



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea in Scienze Biologiche

Stress ossidativo nella patologia placentare

Oxidative stress in placental pathology

Tesi di laurea di:

Ronci Beatrice

Docente Referente Chiar.mo

Prof. Carnevali Oliana

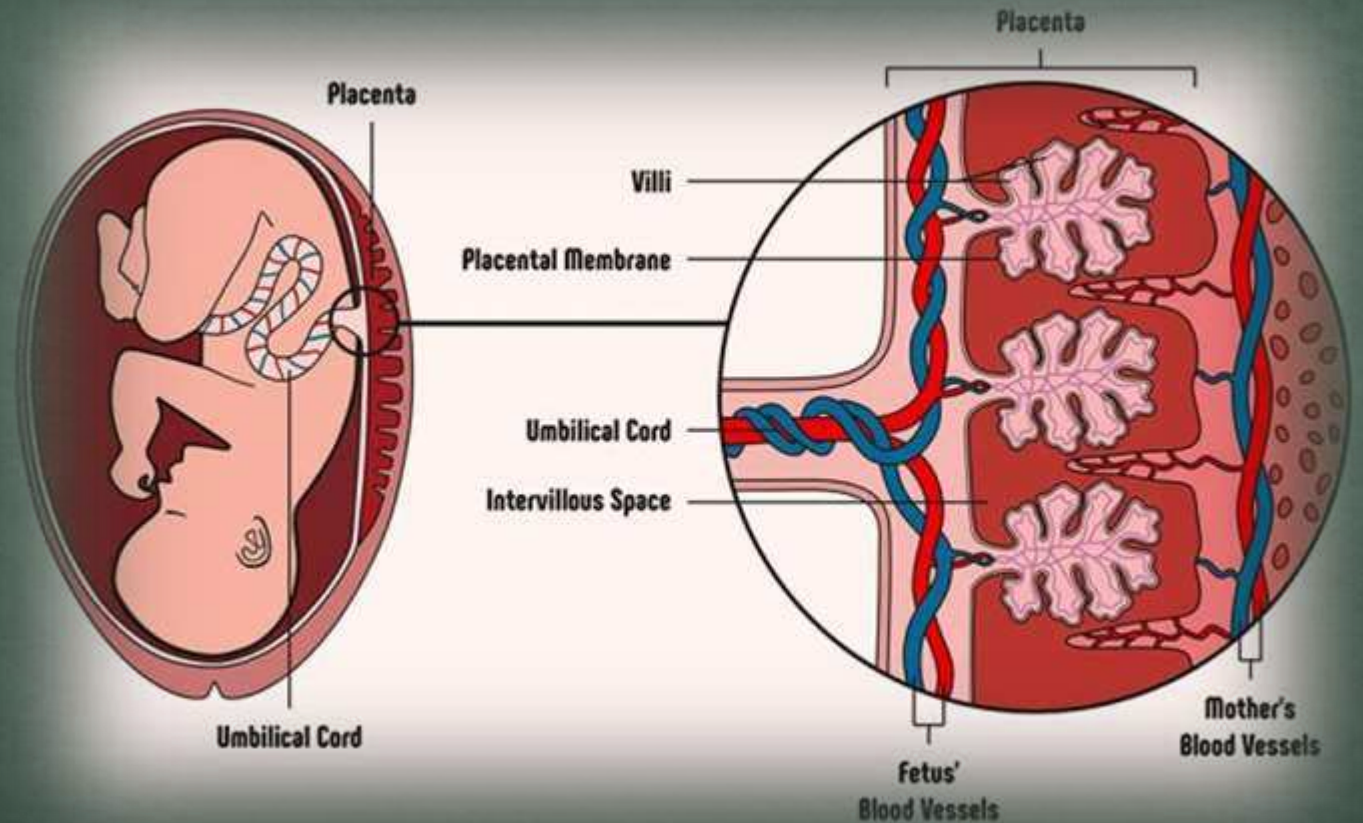
Sessione: Estiva

Anno accademico: 2022/2023

# PLACENTA

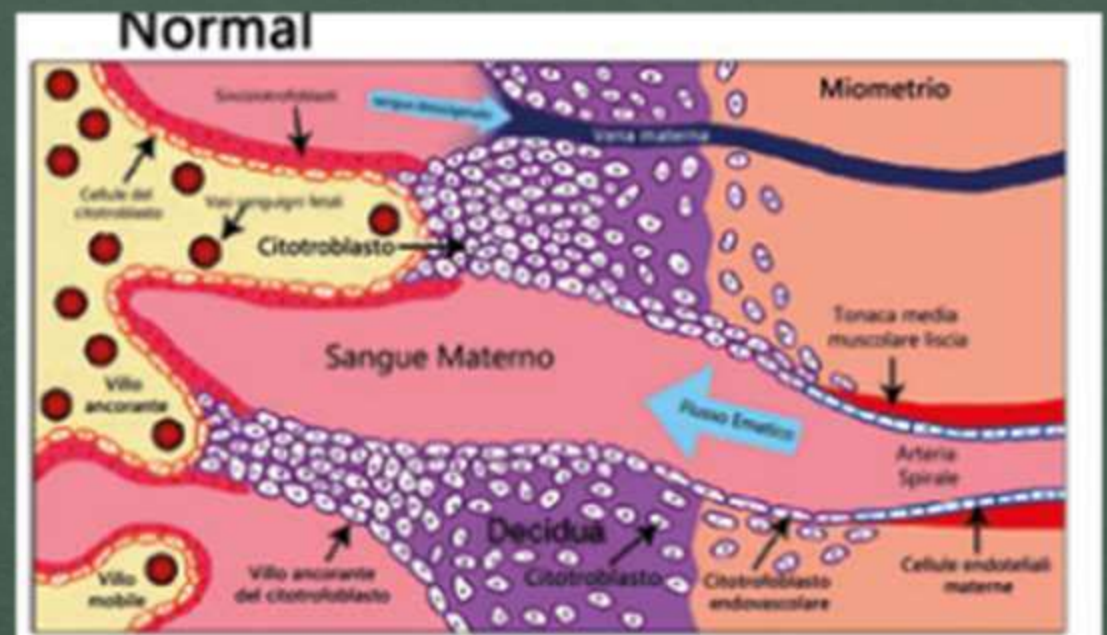
