

GENOTIPOS COMBINADOS -509CT/869TC DEL GEN *TGFBI* ASOCIADOS CON PREECLAMPSIA

José Manuel SALAS PACHECO¹, Fernando VÁZQUEZ ALANÍZ², Sergio ESTRADA MARTÍNEZ³,
Angélica María LECHUGA QUIÑONES³ y Marisela AGUILAR DURÁN^{1*}

¹Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Investigación Científica, Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Universidad esq. Fany Anitúa s/n, Col. Centro, CP 34000; Durango, Durango. México

²Hospital General 450, Servicios de Salud de Durango. Blvd. José María Patoni # 403, Col. El Ciprés, CP 34206, Durango, Durango. México

³Instituto de Investigación Científica, Universidad Juárez del Estado de Durango. Av. Universidad Esq. Fany Anitúa s/n, Col. Centro, CP 34000; Durango, Durango. México

*Autor de correspondencia: aguillarduran_marisela@hotmail.com

(Recibido diciembre 2013; aceptado septiembre 2014)

Palabras clave: preeclampsia, polimorfismo de un solo nucleótido, *TGFBI*

RESUMEN

La preeclampsia es un desorden multisistémico que forma parte del espectro de enfermedades hipertensivas del embarazo; sus mayores incidencias se presentan en países en vías de desarrollo y es factor de morbi-mortalidad materna y perinatal. El Factor de Crecimiento Transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) es una citosina multifuncional, producida en el embarazo principalmente por células trofoblásticas, implicada en la regulación de su invasión, proliferación y diferenciación. Los niveles plasmáticos de esta citosina se encuentran elevados en embarazos con preeclampsia. Con la finalidad de determinar el riesgo de preeclampsia por los genotipos combinados -509CT/869TC del gen *TGFBI* en mujeres con preeclampsia del Hospital General "A" de la Secretaría de Salud en Durango, Durango, se reclutaron 49 mujeres preeclámpicas y se parearon por edad cronológica y gestacional con 100 controles normoevolutivos. Los polimorfismos fueron genotipificados por PCR en tiempo real. El rango etario de las participantes fue 13 a 24 años y el de edad gestacional fue de 30 a 41.2 semanas. Mientras que el alelo T del polimorfismo -509C/T fue el de menor frecuencia en el grupo de casos (0.479), en el grupo de controles la frecuencia de ambos alelos (C/T) fue la misma (0.5). Para el polimorfismo 869T/C los alelos de menor frecuencia fueron C = 0.48 (casos) y T = 0.45 (controles). Ambos polimorfismos estuvieron en Equilibrio de Hardy-Weinberg. Se encontraron los nueve genotipos combinados posibles; el más frecuente para ambos grupos fue el doble heterocigoto -509CT/869TC, con frecuencia de 0.265 en los casos y 0.25 en controles; para los casos, le sigue el genotipo combinado -509CT/869TT (0.184) y en controles el -509TT/869CC (0.15). Mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad, el genotipo combinado -509CT/869TC se asoció significativamente con riesgo incrementado de preeclampsia (OR 1.334, IC 95 % 1.024-1.765). El genotipo combinado -509CC/869CC mostró una fuerte tendencia de asociación, pero no significativa (OR 2.202, IC 95 % 0.983-4.937). El presente estudio es el primero que analiza la asociación de los genotipos combinados de los SNPs -509C/T y 869T/C del gen *TGFBI* con la preeclampsia.

