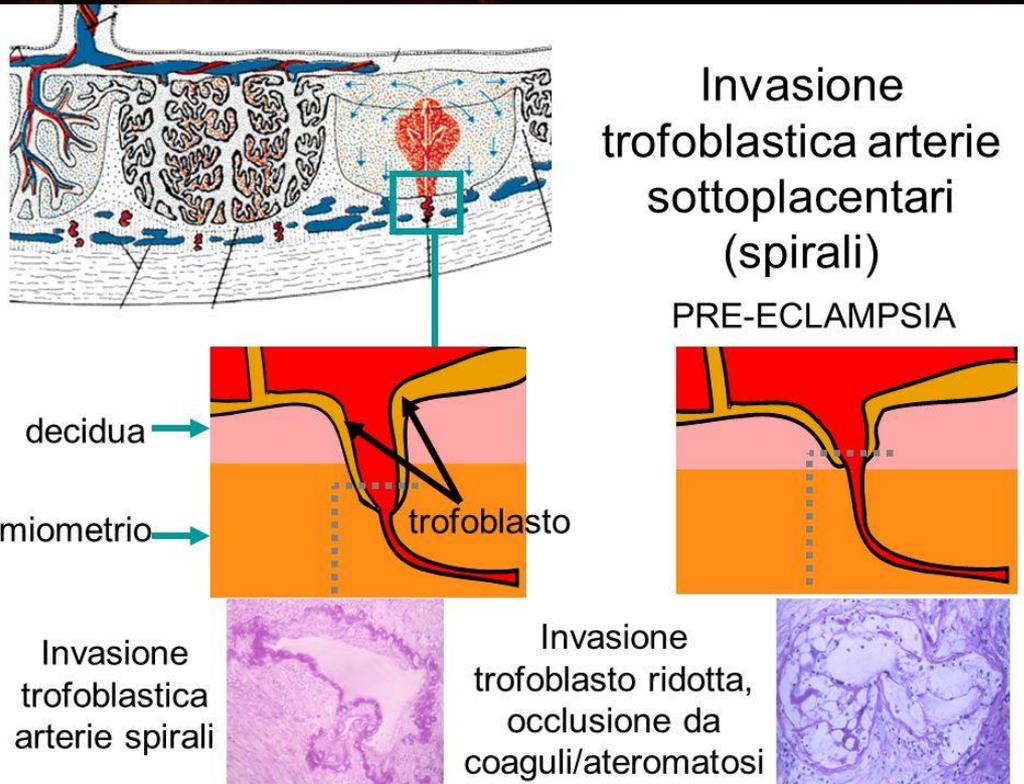
per parziale persistenza dell'endotelio e alterata trasformazione delle arterie spirali

3 fasi:

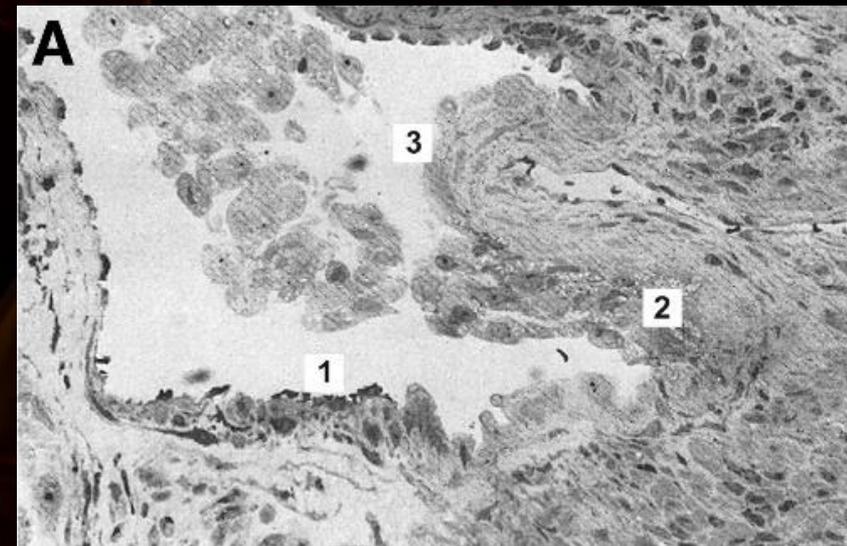
1. Ritenzione dell' endotelio, in seguito a trasformazione fisiologica incompleta delle arterie spirali
2. Riduzione del flusso sanguigno