## FUNZIONI:

- Scambi metabolici e gassosi tra sangue fetale e materno
- Barriera protettiva, passaggio di anticorpi
- Endocrina(hCG)



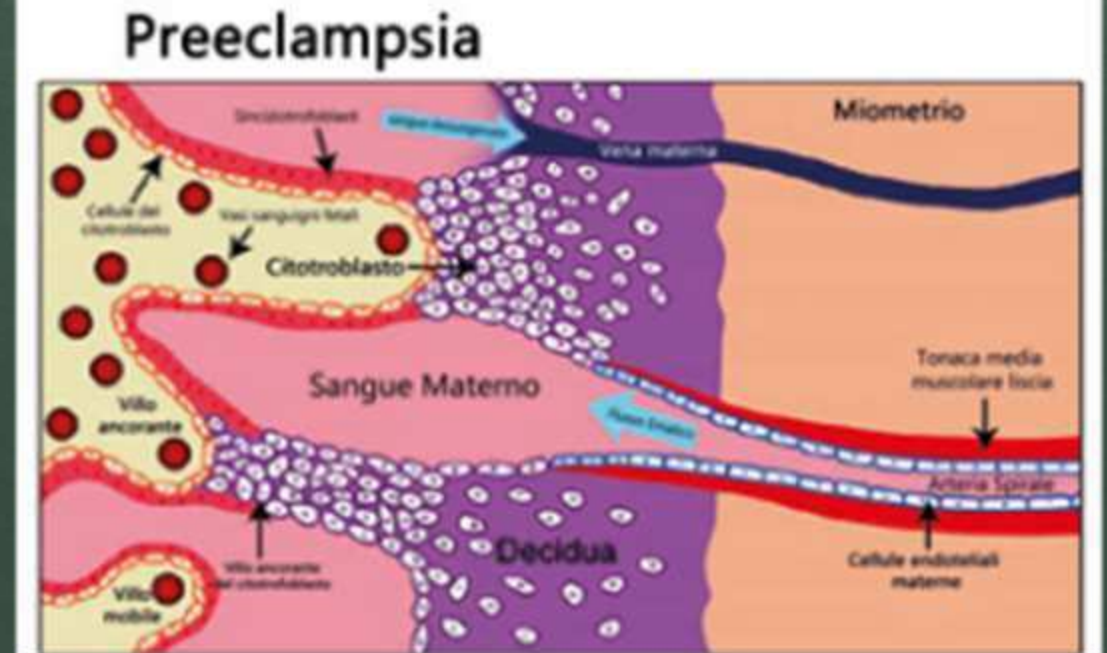
# • Gravidanza Normale

- ◇ Cellule del citotrofoblasto invadono il rivestimento uterino
- ◇ Le arterie spirali materne vengono rimodellate in larghi vasi ad alta capacità e bassa resistenza



