



# clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



## REVISIÓN DE CONJUNTO

# MicroARN: la biología molecular como herramienta de predicción en preeclampsia



E. Sánchez Díaz<sup>a</sup>, L.M. Martínez-Sánchez<sup>b</sup>, M.D. Roldan Tabares<sup>a</sup>  
y L.I. Jaramillo Jaramillo<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Escuela Ciencias de la salud, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia

Recibido el 28 de abril de 2021; aceptado el 9 de noviembre de 2021

Disponible en Internet el 20 de enero de 2022

### PALABRAS CLAVE

Preeclampsia;  
Hipertensión;  
Biología molecular

**Resumen** La preeclampsia es una patología con una importante incidencia a nivel mundial que se encuentra asociada directamente con el 15% de las muertes maternas. Esta se caracteriza usualmente por la presencia de hipertensión y proteinuria, que se manifiestan desde la mitad de la gestación. Los microARN son moléculas de ARN monocatenario que actúan principalmente degradando el ARN mensajero transcrito o inhibiendo la traducción de microARN. Los microARN placentarios ejercen un papel en el crecimiento y función de la placenta, se considera factible su uso potencial como biomarcadores de diagnóstico debido a la capacidad de entrar en la circulación materna y ser detectables en el plasma materno.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Preeclampsia;  
Hypertension;  
Molecular biology

### MicroRNAs: molecular biology as a tool for preeclampsia prediction

**Abstract** Preeclampsia is a disease with a significant incidence worldwide that is directly associated with 15% of maternal deaths. This is usually characterized by the presence of hypertension and proteinuria, which manifests itself from the middle of pregnancy. MicroRNAs are single-stranded RNA molecules that act primarily by degrading transcribed messenger RNA or inhibiting microRNA translation. Placental microRNAs play a role in the growth and function of the placenta, their potential use as diagnostic biomarkers is considered feasible due to the ability to enter the maternal circulation and be detectable in maternal plasma.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: [laura.jaramilloja@upb.edu.co](mailto:laura.jaramilloja@upb.edu.co) (L.I. Jaramillo Jaramillo).

## Introducción

La preeclampsia es aquella patología que clásicamente se ha descrito por estar caracterizada por la presencia de hipertensión y proteinuria, que se manifiestan desde la mitad de la gestación. Dicha patología afecta alrededor del 2-8% de los embarazos, y está asociada directamente con el 15% de las muertes maternas, se considera que sigue siendo una de las principales causas de morbilidad materno-perinatal. Se puede presentar como un proceso de 2 etapas, donde se produce una disfunción placentaria, sin síntomas observables, y posteriormente aparece una fase sintomática en la que se instaura el conocido síndrome materno, que se caracteriza por un espectro de manifestaciones clínicas y parclínicas<sup>1-6</sup>.

La preeclampsia es un trastorno complejo, que surge de la interacción de factores ambientales y genéticos, estos últimos contribuyen en un 50% con su etiología<sup>5</sup>. Durante el desarrollo inicial en el embarazo, las células del citotrofoblasto tienen un papel fundamental en la invasión y remodelamiento de la estructura de las arterias espirales del miometrio. Estos cambios provocan un aumento significativo del flujo de sangre a la placenta, y en la preeclampsia esto no se da adecuadamente, lo que altera la oxigenación placentaria, provocando eventos de hipoxia e hiperoxia, que desencadenan estrés oxidativo, necrosis e inflamación<sup>1,7-9</sup>.

Los microARN (miARN) son moléculas de ARN monocatenario; estos tienen un papel en la regulación del ciclo celular, diferenciación y regulación de la pluripotencialidad<sup>1</sup>. Debido al claro impacto de la epigenética en el desarrollo de diferentes patologías, y la evidencia del rol de los miARN en la placenta, se ha estudiado el papel de este campo en la fisiopatología y predicción de la preeclampsia<sup>1</sup>.

