Posible rol de las acuaporinas placentarias en la fisiopatología de la preeclampsia

Possible role of placental aquaporins in the pathophysiology of preeclampsia

Natalia Szpilbarg[1], Ana I. Corominas[3], Mauricio Castro-Parodi[1], Alicia E. Damiano[1,2]

[1]Laboratorio de Biología de la Reproducción, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires

[2]Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Chile

[3]Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas

E-mail: adamiano@ffyb.uba.ar

Resumen

La preeclampsia es una de las complicaciones más importantes del embarazo, y pese a ser una entidad frecuente, se desconoce aún su etiología. Actualmente se la considera un síndrome que tiene lugar en dos etapas. En la primera etapa, la reducción de la perfusión placentaria llevaría, en algunas, pero no en todas las mujeres, al desarrollo del síndrome multisistémico materno de la preeclampsia o segunda etapa. Sin embargo, el interrogante aún no resuelto es qué vincula ambas etapas.

Dado que la placenta ocupa un lugar central en este desorden, proponemos que las alteraciones en su función podrían contribuir al desarrollo de este síndrome. Una de las funciones primordiales de la placenta es promover el intercambio de solutos y agua entre la madre y el feto. Se sabe que el transporte transcelular de agua está facilitado por proteínas conocidas como acuaporinas (AQP). Numerosas evidencias muestran que estas proteínas no son meros canales de agua, sino que estarían implicadas en otros roles a nivel celular. Recientemente se informó que las AQP placentarias podrían intervenir en los procesos de apoptosis del trofoblasto. Si bien la apoptosis aumenta con el avance de la gestación, estaría exacerbada en placentas preeclámpticas.

Así, los cambios en la expresión y funcionalidad de las AQP placentarias podrían ser uno de los factores involucrados en el desencadenamiento de las manifestaciones clínicas de este desorden gestacional hipertensivo.

Palabras clave: placenta, sinciciotrofoblasto, acuaporinas, apoptosis, preeclampsia, hipoxia intermitente.

Abstract

Preeclampsia is one of the most important complications of pregnancy, and despite its high incidence, its etiology is still unknown. To date, it is considered a syndrome that occurs in two stages. In the first stage, the reduced placental perfusion, in some, but not in all women, could lead to the maternal multisystemic syndrome of preeclampsia known as second stage. However, what links both stages is not determined yet.

Since the placenta plays a central role in this disorder, we suggest that alterations in its function may contribute to the development of this syndrome. One of the main functions of the placenta is to promote the exchange of solutes and water between the mother and the fetus. It is well-known that transcellular water transport is facilitated by aquaporins (AQPs). Emerging evidence demonstrates that these proteins are more than just water channels. Recently, we reported that placental AQPs may be involved in the apoptosis of the trophoblast. Although, apoptosis has been reported to increase progressively throughout pregnancy, it is exacerbated in preeclamptic placentas.

Thus, changes in the expression and function of AQPs placental may be one of the crucial factors in triggering the clinical manifestations of this gestational hypertensive disorder.

Key words: *placenta, syncitiotrophoblast, aquaporins, apoptosis, preeclampsia, intermittent hypoxia.*

INTRODUCCIÓN

Una gestación exitosa se basa en el desarrollo de una placenta saludable que involucra un efectivo anclaje e invasión del trofoblasto. A principios del primer trimestre (<10 semanas de gestación), la tensión de O_2 placentario es muy baja (~2%, 25,6 mmHg O_2), y este ambiente de bajo O_2 mantiene las células trofoblásticas en un fenotipo inmaduro y proliferativo (1-4). Después de la semana 10 de gestación, con la remodelación de las arterias espiraladas, los valores de presión parcial de O_2 en el espacio intervelloso aumentan, reduciéndose el *pool* de células trofoblásticas en proliferación y aumentando el número de células trofoblásticas invasivas (4) conocidas como trofoblasto extravelloso (EVT). De esta manera, este cambio fenotípico le permite a las células trofoblásticas migrar desde los extremos de las vellosidades placentarias hacia el