stress ossidativo



3. Ciò comporta squilibrio angiogenico sistemico, ipertensione e altre manifestazioni cliniche della preeclampsia



STUDIO CLINICO, BIOMOLECOLARE E FISILOGICO: RISULTATI

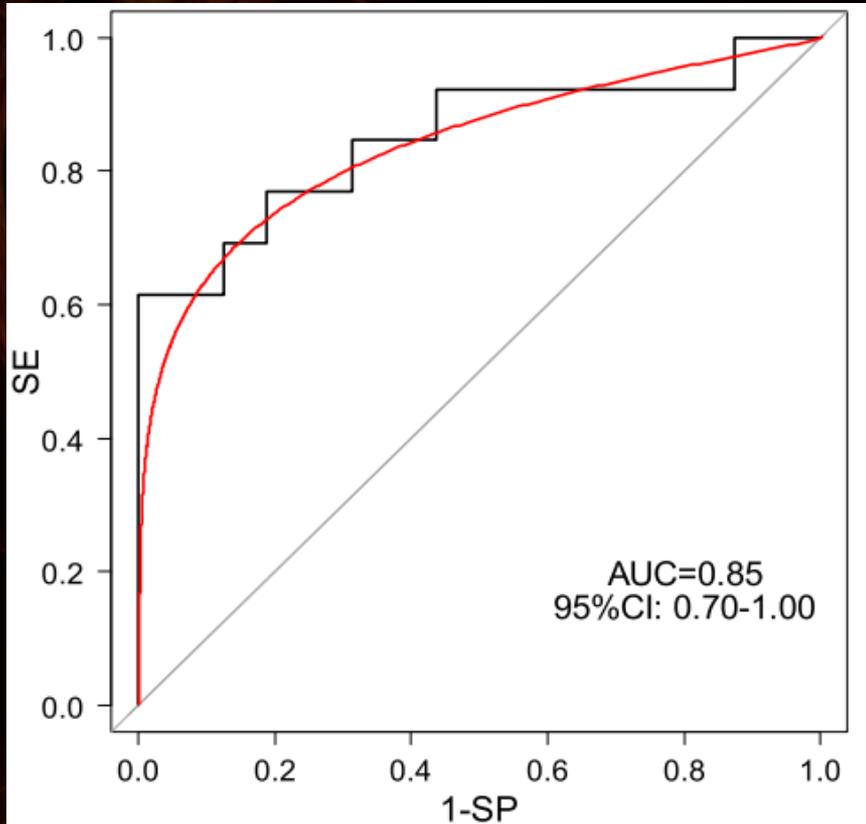


Figure 1. ROC curve for the predictiveness of pre-eclampsia (black curve=raw data; red curve=smoothed ROC curve). The ROC curve was estimated by entering in the model log miR-125b, BMI before pregnancy and gestational age at delivery (variables with $p < 0.10$). SE: Sensitivity; SP: Specificity; AUC: Area Under Curve; 95%CI: 95% Confidence Interval.

Table 4. Effect estimate of the factors associated with pre-eclampsia. Results of multiple logistic regression analysis.