Key words: preeclampsia, single nucleotide polymorphism, *TGFBI*

ABSTRACT

Preeclampsia is a multisystemic disorder, is part of the spectrum Hypertensive Diseases of Pregnancy; their highest incidences occur in developing countries and is factor of maternal and perinatal morbi- mortality. Transforming Growth Factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) is a multifunctional cytokine produced during pregnancy mainly by trophoblast cells involved in the regulation of its invasion, proliferation and differentiation. The TGF- $\beta 1$ plasma levels were reported to be increased in preeclampsia. In this study we aimed to investigate the risk of preeclampsia by the combined genotypes -509CT/869TC of the *TGFBI* gene in preeclamptic pregnancies of the General Hospital "A" Ministry of Health in Durango, México; we recruited 49 preeclamptic women (cases) and were matched for chronological and gestational age with 100 normoevolutive pregnant women (controls). The polymorphisms were genotyped by real-time PCR. The age of participants was 13 to 24 years, gestational age was 30 to 41.2 weeks. Whereas the T allele of the polymorphism -509C/T was less frequent (0.479) in the group of cases, in control group the frequency of both alleles (C/T) was the same (0.5). For the polymorphism 869T/C, the lower frequency alleles were C = 0.48 in cases and T = 0.45 in controls. Both polymorphisms were in Hardy-Weinberg Balancing. We found nine combined genotypes, the most frequent for both groups was double heterozygous -509CT/869TC with frequency of 0.265 in cases and 0.25 in controls, followed in cases by the combined genotype -509CT/869TT (0.184) and in controls -509TT/869CC (0.15). Using a logistic regression model adjusted for age, -509CT/869TC combined genotype was significantly associated with increased risk of preeclampsia (OR 1.334, 95 % CI 1.024-1.765). The combined genotype -509CC/869CC showed a strong trend of association, but not significant (OR 2.202, 95 % CI 0.983-4.937). Our study is the first that analyze the association of combined genotypes of -509C/T and 869T/C polymorphisms of *TGFBI* gene with preeclampsia.

INTRODUCCIÓN

La preeclampsia (PEE) es un desorden hipertensivo multisistémico único en humanos que afecta del 8 al 10 % de los embarazos, con incidencias mayores en países en vías de desarrollo (Duley 2009); es una importante causa de morbi-mortalidad fetal (Alhozali *et al.* 2012) y la primer causa de muerte materna en México (SESA 2010). La PEE se define como la aparición *de novo* de hipertensión (definida como aumento de la presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o de la presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg, en al menos dos ocasiones con > 4 horas de diferencia) y proteinuria (≥ 300 mg/dL en muestra de 24 horas y/o $\geq 1+$ en reactiva de orina de muestra al azar) (Savaj y Vaziri 2012). Las manifestaciones clínicas de este desorden aparecen después de la semana 20 gestacional, durante el alumbramiento o el postparto (SESA 2007). A la fecha se desconoce su causa desencadenante. Sin embargo, se han identificado diversos factores hereditarios y adquiridos (familiares, ambientales, inmunológicos e individuales) que

parecen interactuar de diversas maneras para que la PEE aparezca (Vázquez y Rico 2011). El común denominador de este trastorno es la isquemia útero-placentaria a partir de una incompleta sustitución de la capa muscular de la pared de las arteriolas espirales (ramas terminales de las arterias uterinas) por parte de las células trofoblásticas en las semanas 12 a 14 y 16 a 18 de la gestación; esto ocasiona la persistencia de vasos sanguíneos de alta resistencia que aportan un flujo placentario reducido y turbulento que se traduce en hipoperfusión e isquemia de los espacios sinusoidales (Pridjian y Puschett 2002). Las células que componen estos lechos placentarios sufren hipoxia, apoptosis y liberación secundaria de varias sustancias que se vierten al torrente circulatorio materno, en donde ejercen su efecto citotóxico directo sobre las células del endotelio arteriolar y capilar, además de condicionar: vasoconstricción, fuga capilar, coagulación intravascular localizada y lesión o insuficiencia multiorgánica (Pridjian y Puschett 2002).

El factor de crecimiento transformante $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) es una citosina multifuncional expresada en una amplia