tejido materno. En este proceso, el EVT debe secretar metaloproteasas como MMP-2, MMP-9 y MMP-12 que le confieren la capacidad de degradar elastina, colágeno y laminina, y le permiten invadir e integrarse en las paredes de las arterias espiraladas (5). Así, los procesos de migración, proliferación e invasión de las EVT están regulados por una compleja interacción de factores como citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y concentración de O_2. Sin embargo, las alteraciones en estos procesos conducen a situaciones patológicas como la preeclampsia.

La preeclampsia es un trastorno exclusivo de la gestación humana, cuya incidencia es causante de una elevada morbimortalidad materna y fetal (6,7). Se presenta en todas las poblaciones con una incidencia general que varía entre el 5 y el 7%. Según una estimación de la OMS, la preeclampsia es responsable de más de 200.000 muertes maternas por año en el mundo y se asocia con un aumento de 20 veces en la mortalidad perinatal (7). En la Argentina, el 13,2% de la totalidad de embarazos patológicos corresponde a preeclampsia. De acuerdo con las cifras publicadas por el Ministerio de Salud en 2010, la enfermedad hipertensiva, junto con las hemorragias y las infecciones, constituyen las principales causas de morbimortalidad materna (8).

Además, la preeclampsia produce impacto a largo plazo no sólo por la morbilidad neonatal causada por los partos prematuros, sino también por el aumento del riesgo cardiovascular que tienen las madres e hijos que presentan o son producto de gestaciones complicadas con este síndrome (9-12).

A pesar de su importancia en términos de salud pública y de décadas de investigación, los mecanismos patogénicos que involucran su desarrollo y su progresión no están totalmente determinados. Se la define sólo por la presencia de síntomas clínicos; su diagnóstico es poco robusto y su predicción hasta el momento no es posible.

Muchos estudios señalan a la placenta como partícipe necesaria en la patogénesis de la preeclampsia, ya que la enfermedad por lo general se resuelve dentro de 24-48 horas después de su expulsión. Aunque aún no se conoce el rol exacto de la placenta en el desarrollo de este desorden gestacional, se sabe que la placentación defectuosa es una de las características principales de este síndrome (13).

La hipótesis actual sostiene que la preeclampsia es un desorden que puede ser considerado en dos etapas (14-16). En una primera etapa presenta una inadecuada perfusión placentaria resultante de la insuficiente invasión y diferenciación del trofoblasto y en la segunda, se desarrolla el síndrome materno (etapa sintomática) como consecuencia de la liberación de factores generados por la placenta sometida a condiciones de estrés oxidativo.

Sin embargo, en gestaciones que cursan con restricción del crecimiento intrauterino hay evidencias de que la reducida perfusión placentaria que conduce a una placentación defectuosa no es condición necesaria para desencadenar la enfermedad materna (15).

Este hecho lleva a preguntarnos, *¿cuál es la vinculación entre la reducción de la perfusión placentaria y el síndrome materno?*

Se ha propuesto al estrés oxidativo, generado por la hipoxia intermitente, como un componente crucial en la vinculación entre ambas etapas (15) ya que estimularía la liberación de "toxinas", como citoquinas, factores antiangiogénicos, micropartículas, etc., que posiblemente inducirían los efectos sistémicos observados en preeclampsia.

Por otra parte, si aceptamos que la placenta es donde se origina la enfermedad, *¿sería en esta placenta mal perfundida donde deberíamos buscar la evidencia de los cambios patológicos que podrían contribuir al desarrollo de este síndrome?*

ACUAPORINAS PLACENTARIAS

Una de las funciones primordiales de la placenta es promover el transporte selectivo de nutrientes entre la madre y el feto. Esta función depende exclusivamente de la exitosa formación y expansión del sinciciotrofoblasto, que controla los movimientos transcelulares de agua y solutos, mantiene la homeostasis y asegura el normal crecimiento fetal.