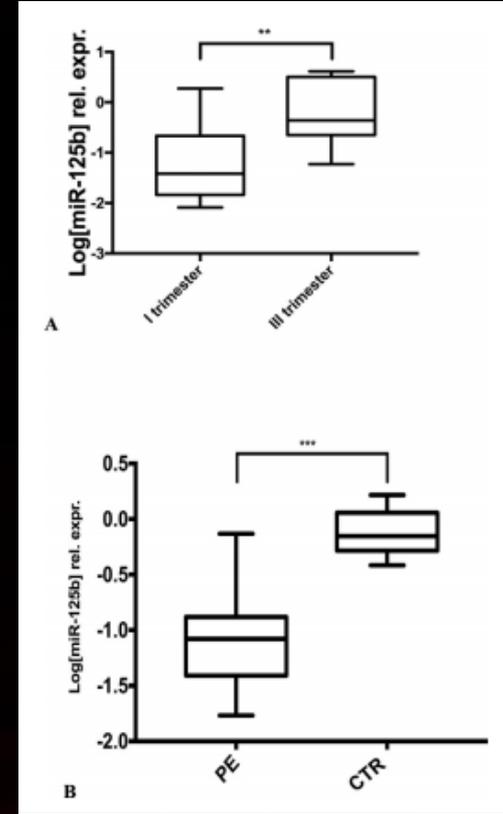
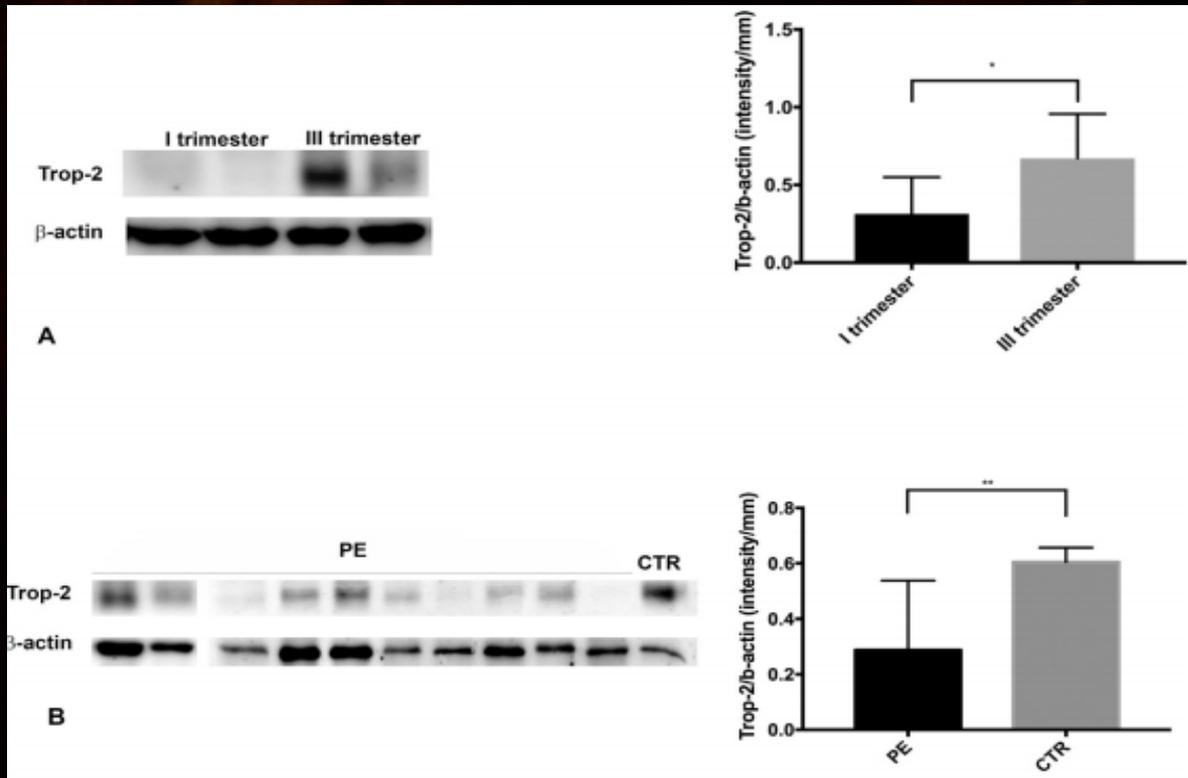
	Odd ratio	95% confidence interval
log miR-125b	2.17	1.11; 5.35
Maternal age (years)	1.15	0.94; 1.48
BMI before pregnancy (kg/m ²)	1.24	1.02; 1.68

Hosmer and Lemeshow goodness of fit test: χ^2 test with 8 df, $\chi^2=8.11$,
 $p=0.423$ Likelihood ratio test: χ^2 test with 3 df, $\chi^2=13.01$, $p=0.004$

- L'Analisi multipla di regressione logistica (Tabella 4) ha mostrato che la preeclampsia era significativamente associata con log miR-125b (espressione relativa), età materna e BMI prima della gravidanza

- Il diagramma ROC ha evidenziato che il modello ha una buona accuratezza nel predire la PE, come dimostrato da un AUC di 0,85 (95%CI: 0,70-1,00) (Figura 1).