variedad de células; particularmente durante el embarazo, TGF- β 1, tiene el potencial de regular el balance de la proliferación y diferenciación entre el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto invasor, evento del cual depende el desarrollo normal del embarazo (Stanczuk *et al.* 2007). Se han reportado niveles elevados de esa citosina en embarazos con PEE (Djurovic *et al.* 1997, Enquobahrie *et al.* 2005), que probablemente están asociados con una placentación defectuosa y desencadenan su aparición (Staun-Ram y Shalev 2005). Sin embargo, estos hallazgos siguen siendo controvertidos (Lyall *et al.* 2001, Hennessy *et al.* 2002, Szarka *et al.* 2010). En humanos, el gen *TGFB1* codifica para esta citosina y tiene su locus en 19q13.1-2. Se han descrito polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en este gen, tanto en la región promotora como en la región codificante. El SNP -509C/T altera la secuencia consenso del factor de transcripción Ying Yang 1 (YY1), aumentando la unión y función del promotor YY1; este cambio se ha asociado con altos niveles de proteína circulante (Celedon *et al.* 2004, Silverman *et al.* 2004). Por otro lado, el SNP 869T/C que se localiza en el codón 10 dentro del péptido señal, provoca un cambio aminoacídico de una leucina por una prolina interrumpiendo el dominio alfa-hélice del péptido. Este cambio afecta la eficiencia de exportación, estabilidad y activación de TGF- β 1 (Stanczuk *et al.* 2007, Kim *et al.* 2010). El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de los genotipos combinados de los SNP -509C/T y 869T/C del gen *TGFB1* con PEE, en una población de Durango, México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio. Se reclutaron 49 casos con PEE y 100 testigos normotensas del servicio de gineco-obstetricia del Hospital General "A" de la Secretaría de Salud de Durango, Durango bajo un diseño de casos y controles. Los testigos de embarazos normoevolutivos cuyas cifras de tensión arterial fueron normales, sin datos de proteinuria durante el embarazo, parto y puerperio, sin complicaciones médicas u obstétricas previas, fueron pareados por edad cronológica y gestacional. Los criterios de exclusión de ambos grupos fueron anomalías congénitas mayores y la preexistencia de condiciones médicas como diabetes, hipertensión crónica, enfermedad autoinmune o renal. El Comité de Ética del Hospital General "A" aprobó el uso de la información clínica y reclutamiento de pacientes con propósitos de investigación; se obtuvo carta de consentimiento informado de todas las participantes.

Genotipificación. Se obtuvieron muestras de sangre periférica en tubos vacutainer (Becton Dickinson, NJ, EUA) y se extrajo DNA genómico empleando el kit QIAamp DNA Blood extraction kit (Qiagen, Hilden, Alemania) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. Los polimorfismos -509C/T (rs1800469) y 869T/C (rs1800470) del gen *TGFB1* fueron genotipificados por PCR en tiempo real en el equipo StepOne con sondas Taq-Man[®] (Applied Biosystems, Carlsbad, CA, EUA). Las condiciones de amplificación fueron: desnaturalización inicial a 95 °C por 10 minutos, seguida de 42 ciclos de desnaturalización a 92 °C por 15 segundos y 60 °C por 90 segundos (42 ciclos) y un ciclo adicional de 60 °C por 30 segundos. Como control de calidad, el 10 % de las muestras elegidas al azar se repitieron, mostrando un 100 % de concordancia.

Análisis Estadístico. En el caso de variables numéricas los datos fueron expresados como medias (Promedio \pm DS), las variables categóricas como frecuencias (%). Las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos estudiados se determinaron por conteo directo. Se evaluó la desviación del Equilibrio de Hardy-Weinberg de las frecuencias genotípicas de cada polimorfismo utilizando la prueba HW con 1 grado de libertad. Los datos clínicos de los grupos se compararon con la prueba *t* de Student en el caso de variables numéricas y χ^2 de Pearson para variables categóricas (en caso de distribución no paramétrica se utilizó la prueba exacta de Fisher). La comparación de las frecuencias alélicas y genotípicas entre los grupos se realizó con la prueba χ^2 de Pearson. Se estimó la razón de momios (OR) y el intervalo de confianza al 95 % para evaluar el riesgo de preeclampsia por los genotipos combinados -509CT/869TC del gen *TGFB1*; el riesgo se ajustó por la covariable edad, mediante un análisis de regresión logística. En todos los análisis estadísticos se consideró un valor $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el paquete SPSS v15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

La media de edad fue de 19.48 ± 2.3 y 19.22 ± 2.5 años (rango 13 a 24) para casos y controles respectivamente. No se encontraron diferencias entre los grupos con respecto a las variables edad, semanas de gestación y relación primiparidad/multiparidad (**Cuadro I**). Las variables que mostraron diferencia entre los grupos fueron antecedente familiar de preeclampsia, presión arterial media (mmHg) y escolaridad ($p < 0.05$).