## Definición

La American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) agrupa a la preeclampsia dentro de los trastornos hipertensivos asociado al embarazo y la define como hipertensión de nueva aparición, que ocurre después de la semana 20 de gestación, asociada a proteinuria<sup>10,11</sup>. Aunque la hipertensión y la proteinuria se consideran los criterios clásicos para el diagnóstico, en ausencia de proteinuria se diagnostica preeclampsia si se presentan alguno de los siguientes<sup>10</sup>:

- Trombocitopenia: recuento de plaquetas  $< 100.000 \times 10^9/L$ .
- Lesión renal: concentraciones de creatinina sérica  $> 1,1 \text{ mg/dl}$  o el doble de la creatinina sérica basal.
- Función hepática alterada: concentración sanguínea de transaminasas hepáticas elevada 2 veces por encima del valor normal.
- Edema pulmonar.
- Cefalea de inicio reciente que no responde a analgésicos y no explicada por otro tipo de diagnósticos.

## Factores de riesgo, prevención y predicción en la actualidad

Una parte fundamental del abordaje de cualquier paciente obstétrica es la evaluación de factores de riesgo desde el primer contacto con la paciente. Se han estudiado ampliamente diversos factores o condiciones que se encuentran relacionados con el desarrollo de los trastornos hipertensivos, y que se estratifican según el nivel de riesgo asociado (tabla 1)<sup>10</sup>:

El objetivo de la identificación de los factores de riesgo es la selección de las pacientes que son susceptibles de instaurarles medidas preventivas como el uso de ácido acetilsalicílico y modificar así el curso clínico de esta condición; la mayoría de las sociedades académicas concuerdan al indicar que aquellas pacientes con al menos un factor de riesgo alto o más de un factor de riesgo moderado son candidatas para el uso de ácido acetilsalicílico<sup>12</sup>.

No obstante, se hace fundamental recordar que gran parte de las mujeres que desarrollan preeclampsia son nulíparas sin comorbilidades, y en parte esto se explica por la interacción de los múltiples factores que forman parte de la fisiopatología de la preeclampsia, como son la epigenética, el entorno, las bases inmunogénicas de la paciente, entre otros<sup>10</sup>.

La preeclampsia a menudo se diagnostica en el tercer trimestre del embarazo, pero el trastorno está presente mucho antes de que aparezcan los síntomas clínicos<sup>13</sup>. Partiendo de esto, el objetivo fundamental de la identificación de pacientes en riesgo y predicción de quienes pueden desarrollar la preeclampsia radica en iniciar tempranamente medidas de prevención y definir estrategias de seguimiento estricto a estas pacientes. Actualmente las estrategias para la predicción temprana de la preeclampsia mediante el tamizaje combinado están limitadas principalmente por una accesibilidad difícil; las herramientas disponibles para la evaluación del riesgo incluyen la evaluación de las características maternas (factores de riesgo y examen físico), paraclínicos específicos en la sangre materna y la medición ecográfica del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (AuT-IP)<sup>14</sup>.

En la actualidad, en nuestro medio, el método más ampliamente utilizado para la predicción de la preeclampsia con el fin de instaurar estrategias preventivas como el uso de ácido acetilsalicílico es la estrategia basada en factores de riesgo de acuerdo con las recomendaciones de las guías ACOG y NICE, sin embargo, diferentes estudios han mostrado un rendimiento subóptimo, alcanzando tasas de predicción del 34% y del 41% respectivamente con un 10% de falsos positivos<sup>15</sup>.

Se han hecho grandes esfuerzos para identificar biomarcadores que puedan predecir preeclampsia en el primer trimestre del embarazo; actualmente se dispone comercialmente de algunos de ellos y la evidencia actualmente disponible indica que se obtiene un mejor rendimiento con una combinación de biomarcadores<sup>12</sup>.