STUDIO CLINICO, BIOMOLECOLARE E FISIOLOGICO: RISULTATI



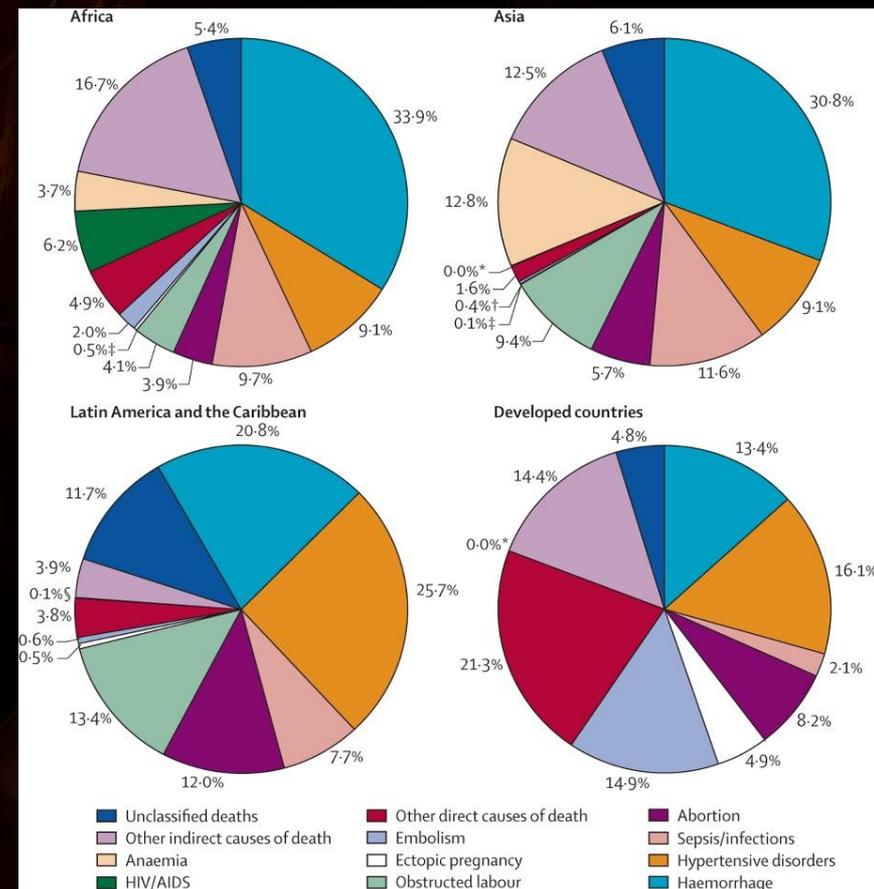
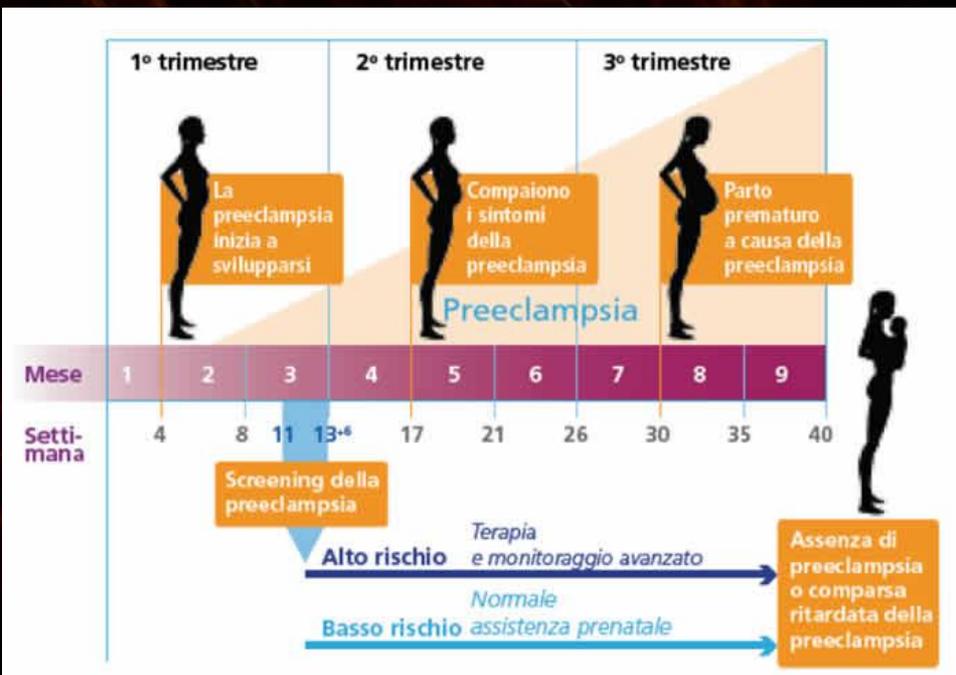
- Si è dimostrato un significativo aumento di Trop-2 dal 1° al 3° trimestre in placenta da gravidanze normali (Figura A) e una diminuzione in placenta con PE (Figura B).