CUADRO I. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA (PEE) Y CONTROLES NORMOEVOLUTIVOS (NE)

Característica clínica	PEE (n = 49)	NE (n = 100)	p
Edad (años) ^a	19.48(2.36)	19.22(2.56)	0.537 ^b
Semanas de gestación ^a	36.5 (3.7)	35.9 (5.0)	0.736 ^b
Antecedente de PEE (%)	51	6	0.0001 ^c
Relación primiparidad/multiparidad	37/12	60/40	0.073 ^c
Presión arterial media (mm Hg) ^a	132.89 (11.65)	77.9 (8.79)	0.001 ^b
Proteinuria (tira reactiva)	2.5 (0.5)	--	--
Escolaridad (años) ^a	10.8 (2.0)	9.38 (1.89)	0.001 ^b

Promedio ± desviación estándar
 Prueba *t* para muestras independientes
 Prueba χ^2 de Pearson

El **cuadro II** muestra las distribuciones de las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos -509C/T y 869T/C del gen *TGFBI* en controles normoevolutivos y pacientes con preeclampsia. Las frecuencias genotípicas del polimorfismo -509C/T en los grupos de controles y de pacientes con preeclampsia no muestran desviación del equilibrio

CUADRO II. FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DE LOS POLIMORFISMOS -509C/T y 869T/C DEL GEN *TGFBI* EN PACIENTES CON PREECLAMPSIA (PEE) Y CONTROLES NORMOEVOLUTIVOS (NE)

Polimorfismos de <i>TGFBI</i>					
-509 C/T	PEE		NE		p*
	n (%)		n (%)		
Alelo	n = 49		n = 100		
C	51	(52)	100	(50)	.11
T	47	(48)	100	(50)	
Genotipo					
CC	13	(26.5)	25	(25)	.126
CT	25	(51)	50	(50)	
TT	11	(22.5)	25	(25)	
+869 T/C					
Alelo					
T	51	(52)	90	(45)	.253
C	47	(48)	110	(55)	
Genotipo					
TT	14	(28.6)	25	(25)	.430
TC	23	(46.9)	40	(40)	
CC	12	(24.5)	35	(35)	

* Prueba χ^2 de Pearson

Hardy-Weinberg (HWE) ($p = 0.62$ y $p = 1.0$ respectivamente). Los genotipos -509TT, -509CT y -509CC no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre controles y casos. En ambos grupos los heterocigotos tuvieron la mayor frecuencia (51 % en casos y 50 % en controles). En la posición 869 no se encontraron diferencias entre los grupos en las frecuencias alélicas y genotípicas ($p > 0.05$). Las frecuencias genotípicas del polimorfismo 869T/C en los grupos de controles y de pacientes con PEE no muestran desviación del HWE ($p = 0.68$ y $p = 0.77$ respectivamente). Como se muestra en el **cuadro III**, se encontraron los nueve genotipos combinados posibles; en ambos grupos el doble heterocigoto -509CT/869TC tuvo la mayor frecuencia (26.5 % en casos y 25 % en controles). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias por genotipos combinados de los polimorfismos -509C/T y 869T/C del gen *TGFBI* de pacientes con PEE y controles normoevolutivos ($p > 0.05$). Los genotipos combinados de los polimorfismos -509C/T y 869T/C del gen *TGFBI* no se asociaron con el riesgo de PEE. Sin embargo, después de ajustar por la covariable edad, mediante un modelo de regresión logística, el genotipo combinado -509CT/869TC se asoció significativamente con el riesgo de preeclampsia (OR ajustada 1.344, IC 95 % 1.024-1.765), comparada con las mujeres con genotipo combinado doble homocigotos silvestres -509CC/869TT (**Cuadro IV**). Las mujeres con genotipo combinado -509CC/869CC mostraron una fuerte tendencia de asociación no significativa de riesgo de preeclampsia (OR ajustada 2.202 IC 95 % 0.983-4.937).