En lo que se refiere al flujo de agua, los requerimientos fetales aumentan con el avance de la gestación (17,18). En la mayoría de los tejidos el transporte transcelular de agua está mediado por las AQP (19,20). Estas proteínas aumentan entre 5 a 50 veces la permeabilidad al agua. En mamíferos se han identificado 13 isoformas de AQP que se encuentran distribuidas en una gran variedad de órganos y tejidos (21).

Según su estructura y función se las clasifica en 3 subgrupos:

1. **AQP clásicas:** comprenden las AQP0, 1, 2, 4, 5, 6, y 8. Presentan selectividad solo al agua. Dada su estructura molecular se incluyen en este subgrupo la AQP6, que además de agua, es permeable a aniones, y la AQP8 que permite también el pasaje de urea (22,23).
2. **Acuagliceroporinas:** pertenecen a este subgrupo las AQP3, 7, 9 y 10. Son permeables al agua, urea y glicerol. La AQP9 facilita además el flujo de solutos neutros como monocarboxilatos, purinas y pirimidinas (24,25).
3. **Superacuaporinas:** aquí se incluyen las AQP11 y 12. Estas proteínas se localizan en el citoplasma y posiblemente estarían involucradas en la regulación

del transporte intracelular de agua, en la regulación del volumen de organelas y en la homeostasis intravesicular (26).

En 2001, fuimos los primeros en identificar la expresión de AQP en sinciciotrofoblasto humano (27). Desde entonces, 5 AQP [AQP1, 3, 4, 8 y 9] se encontraron en placenta humana. Sin embargo, su función es aún desconocida (28).

Informamos la presencia de AQP3 y AQP9 en la membrana apical del sinciciotrofoblasto y postulamos que estas proteínas podrían participar no solo en el transporte de agua entre la madre y el feto, sino también en el movimiento rápido de solutos a través de las membranas celulares, con mínima perturbación osmótica (27). Utilizando un modelo in vitro de cultivo de explantos, demostramos que en placenta humana normal la incorporación de agua, urea y manitol estaba mediada por estas acuagliceroporinas (29).

Posteriormente, en experimentos realizados en placentas preeclámpticas, observamos que la expresión molecular de AQP9 aumentó y se localizó no solo en la membrana apical, sino también en la membrana basal y en el citoplasma del sinciciotrofoblasto (29). Contrariamente a lo esperado, la incorporación de agua disminuyó significativamente y no fue sensible a $HgCl_2$, un inhibidor no selectivo de las AQP. Es decir, que a pesar del aumento de la expresión molecular de AQP9, el transporte de agua en placentas preeclámpticas no estaría facilitado por las AQP. Este resultado, sumado a que no existen evidencias que asocien a la preeclampsia con alteraciones en el flujo de agua entre la madre y el feto, nos llevó a plantearnos *¿cuál es el rol de las AQP en la preeclampsia?*

ACUAPORINAS Y PREECLAMPSIA

Muchos autores han informado que las AQP no sólo están involucradas en procesos fisiológicos, sino también en múltiples y diversas disfunciones clínicas (30).

Si bien se ha llamado a la preeclampsia como el desorden de las múltiples teorías ya que ninguna de ellas ha logrado explicar en su totalidad su etiología, muchos autores coinciden en que la perfusión intermitente de la placenta, secundaria a la deficiente invasión del trofoblasto, produciría un daño de tipo isquemia/reperfusión sobre el sinciciotrofoblasto. Esta idea conduce al concepto de que las fluctuaciones en la concentración de O_2 podrían desencadenar las alteraciones observadas en estas placentas. La lesión producida por isquemia/reperfusión es causada principalmente por la generación de especies reactivas del oxígeno (ROS) y del nitrógeno (RNS), que causarían un daño indiscriminado sobre los lípidos, las proteínas y el ADN (31,32). En el caso de la placenta, estos daños conducirían a una función placentaria alterada por la modificación covalente de la estructura y función de las proteínas, como así también a un aumento en la velocidad de apoptosis del sinciciotrofoblasto, que desencadenaría el cuadro clínico (33).