- Dal 1° al 3° trimestre, i livelli di miR-125b, in placenta normale, (Figura A2) hanno mostrato un maggiore aumento rispetto alla placenta PE abbinata all'età gestazionale (Figura B2).

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

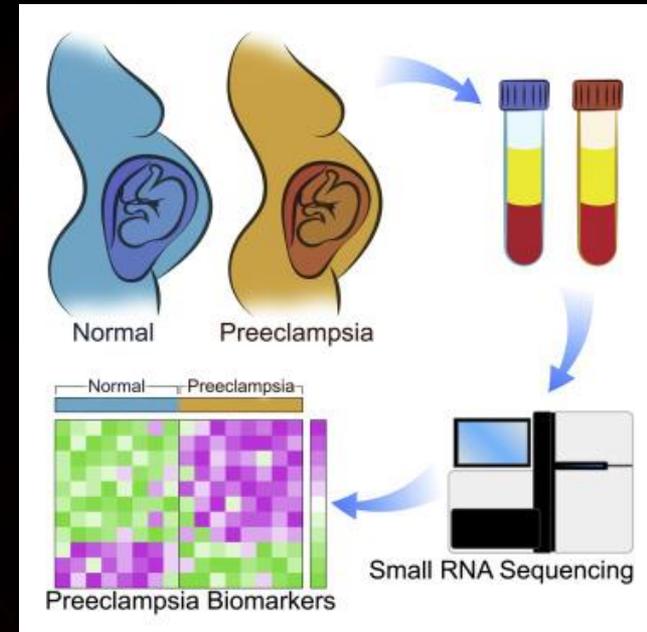
- La sovraespressione materna di miR-125b nel 1° trimestre è legata nell'insorgenza precoce di PE attraverso un'azione sulle concentrazioni di Trop-2 dalle prime fasi dello sviluppo placentare.

- Emorragie e disturbi ipertensivi sono i principali responsabili delle morti materne nei paesi in via di sviluppo



CONCLUSIONI

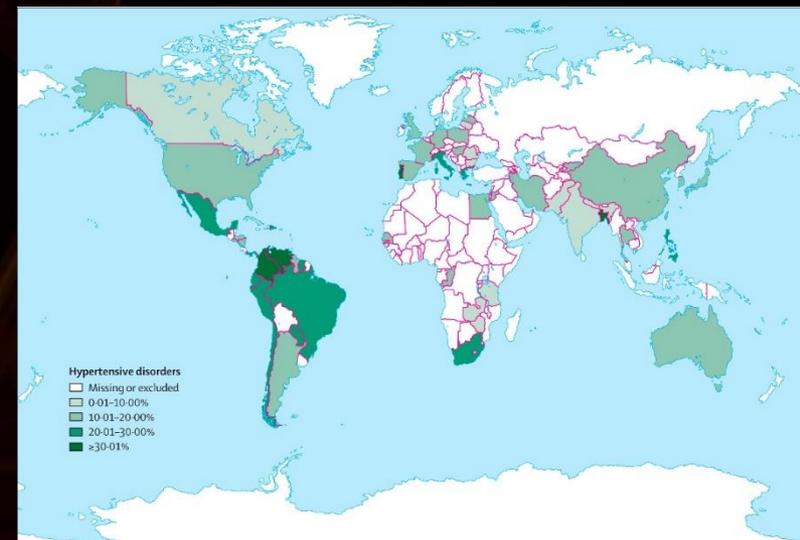
- il metodo di screening pratico può contribuire alla prevenzione e al trattamento precoce della preeclampsia;
- l'identificazione di un bersaglio proteico del miR-125b nel tessuto placentare permette l'avanzare degli studi sulle complicazioni di PE e forniscono spunti per le strategie di prevenzione.



- A livello globale, 76.000 donne e 500.000 bambini muoiono ogni anno a causa di questo disturbo. Inoltre, le donne dei paesi con poche risorse corrono un rischio maggiore di sviluppare PE rispetto a quelle dei paesi con risorse elevate



- Questa revisione sistematica dovrebbe essere aggiornata a intervalli regolari per registrare i cambiamenti nel profilo della malattia e, quindi, aumentare la robustezza delle stime future per gestire tempestivamente la sindrome



Pre-eclampsia, capacità predittiva del miR-125b materno: uno studio clinico e sperimentale