# • Gravidanza con Preeclampsia

- ◇ L'invasione da parte dei citotrofoblasti risulta incompleta
- ◇ Le arterie spirali materne non vengono invase e rimodellate ed hanno diminuita capacità e aumentata resistenza



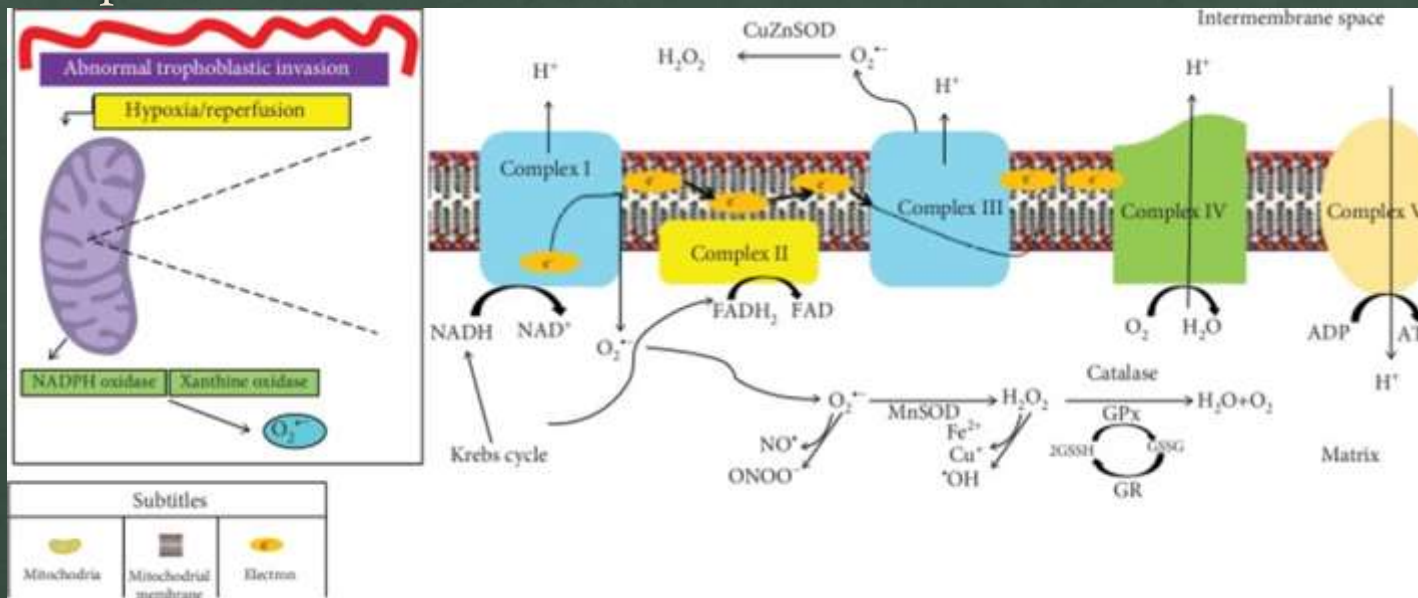
# Stress ossidativo

- ◆ La disfunzione della perfusione utero-placentare porta a una conseguente perdita di controllo della produzione di radicali liberi(ROS)
- ◆ L'aumento dei ROS provoca uno squilibrio nell'attività di fattori ossidanti/antiossidanti ,ovvero un aumento dello stress ossidativo
- ◆ Se la sintesi di nuovi antiossidanti non è sufficiente per eliminare i ROS in eccesso questi provocheranno danni a DNA e proteine



La ridotta perfusione dovuta alla ridotta invasione trofoblastica innesca una condizione di stress ossidativo nella placenta mediante alcuni meccanismi che si attivano nel mitocondrio:

- Stimolazione catena di trasporto degli elettroni che aumenta la produzione di  $O_2^-$  ( in particolare complesso III e I)
- La conversione di  $O_2^-$  in  $H_2O_2$  è catalizzata nello spazio intermembrana grazie a superossido dismutasi di manganese(MnSOD) o superossido dismutasi di rame e zinco (CuZnSOD)
- L' $H_2O_2$  può essere completamente ridotta ad acqua grazie ad enzimi antiossidanti come glutatione perossidasi o la catalasi



# Rilevazione dello stress ossidativo

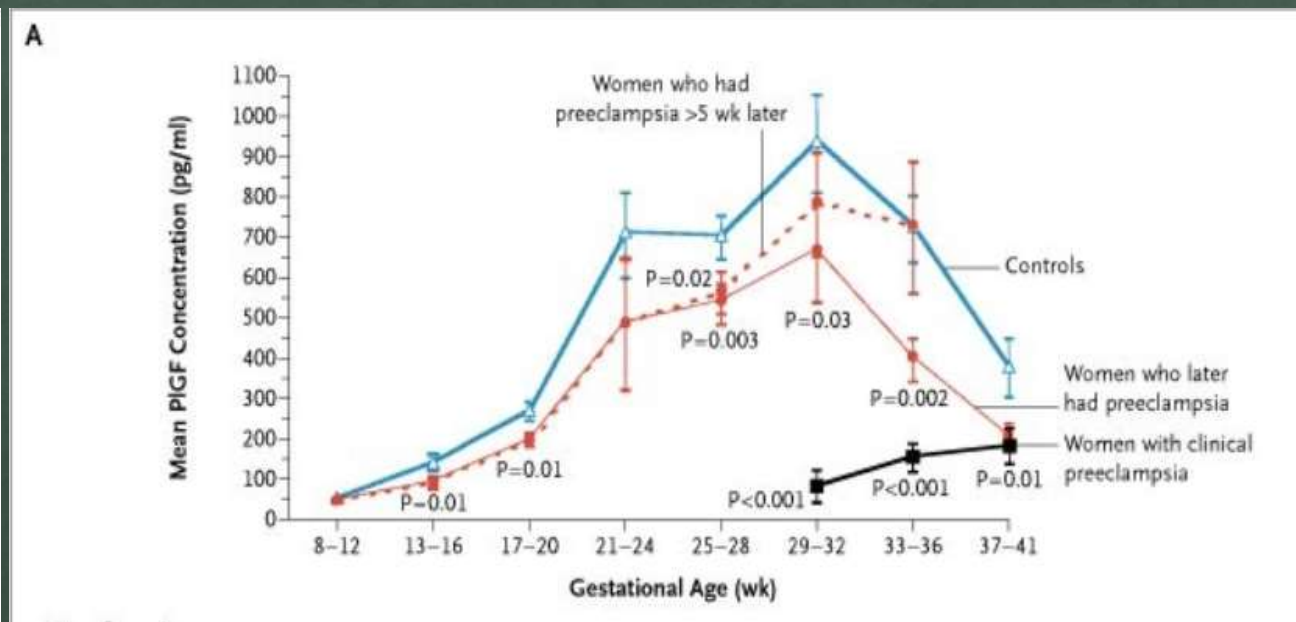
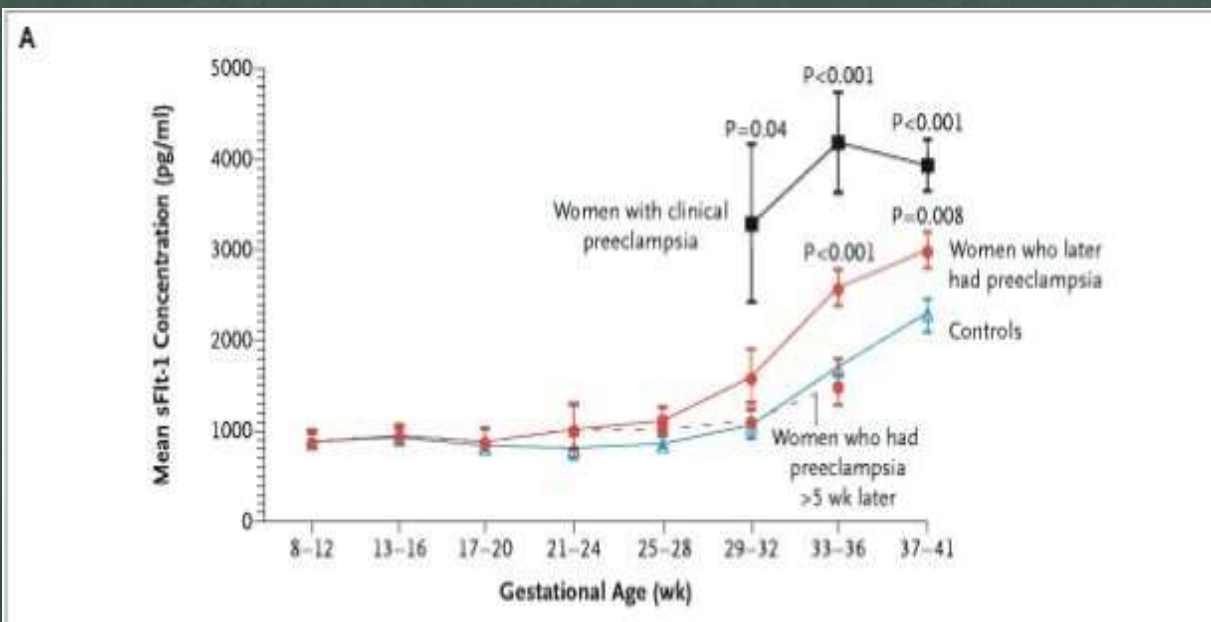
- ◇ Attraverso d-Rom test e BAP test
- ◇ Aumento delle concentrazioni sieriche di ROS o marker di perossidazione lipidica come malondialdeide ( MDA)
- ◇ Livelli di espressione dell'mRNA cellulare fetale di fattori anti-angiogenici(sEng, sFlt-1) e pro-angiogenici nel sangue materno (PIGF)