Recientemente demostramos que la hipoxia/reoxigenación modularía positivamente la expresión de AQP9 (34). Sin embargo, al igual que lo que ocurre en placentas preeclámpticas cuando estudiamos el transporte de agua en estas condiciones experimentales, nuestros resultados mostraron que la AQP9 no era funcional. No obstante, observamos ante otros estímulos como un aumento de la hormona hCG, o del AMPc, que el aumento de la expresión de AQP9 se correlaciona con un aumento en el transporte de agua (35).

Numerosas evidencias involucran a las AQP en los procesos de apoptosis o muerte celular programada, específicamente en la reducción del volumen celular (36-38). Sin embargo, los mecanismos que desencadenan estos cambios en el volumen celular permanecen sin esclarecerse. La salida del agua del interior de la célula durante la apoptosis es similar a lo que ocurre en las células sometidas a estrés hipertónico. Durante el estrés hipertónico las células rápidamente se contraen y al mismo tiempo comienzan los mecanismos de recuperación del volumen intracelular, con la salida de iones K^+. Sin embargo, las células apoptóticas son incapaces de activar estos mecanismos. Si bien las causas no se conocen, se cree que las AQP de membrana estarían inactivas cerrando así el paso para la entrada de agua y la siguiente recuperación del volumen intracelular.

En embarazos normales, la muerte celular programada es un proceso fisiológico que aumenta progresivamente a medida que avanza la gestación. Se ha propuesto que este proceso jugaría un papel esencial en la diferenciación, la sincialización y la degeneración del trofoblasto velloso (39,40). Por otra parte, en preeclampsia, algunos autores han observado un incremento exacerbado de la apoptosis del trofoblasto (41,42). Aunque aún se desconocen las causas exactas de este aumento, se sugiere que la hipoxia intermitente podría ser la responsable de estos eventos (43,44).

Ante estas evidencias, nos preguntamos: *¿Podrían las AQP placentarias participar en los procesos de apoptosis del trofoblasto? ¿La desregulación de estas proteínas podría ser una de las causas del aumento de la apoptosis observado en placentas preeclámpticas?*

En la búsqueda de resolver estos interrogantes, evaluamos el papel de las AQP placentarias en los procesos de apoptosis. Nuestros hallazgos en explantos de placentas normales a término expuestos a diferentes tensiones de O_2, mostraron que tanto la hipoxia como la hipoxia/reoxigenación aumentaron todos los índices apoptóticos. Sin embargo, luego del bloqueo general de

las AQP, el número de núcleos apoptóticos se redujo significativamente, la expresión de la proteína proapoptótica Bax disminuyó, se inhibió la degradación del ADN, y disminuyó significativamente la actividad de caspasa-3 (45,46).

Los experimentos funcionales mostraron que luego de la inducción de la apoptosis, las AQP estaban inactivas, al igual que lo que observamos previamente en placentas preeclámpticas (29,34). La inactivación de las AQP después de la reducción del volumen celular sería crucial y necesaria para mantener la baja concentración de K^+, que conducirá finalmente a la activación de las enzimas apoptóticas como las caspasas y nucleasas (38).

Estos resultados nos sugieren que las AQP podrían participar en la muerte celular programada, ya que su bloqueo evitaría el inicio de la reducción del volumen celular y la sucesiva cascada de eventos apoptóticos. Sin embargo, se requerirán más estudios para determinar qué isoforma de AQP está directamente involucrada en estos procesos.