CUADRO III. FRECUENCIAS DE LOS GENOTIPOS COMBINADOS DE LOS POLIMORFISMOS -509C/T y 869T/C DEL GEN *TGFBI* DE PACIENTES CON PREECLAMPSIA (PEE) Y CONTROLES NORMOEVOLUTIVOS (NE)

Genotipo combinado	PEE		NE		p*
	n (%)		n (%)		
-509CC/869TT	2	(4.1)	9	(9)	.234
-509CT/869TT	9	(18.4)	13	(13)	.263
-509TT/869TT	3	(6.1)	3	(3)	.308
-509CC/869TC	6	(12.2)	8	(8)	.290
-509CT/869TC	13	(26.5)	25	(25)	.495
-509TT/869TC	3	(6.1)	7	(7)	.572
-509CC/869CC	5	(10.2)	8	(8)	.433
-509CT/869CC	4	(8.2)	12	(12)	.243
-509TT/869CC	4	(8.2)	15	(15)	.182

*Prueba exacta de Fisher

CUADRO IV. ESTIMACIÓN DE RIESGO DE PREECLAMPSIA POR LOS GENOTIPOS COMBINADOS DE LOS POLIMORFISMOS -509C/T Y 869T/C DEL GEN *TGFBI*

Genotipo combinado	OR Cruda	IC 95 %	OR Ajustada	IC 95 %
-509CC/869TT	1.0	NA	1.0	NA
-509CT/869TT	1.505	.594 – 3.81	1.192	.832 – 1.707
-509TT/869TT	2.1087	.409 – 10.85	1.574	.613 – 4.043
-509CC/869TC	1.6047	.524 – 4.91	1.267	.731 – 2.196
-509CT/869TC	1.083	.497 – 2.361	1.344	1.024 – 1.765
-509TT/869TC	0.866	.214 – 3.506	1.254	.724 – 2.171
-509CC/869CC	1.306	.404 – 4.22	2.202	.983 – 4.937
-509CT/869CC	0.651	.1987– 2.136	1.138	.745 – 1.739
-509TT/869CC	0.503	.157 – 1.607	1.271	.768 – 2.104

DISCUSIÓN

A pesar de la gran cantidad de investigación sobre la preeclampsia, hoy en día esta enfermedad permanece como uno de los grandes misterios de la ciencia médica (Cudihy y Lee 2009). La ausencia de un modelo explicativo universalmente aceptado sobre la génesis de la preeclampsia se debe a varias razones, entre ellas, es importante mencionar la complejidad de la enfermedad, distribución universal con factores de riesgo variables en diferentes grupos étnicos y la diversidad de indicadores de riesgo documentados que cambian dependiendo si el enfoque investigativo es epidemiológico, clínico o básico (Salvador *et al.* 2012). Algunos investigadores han reportado concentraciones maternas incrementadas de TGF- β 1 en embarazos con preeclampsia, lo que sugiere que la síntesis y liberación de esta citosina puede estar desregulada en este tipo de complicaciones del embarazo (Redman *et al.* 1999, Benian *et al.* 2002). El nivel circulante de TGF- β 1 se encuentra bajo control genético y se han reportado algunos polimorfismos que afectan la expresión de esta proteína (Crivello *et al.* 2006, Park *et al.* 2006, Peng *et al.* 2011). La sustitución C por T en el polimorfismo -509C/T altera el sitio de unión -CCATCTC/TG-, al factor de transcripción YY1 y se ha asociado con concentraciones elevadas de TGF- β 1 en plasma. Se ha hipotetizado que el alelo T aumenta la afinidad por el factor de transcripción YY1 de la región promotora y es responsable por el aumento en las tasas de transcripción de TGF- β 1 (Silverman *et al.* 2004). En un estudio con gemelos, Grainger *et al.* (1999) estimaron que el polimorfismo -509C/T explica ~8 % de la variación de los niveles plasmáticos de TGF- β 1. La sustitución T por C en la posición 869 conduce al cambio aminoacídico de una leucina por una prolina del péptido señal que resulta en un incremento en la secreción de TGF- β 1 *in vitro*

(Dunning *et al.* 2003) y niveles circulantes elevados de esta citosina (Yamada *et al.* 2001).