# Analisi biomarcatori angiogenici

◇ Correlazione tra l'aumento dei livelli di espressione di mRNA del fattore anti-angiogenico sFlt-1 e lo sviluppo di preeclampsia.

◇ Livelli di mRNA di PlGF in reazione a preeclampsia



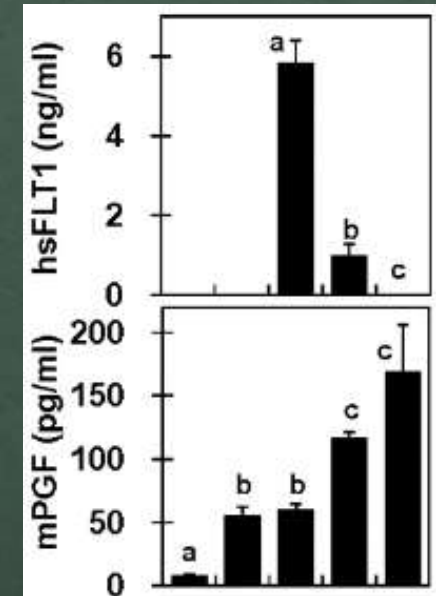
# Opzioni terapeutiche e risultati

- ◇ Utilizzo di pravastatina , con buoni risultati
- ◇ Utilizzo di L-arginina combinata ad antiossidanti

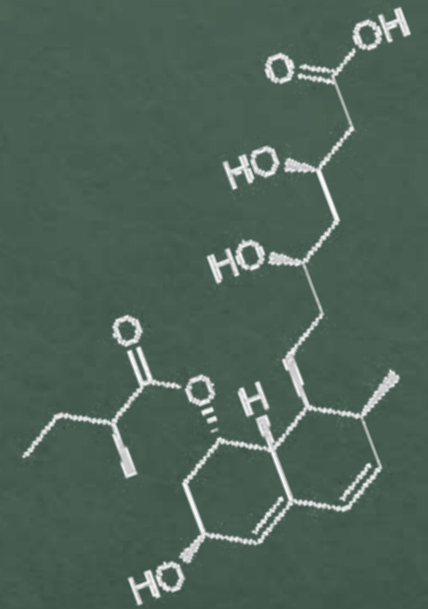


# Utilizzo di pravastatina

- ◆ In uno studio su roditori con preeclampsia la somministrazione quotidiana di pravastatina ha ridotto significativamente i livelli di sFlt-1 e aumentato i livelli di PlGF, ripristinando così l'equilibrio angiogenico



- ◆ Inoltre esercita anche effetti protettivi sull'endotelio e migliora i sintomi della preeclampsia aumentando il rilascio di vasodilatatori



# CONCLUSIONI

- ◆ Dalla ricerca condotta per comprendere i meccanismi dello stress ossidativo nelle lesioni placentari bisogna concentrarsi sull'associazione istologia/patologia placentare e biomarcatori dello stress ossidativo. Questi biomarcatori possono essere trovati nel sangue materno, nella placenta e nel sangue fetale( cordone ombelicale). In futuro si mira a prevedere quali cambiamenti clinici ci si può aspettare in funzione di diversi valori dei biomarcatori misurati. Inoltre è importante concentrarsi sugli agenti terapeutici, tali che possano attraversare la placenta e non siano dannosi per la madre e il feto. Con questo si potrebbe prevenire o risolvere lo stress ossidativo e migliorare l'esito della gravidanza.