CONCLUSIONES

Aunque la etiología de la preeclampsia es aún un enigma, la reducción de la perfusión placentaria (etapa 1) llevaría, en algunas, pero no en todas las mujeres, al desarrollo del síndrome multisistémico materno (etapa 2). A pesar de que la placenta ocupa un lugar central en esta patología, el interrogante aún no resuelto es qué vincula ambas etapas.

Recientemente informamos que las AQP podrían estar involucradas en los procesos de apoptosis del trofoblasto. Si bien la apoptosis aumenta con el avance de la gestación, estaría exacerbada en preeclampsia, aumentando la liberación de factores generados por la placenta.

De esta manera, la desregulación de las AQP placentarias, como consecuencia de la hipoxia intermitente generada por alteraciones en la formación de la placenta, podría ser unos de los factores que contribuyen al aumento del estrés oxidativo y de la apoptosis del trofoblasto en placentas preeclámpticas. Tanto la apoptosis como el estrés oxidativo estimularían la liberación de citoquinas, factores antiangiogénicos, micropartículas, ROS, RNS, etc., que finalmente conducirían a la disfunción endotelial generalizada, característica de este síndrome multisistémico materno (**FIGURA 1**).

Referencias

1. Rodesch F, Simon P, Donner C, Jauniaux E. Oxygen measurements in endometrial and trophoblastic tissues during early pregnancy. Obstet Gynecol. 1992;80:283-5.
2. Jauniaux E, Watson A, Burton G. Evaluation of respiratory gases and acid-base gradients in human fetal fluids and uteroplacental tissue between 7 and 16 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:998-1003.
3. Caniggia I, Mostachfi H, Winter J, Gassmann M, Lye SJ, Kuliszewski M, Post M. Hypoxia inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta(3). J Clin Invest. 2000;105:577-87.
4. Caniggia I, Grisaru-Gravnosky S, Kuliszewsky M, Post M, Lye SJ. Inhibition of TGF-beta 3 resto-

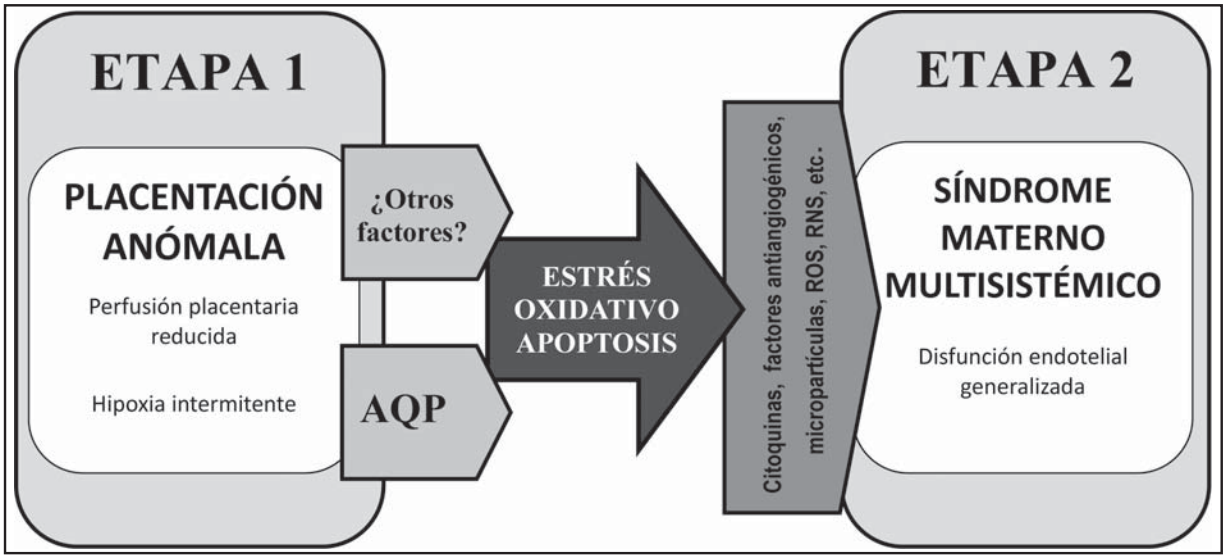

FIGURA 1. Modelo de dos etapas de la fisiopatología de la preeclampsia: posible rol de las AQP placentarias (modificado y adaptado de Roberts JM y cols.[15]).