Resultados previos de nuestro grupo de trabajo sugieren que no hay riesgo de preeclampsia por los haplotipos de los polimorfismos -800G/A, -509C/T y 869T/C del gen *TGFBI* (Aguilar-Durán *et al.* 2014). Sin embargo, Berndt *et al.* (2007) han reportado que los polimorfismos -509C/T y 869T/C del gen *TGFBI* se encuentran en desequilibrio de ligamiento estrecho ($D' = 0.99$) y fuertemente correlacionados ($r^2 = 0.71$) entre sí, esta fuerte correlación entre ambos polimorfismos hace imposible determinar de manera concluyente cual variante predispone inicialmente la susceptibilidad de riesgo genético. A la fecha no existen reportes en la literatura que evalúen la asociación de los genotipos combinados de los polimorfismos -509C/T y 869T/C del gen *TGFBI* con la preeclampsia. En este estudio encontramos que el genotipo combinado -509CT/869TC se asoció significativamente con el riesgo de preeclampsia; debido a que estos polimorfismos se han asociado con niveles séricos elevados de esta citosina (Yamada *et al.* 2001, Berndt *et al.* 2007), podríamos esperar una inhibición de la proliferación y diferenciación trofoblástica, evento crucial en la génesis de la preeclampsia.

Li *et al.* (2007) estudiaron los polimorfismos -509C/T y 869T/C en niños mexicanos con asma y atopia, nuestros datos coinciden con las frecuencias reportadas (frecuencia del alelo menor C = 0.497 y T = 0.461 para las posiciones -509C/T y 869T/C, respectivamente). Peng *et al.* (2011) reportaron en pacientes chinos que el alelo -509T y su genotipo homocigoto son factores de riesgo crítico de susceptibilidad genética de infarto cerebral.

Nuestros resultados concuerdan con los reportados por Feizollahzadeh *et al.* (2012), quienes reportan que no hay diferencias estadísticamente significativas

en las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo -509C/T entre mujeres con PEE y con embarazo normoevolutivo en población Irani ($p > 0.05$).

Con respecto al polimorfismo 869T/C, se han realizado diversos estudios en pacientes con preeclampsia, sin embargo, los resultados respecto a su asociación siguen siendo contradictorios. Kim *et al.* (2010) reportaron que las pacientes coreanas con genotipos T/C, C/C y genotipo combinado TC/CC se asocian significativamente con riesgo de preeclampsia comparadas con mujeres con genotipo 869TT, además de que las mujeres con preeclampsia, portadoras del alelo 869C, tienen mayor riesgo de embarazo complicado con restricción del crecimiento intrauterino. En población de Zimbawe, Stanczuk *et al.* (2007), reportan que las portadoras del alelo T de este polimorfismo impacta en la severidad de la preeclampsia/eclampsia. Sin embargo, de Lima *et al.* (2009), no encuentran diferencias entre las frecuencias alélicas o genotípicas del polimorfismo 869T/C en pacientes brasileñas con preeclampsia y testigos. Nuestros resultados en población mexicana coinciden con los reportados por de Lima *et al.* (2009). Las razones para las discrepancias entre los hallazgos de los investigadores no son claras. Sin embargo, es importante comentar que las diferencias étnicas, los factores de susceptibilidad genética y agentes ambientales individuales, pueden influir la aparición de la preeclampsia, por lo que resulta altamente conveniente replicar estudios de este tipo con mayores tamaños de muestra.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias alélicas, genotípicas o por genotipos combinados de los polimorfismos -509C/T y 869T/C del gen *TGFB1* en pacientes con preeclampsia y testigos normoevolutivos; el genotipo combinado doble heterocigoto -509CT/869TC se asoció significativamente con el riesgo de preeclampsia.