# RIASSUNTO

Il ruolo principale delle placenta è quello di scambiare nutrienti e ossigeno tra madre e feto, perché questo avvenga ci deve essere una placentazione corretta; se questo non dovesse avvenire può portare a complicazioni durante la gravidanza, come preeclampsia. L'ipossia che si genera comporta stress ossidativo dato da un disequilibrio tra ossidanti/antiossidanti, causando danni a proteine, lipidi e DNA.

Un metodo per misurare lo stress ossidativo è l'analisi dei livelli di espressione dell'mRNA cellulare fetale di fattori anti-angiogenici e pro-angiogenici nel sangue materno; si è notato che già nel secondo trimestre c'è un aumento del fattore sFlt-1 rispetto a gravidanze normali e una diminuzione invece del fattore PlGF.

Sono state proposte varie opzioni terapeutiche, tra queste abbiamo la terapia antiossidante, l'utilizzo di L-arginina e quello di pravastatina.

In futuro si cercherà di monitorare al meglio i biomarcatori per lo stress ossidativo e si cercheranno terapie più efficaci, nella speranza di migliorare l'esito delle gravidanze.

# Bibliografia

- ◇ Oxidative stress in placental pathology, Mirthe H. Schoots , Sanne J. Gordijn , Sicco A. Scherjon , Harry van Goor , Jan-Luuk Hillebrands
- ◇ R.D. Pereira, N.E. De Long, R.C. Wang, F.T. Yazdi, A.C. Holloway, S. Raha, Angiogenesis in the placenta: the role of reactive oxygen species signaling, *BioMed Res. Int.* 2015 (2015)
- ◇ J E. Jauniaux, A.L. Watson, J. Hempstock, Y.P. Bao, J.N. Skepper, G.J. Burton, Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure, *Am. J. Pathol.* 157 (2000)
- ◇ T. Cindrova-Davies, The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H<sub>2</sub>S donors, and statins for treatment of preeclampsia, *Front. Pharmacol.* 5 (2014) 119.
- ◇ Cross-Talk between Oxidative Stress and Inflammation in Preeclampsia, Marilene Brandão Tenório, , Raphaela Costa Ferreira, Fabiana Andréa Moura, Nassib Bezerra Bueno, Alane Cabral Menezes de Oliveira, corresponding author and Marília Oliveira Fonseca Goulart
- ◇ K. Kumasawa, M. Ikawa, H. Kidoya, H. Hasuwa, T. Saito-Fujita, Y. Morioka, N. Takakura, T. Kimura, M. Okabe, Pravastatin induces placental growth factor (PGF) and ameliorates preeclampsia in a mouse model, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 108 (2011) 1451e1455.
- ◇ Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia Richard J. Levine, M.D., M.P.H., Sharon E. Maynard, M.D., Cong Qian, M.S., Kee-Hak Lim, M.D., Lucinda J. England, M.D., M.S.P.H., Kai F. Yu, Ph.D., Enrique F. Schisterman, Ph.D., Ravi Thadhani, M.D., M.P.H., Benjamin P. Sachs, M.B., B.S., D.P.H., Franklin H. Epstein, M.D., Baha M. Sibai, M.D., Vikas P. Sukhatme, M.D., Ph.D., et al.
- ◇ Gravidanza e stress ossidativo Giuliana Guido<sup>1</sup> , Roberta Talarico<sup>2</sup> , Maria Elena Donadio<sup>3</sup> , Santina Castellino<sup>4</sup> , Rosanna Coppo<sup>3</sup> , Alessandro Amore
- ◇ SITOGRAFIA IMMAGINI
- ◇ <https://magazine.x115.it/x115/stress-ossidativo-invecchiamento/>
- ◇ <https://www.pazienti.it/contenuti/anatomia/placenta>