res the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. J Clin Invest. 1999;103:1641-50.
5. Espinoza J, Romero R, Mee Kim Y, Kusanovic JP, Hassan S, Erez O, Gotsch F, Than NG, Papp Z, Jai Kim C. Normal and abnormal transformation of the spiral arteries during pregnancy. J Perinat Med. 2006;34:447-58
6. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol. 2009;33:130-7.
7. Khan KS, Wojdyla D, Say L, et al. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. Lancet. 2006;367:1066-74.
8. Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión en el embarazo. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia Ministerio de Salud de la Nación, 2010.
9. Friedman SA, Schiff E, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:1785-8.
10. Flóres-Nava G, Lino-Araujo M, López-Padilla M. Morbilidad y mortalidad en neonatos de madres con preeclampsia severa. Rev Méx Pediatr. 2002;69:14-8.
11. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2013;28:1-19.
12. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. Cardiovasc Res. 2014 Mar 15;101:579-86.
13. Roberts JM, Escudero C. The placenta in preeclampsia. Pregnancy Hypertens. 2012;2:72-83.
14. Tannetta D, Sargent I. Placental disease and the maternal syndrome of preeclampsia: missing links? Curr Hypertens Rep. 2013;15:590-9.
15. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. Placenta. 2009;30 Suppl A:S32-7.
16. Redman CW, Sargent IL, Staff AC. IFPA Senior Award Lecture: making sense of pre-eclampsia - two placental causes of preeclampsia? Placenta. 2014;35 Suppl:S20-5.
17. Jansson T, Illsley NP. Osmotic water permeabilities of human placental microvillous and basal membranes. J Membr Biol. 1993;32:147-55.
18. Jansson T, Powell TL, Illsley NP. Non-electrolyte solute permeabilities of human placental microvillous and basal membranes. J Physiol. 1993;468:261-74.
19. Agre P, Bonhivers M, Bornia MJ. The aquaporins, bruprints for cellular plumbing systems. J Biol Chem. 1998;273:14659-62.
20. Carbrey JM, Agre P. Discovery of the aquaporins and development of the field. Handb Exp Pharmacol. 2009;190:3-28.
21. Gonen T, Walz T. The structure of aquaporins. Q Rev Biophys. 2006;39(4):361-96.
22. Yasui M, Hazama A, Kwon TH, Nielsen S, Guggino WB, Agre P. Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin. Nature. 1999;402:184-7.
23. Ishibashi K, Kuwahara M, Kageyama Y, Tohsaka A, Marumo F, Sasaki S. Cloning and functional expression of a second new aquaporin abundantly expressed in testis. Biochem Biophys Res Commun. 1997;237:714-8.
24. Tsukaguchi H, Shayakul C, Berger UV, Mackenzie B, Devidas S, Guggino WB, et al. Molecular characterization of a broad selectivity neutral solute channel. J Biol Chem. 1998;273:24737-43.
25. Ishibashi K, Kuwahara M, Gu Y, Tanaka Y, Marumo F, Sasaki S. Cloning and functional expression of a new aquaporin (AQP9) abundantly expressed in the peripheral leukocytes permeable to water and urea, but not to glycerol. Biochem Biophys Res Commun. 1998;244:268-74.
26. Ishibashi K. New members of mammalian aquaporins: AQP11-AQP12. Handb Exp Pharmacol. 2009;190:251-62.
27. Damiano AE, Zotta E, Goldstein J, Reisin I, Ibarra C. Water channel proteins AQP3 and AQP9 are present in syncytiotrophoblast of human term placenta. Placenta. 2001;22:776-81.
28. Damiano AE. Review: Water channel proteins in the human placenta and fetal membranes. Placenta. 2011;32 Suppl 2:S207-11.
29. Damiano AE, Zotta E, Ibarra C. Functional and molecular expression Of AQP9 channel and UT-A transporter in normal and preeclamptic human placentas. Placenta. 2006;27:1073-81.
30. Verkman AS. Aquaporins at a glance. J Cell Sci. 2011;124(Pt 13):2107-12.
31. Myatt L. Review: Reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta. Placenta. 2010;31 Suppl:S66-981.
32. Webster RP, Roberts VH, Myatt L. Protein nitration in placenta - functional significance. Placenta. 2008;29:985-94.
33. Myatt L. Role of placenta in preeclampsia. Endocrine. 2002;19:103-111.
34. Castro-Parodi M, Szpilbarg N, Dietrich V, Sordelli M, Reca A, Abán C, Maskin B, Farina MG, Damiano AE. Oxygen tension modulates AQP9 expression in human placenta. Placenta. 2013;34:690-8.
35. Marino GI, Castro-Parodi M, Dietrich V, Damiano