REFERENCIAS

- Aguilar-Duran M., Salvador-Moysén J., Galaviz-Hernandez C., Vázquez-Alaniz F., Sandoval Carrillo A.A., Velázquez-Hernández N. y Salas Pacheco J.M. (2014). Haplotype analysis of TGF- β 1 gene in a preeclamptic population of northern Mexico. *Preg Hyper: Int. J. Women's Card. Health.* 4, 14-18.
- Alhozali H., Kingdon J. y Hladunewich M.A. (2012). Early diagnosis of preeclampsia. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* 1, 190-197.
- Benian A., Madazli R., Aksu F., Uzun H. y Aydin S. (2002). Plasma and placental levels of interleukin-10, transforming growth factor- β 1, and epithelial-cadherin in preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 100, 327-331.
- Berndt S.I., Huang W.Y., Chatterjee N., Yeager M., Welch R., Chanock S.J., Weissfeld J.L., Schoen R.E. and Hayes RB. (2007). Transforming growth factor beta 1 (TGFB1) gene polymorphisms and risk of advanced colorectal adenoma. *Carcinogenesis.* 28, 1965-1970.
- Celedon J.C., Lange C., Raby B.A., Litonjua A.A., Palmer L.J., DeMeo D.L., Reilly J.J., Kwiatkowski D.J., Chapman D.A., Laird N., Sylvia J.S., Hernandez M., Speizer F.E., Weiss S.T. y Silverman E.K. (2004). The transforming growth factor- β 1 (TGFB1) gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Hum. Mol. Gen.* 13, 1649-1656.
- Cudihy D. y Lee R.V. (2009). The pathophysiology of pre-eclampsia: Current clinical concepts. *J. Obstet. Gynaecol.* 29, 576-582.
- Crivello A., Giacalone A., Vaglica M., Scola L., Forte G.I., Macaluso M.C., Raimondi C., Di Noto L., Bongiovanni A., Accardo A., Candore G., Palmeri L., Verna R., Caruso C., Lio D. y Palmeri S. (2006). Regulatory cytokine gene polymorphisms and risk of colorectal carcinoma. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1089, 98-103.
- de Lima T.H., Sass N., Mattar R., Moron A.F., Torloni M.R., Franchim C.S. y Daher S. (2009). Cytokine gene polymorphisms in preeclampsia and eclampsia. *Hypertens. Res.* 32, 565-569.
- Djurovic S., Schjetlein R., Wisløff F., Haugen G., Husby H. y Berg K. (1997). Plasma concentrations of Lp(a) lipoprotein and TGF- β 1 are altered in preeclampsia. *Clin. Genet.* 52, 371-376.
- Duley L. (2009). The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol.* 33, 130-137.
- Dunning A.M., Ellis P.D., McBride S., Kirschenlohr H.L., Healey C.S., Kemp P.R., Luben R.N., Chang-Claude J., Mannermaa A., Kataja V., Pharoah P.D., Easton D.F., Ponder B.A. y Metcalfe J.C. (2003). A transforming growth factor beta1 signal peptide variant increases secretion *in vitro* and is associated with increased incidence of invasive breast cancer. *Cancer Res.* 63, 2610-2615.
- Enquobahrie D.A., Williams M.A., Qiu C., Woelk G.B. y Mahomed K. (2005). Maternal plasma transforming growth factor- β 1 concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *J. Matern.-Fetal Neo. M.* 17, 343-348.
- Feizollahzadeh S., Taheripanah R., Khani M., Farokhi B. y Amani D. (2012). Promoter region polymorphisms in