- La **placenta** è un organo temporaneo, emo-coriale e discoidale o discoplacenta, comune alla gestante ed al **feto**; una sua parte, infatti, ha origini materne mentre la rimanente ha origini fetali . Fornisce ossigeno e sostanze nutritive, rimuove i rifiuti dal sangue del feto, favorisce lo scambio di gas attraverso la fornitura di sangue della madre, controlla il sistema immunitario fetale e materno ed è un organo endocrino.
- La placenta è soggetta a diverse patologie e complicanze tra cui troviamo la **preeclampsia**, sindrome materna sistemica che comporta una scarsa perfusione placentare e un alterato apporto di sangue al feto; colpisce il 2-8% delle gravidanze in tutto il mondo e si manifesta dopo la 20^a settimana di gravidanza causando grave morbilità e mortalità sia materna che neonatale. La comparsa di questa patologia avviene principalmente tramite 3 fasi, in seguito a persistenza parziale dell'endotelio secondaria alla trasformazione fisiologica incompleta dei vasi
- La ricerca per prevedere efficacemente la preeclampsia nel primo trimestre di gravidanza, permetterebbe l'avvio precoce delle misure per prevenire o ridurre la malattia. Questo può essere possibile tramite l'identificazione nel plasma e nel tessuto placentare di biomarcatori, ovvero il **miR-125b** e **Trop-2**.
- Sulla base di ciò, si è condotto uno **studio clinico, biomolecolare e morfologico**.
- Con una raccolta dati e analisi multipla di regressione logistica si è mostrato che la preeclampsia era significativamente associata con miR-125b, età materna e BMI prima della gravidanza, quindi il modello basato su questi fattori ha una buona accuratezza nel predire la patologia .
- Tramite **approccio molecolare** del tessuto placentare in vitro: Trop-2 è preso di mira dal miR-125b perché in seguito all'aggiunta di quest'ultimo, i livelli di Trop-2 sono scesi. Si conferma, quindi, che l'insorgenza precoce della preeclampsia sia dovuta ad una sovraespressione di miR-125b che controlla le concentrazioni di Trop-2 dalle prime fasi dello sviluppo placentare.
- Attraverso un' **analisi epidemiologica**, è stato evidenziato che le donne dei paesi con poche risorse corrono un rischio maggiore di svilupparla ; questo è dovuto, anche dalla scarsa capacità di raccolta dati che dovrebbe essere migliorata e aggiornata periodicamente per individuare un gruppo a rischio che permetterà una sorveglianza prenatale e azioni tempestive

**GRAZIE MILLE
PER
L'ATTENZIONE**



BIBLIOGRAFIA

- **Placenta, cordone ombelicale e sacco amniotico: a che cosa servono?**
<https://www.humanitas-sanpiox.it/news/placenta-cordone-ombelicale-e-sacco-amniotico-a-che-cosa-servono/>
- **La placenta: cos'è?**
<http://www.sosostetrica.it/la-placenta-cose/>
- **The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention**
Liona C. Poon, Andrew Shennan, Jonathan A. Hyett, Anil Kapur, Eran Hadar, Hema Divakar, Fionnuala McAuliffe, Fabricio da Silva Costa, Peter von Dadelszen, Harold David McIntyre, Anne B. Kihara, Gian Carlo Di Renzo, Roberto Romero, Mary D'Alton, Vincenzo Berghella, Kypros H. Nicolaidis, Moshe Hod
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12802>
- **Preeclampsia: the role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries**
Ivo Brosens MD, PhDa Jan J. Brosens MD, PhDc Joanne Muter, PhDc Patrick Puttemans MDb, Giuseppe Benagiano MD, PhDd
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738027/>

BIBLIOGRAFIA

- **Pre-eclampsia predictive ability of maternal miR-125b: a clinical and experimental study**

Caterina Licini, Chiara Avellini, Elena Picchiassi, Emanuela Mensa` ,Sonia Fantone, Deborah Ramini, Chiara Tersigni, Giovanni Tossetta, Clara Castellucci, Federica Tarquini, Giuliana Coata, Irene Giardina, Andrea Ciavattini, Giovanni Scambia, Gian Carlo Di Renzo, Nicoletta Di Simone, Rosaria Gesuita, Stefano R. Giannubilo, Fabiola Oliviera, and Daniela Marziona

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726711/>

- **WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review**

Prof Khalid Skhan MRCOGb, Daniel Wojdyla MSc , Lale Say MDa , DrA Metin Gülmezoglu Mda, Paul FAV an Look MDa

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16581405/>