AE. High levels of human chorionic gonadotropin (hCG) correlate with increased aquaporin-9 (AQP9) expression in explants from human preeclamptic placenta. Reprod Sci. 2010;17:444-53.
36. Chen JM, Sepramaniam S, Armugam A, Shyan Choy M, Manikandan J, Melendez AJ, Jeyaseelan K, Sang Cheung N. Water and ion channels: crucial in the initiation and progression of apoptosis in central nervous system? Curr Neuropharmacol. 2008;6:102-16.
37. Jablonski E, Webb A, Hughes FM Jr. Water movement during apoptosis: a role for aquaporins in the apoptotic volume decrease (AVD). Adv Exp Med Biol. 2004;559:179-88.
38. Jablonski E, Webb A, McConnell N, Riley MC, Hughes FM Jr. Plasma membrane aquaporin activity can affect the rate of apoptosis but is inhibited after apoptotic volume decrease. Am J Physiol Cell Physiol. 2004;286:C975-85.
39. Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased placental apoptosis in pregnancies complicated by preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2001;184:1249-50.
40. Allaire AD, Ballenger KA, Wells SR, McMahon MJ, Lessey BA. Placental apoptosis in preeclampsia. Obstet Gynecol. 2000;96:271-6.
41. Redman CW, Sargent IL Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. Placenta. 2000;21:597-602.
42. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? J Reprod Immunol. 2013;99:1-9.
43. Hung TH, Skepper JN, Charnock-Jones DS, Burton GJ. Hypoxia-reoxygenation: a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. Circ Res. 2002;90:1274-81.
44. Hung TH, Burton GJ. Hypoxia and reoxygenation: a possible mechanism for placental oxidative stress in preeclampsia. Taiwan J Obstet Gynecol. 2006;45:189-200.
45. Szpilbarg N, Dietrich, V, Castro-Parodi M, Zotta E, Farina M, Damiano AE. Hypoxia/reoxygenation may alter the expression of aquaglyceroporins in human placenta. Their role in apoptosis. [Abstract no.P176]. International Federation of Placenta Associations Meeting 2011. Placenta. 2011;32:A50.
46. Szpilbarg N, Reca A, Dietrich V, Repetto M, Maskin B, Jaime M, Castro-Parodi M, Damiano AE. Possible role of placental aquaporins in apoptotic processes during preeclampsia. [Abstract no.WS10]. V Latin American Symposium on Maternal-Fetal Interaction & Placenta. Placenta. 2013;34:A30.

SAEGRE

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA Y REPRODUCTIVA

CURSOS 2015

NOA, CÓRDOBA, ROSARIO, BAHÍA BLANCA, BUENOS AIRES