- the transforming growth factor beta-1 (TGFbeta1) gene and serum TGF beta1 concentration in preeclamptic and control Iranian women. *J. Reprod. Immunol.* 94, 216-221.
- Grainger D.J., Heathcote K., Chiano M., Snieder H., Kemp P.R., Metcalfe J.C., Carter N.D. y Spector T.D. (1999). Genetic control of the circulating concentration of transforming growth factor type beta1. *Hum. Mol. Gen.* 8, 93-97.
- Hennessy A.M., Orange S., Willis N., Painter D.M., Child A. y Horvath J.S. (2002). Transforming growth factor- β 1 does not relate to hypertension in pre-eclampsia. *Clin. Exp. Pharmacol.* P. 29, 968-971.
- Kim S.Y., Lim J.H., Park S.Y., Yang J.H., Kim M.Y., Kim M.H. y Ryu M.H. (2010). Transforming growth factor-beta1 gene polymorphisms in Korean patients with pre-eclampsia. *Am. J. Reprod. Immunol.* 63, 291-298.
- Li H., Romieu I., Wu H., Sienna M.J.J., Ramírez A.M., del Rio N.B.E., de Lara S. I.C., Kistner E.O., Gjessing H.K. y London S.J. (2007). Genetic polymorphisms in transforming growth factor beta-1 (TGF β 1) and childhood asthma and atopy. *Hum. Genet.* 121, 529-538.
- Lyall F., Simpson H., Bulmer J., Barber A. y Robson S. (2001). Transforming growth factor- β expression in human placenta and placental bed in third trimester normal pregnancy, preeclampsia, and fetal growth restriction. *Am. J. Pathol.* 159, 1827-1838.
- Park K.H., Lo Han S.G., Whang Y.M., Lee H.J., Yoo Y.D., Shin S.W. y Kim Y.H. (2006). Single nucleotide polymorphisms of the TGF β 1 gene and lung cancer risk in a Korean population. *Cancer Genet. Cytogen.* 169, 39-44.
- Peng Z., Zhan L., Chen S. y Xu E. (2011). Association of transforming growth factor- β 1 gene C-509T and T869C polymorphisms with atherosclerotic cerebral infarction in the Chinese: a case-control study. *Lipids Health Dis.* 10, 100.
- Pridjian G. y Puschett J.B. (2002). Preeclampsia. Part 1: Clinical and pathophysiologic considerations. *Obstet. Gynecol. Surv.* 57, 598-618.
- Redman C.W., Sacks G.P. y Sargent I.L. (1999). Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 180, 499-506.
- Salvador M.J., Martínez L.Y., Ramírez A.J., Aguilar D.M. y Terrones G.A. (2012). Genesis of preeclampsia: An epidemiological approach. *ISRN Obstetrics and Gynecology* 2012, 916914 6p.
- Savaj S. y Vaziri N.D. (2012). An overview of recent advances in pathogenesis and diagnosis of preeclampsia. *IJKD.* 6, 334-338.
- Silverman E.S., Palmer L.J., Subramaniam V., Hallock A., Mathew S., Vallone J., Faffe D.S., Shikanai T., Raby B.A., Weiss S.T. y Shore S.A. (2004). Transforming growth factor- β 1 promoter polymorphism C-509T is associated with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 169, 214-219.
- SESA (2007). Prevención, diagnóstico y manejo de la preeclampsia/eclampsia. Secretaría de Salud. Lineamiento técnico. México, D.F. 60 pp.
- SESA (2010). Búsqueda intencionada de muertes maternas en México. Informe 2008. Dirección General de Información en Salud. Secretaría de Salud México. También disponible electrónicamente en: <http://www.cemese.salud.gob.mx/index.html>, en <http://www.dgis.salud.gob.mx> y en <http://www.sinais.salud.gob.mx> consultada 11/11/2013.
- Stanczuk G.A., Mccoy M.J., Hutchinson I.V. y Sibanda E.N. (2007). The genetic predisposition to produce high levels of TGF- β 1 impacts on the severity of eclampsia/pre-eclampsia. *Acta Obstet. Gyn.* 86, 903-908.
- Staun-Ram E. y Shalev E. (2005). Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod. Biol. Endocrin.* 3, 56 12p.
- Szarka A., Rigó J., Lázár L., Bekő G. y Molvarec A. (2010). Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array. *BMC Immunol.* 11, 59.
- Vázquez R.J. y Rico T.E.I. (2011). Papel del ácido úrico en la preeclampsia-eclampsia. *Ginecol. Obstet. Mex.* 79, 292-297.
- Yamada Y., Miyauchi A., Takagi Y., Tanaka M., Mizuno M. y Harada A. (2001). Association of the C-509 > T polymorphism, alone or in combination with the T869 > C polymorphism, of the transforming growth factor-beta1 gene with bone mineral density and genetic susceptibility to osteoporosis in Japanese women. *J. Mol. Med.* 79, 149-156.