Dentro de las alternativas que se usan actualmente como método predictivo se encuentra el AuT-IP que se realiza a través de una ecografía con modo doppler, a través de la medición del flujo al pasar por dichas estructuras vasculares. Como se mencionó anteriormente, las arterias espirales

**Tabla 1** Factores de riesgo asociados con el desarrollo de trastornos hipertensivos

Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Antecedente de preeclampsia	Nuliparidad	Embarazo previo a término no complicado
Embarazo múltiple	Obesidad	
Hipertensión crónica	Historia familiar de preeclampsia	
Diabetes	Características sociodemográficas	
Enfermedades autoinmunes	Edad >35 años	
	Historia personal <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, desenlace adverso en embarazo previo, intergenésico mayor a 10 años.

sufren un cambio fisiológico cuando hay una placentación normal, aumentando su flujo; por tanto, en los estados patológicos este flujo es anormal y la impedancia al paso se refleja con un AuT-IP aumentado<sup>16</sup>.

Un incremento en la relación sFlt1/PlGF y una disminución aislada del PlGF se han asociado con manifestaciones clínicas de preeclampsia, especialmente en sus formas de presentación más tempranas y graves; el incremento en el valor de esa relación puede tener lugar entre una y 2 semanas antes del desarrollo del síndrome clínico de preeclampsia, lo que puede favorecer la toma de decisiones más oportuna respecto al manejo intrahospitalario o ambulatorio y a la intensidad en el seguimiento de estas pacientes, es por esto que esta relación se plantea como un buen predictor a partir de la segunda mitad de la gestación<sup>17</sup>.

Las recomendaciones actuales de la Fetal Medicine Foundation, apoyadas por la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, sugieren tamizar a las pacientes durante el primer trimestre, entre la semana 11 y 13 utilizando una estrategia combinada que incluye los factores de riesgo en la historia materna, toma de la presión arterial, el AuT-IP, y el biomarcador PlGF Es a partir del segundo trimestre, desde la semana 19, cuando el biomarcador sFlt-1 cobra relevancia en este algoritmo propuesto, en concordancia con los eventos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de preeclampsia (como eventos de hipoxia secundarios a placentación deficiente)<sup>12</sup>.

Dentro de las herramientas de predicción también se pueden encontrar índices hematológicos, como el ácido úrico; debido a su mecanismo de excreción renal, se ha establecido que altos niveles de este compuesto reflejan un compromiso de la función renal. En algunos estudios a través de modelos de regresión logística que incluían dentro de su información los niveles de ácido úrico, se logró una predicción correcta de preeclampsia del 79,6%. Se ha establecido entonces que niveles plasmáticos de ácido úrico que superen los 350  $\mu\text{mol/L}$  pueden predecir preeclampsia en mujeres de alto riesgo<sup>18</sup>.

Es importante mencionar que estos abordajes combinados constituyen estrategias de alto costo que pueden resultar en cargas económicas muy significativas para los países de medianos y bajos ingresos, por lo cual la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia ha sugerido que en los países de ingresos bajos y medianos, donde los recursos son limitados, se pueden considerar variaciones de la prueba combinada del primer trimestre, siendo la prueba

mínima requerida aquella que combina factores maternos con la presión arterial media<sup>19</sup>.

### Micro ARN y preeclampsia

Los miARN son moléculas de ARN monocatenario de 19-24 nucleótidos, que actúan principalmente degradando el ARN mensajero transcrito o inhibiendo la traducción de miARN. Estas moléculas se pueden empaquetar dentro de vesículas o exosomas donde están protegidas de la degradación enzimática, por lo tanto, son muy estables, lo que las convierte en candidatas ideales para el descubrimiento de biomarcadores<sup>1,2,5-7,20-22</sup>.

Se han descubierto más de 2000 miARN humanos, que parecen regular el 50% de los ARN mensajeros<sup>1,23</sup>. Los miARN, como ya se mencionó anteriormente, son pequeñas porciones no codificantes de nucleótidos con la capacidad de regular de forma negativa en la postranscripción la expresión de algunos genes, estos tienen un rol fundamental en los procesos celulares fisiológicos y patológicos como la diferenciación y proliferación<sup>24,25</sup>. En el auge de la biología molecular en la medicina, se han estudiado ampliamente estos miARN en diferentes patologías, entre estas en la preeclampsia<sup>24</sup>.

A lo largo de la historia se ha descrito ampliamente el papel de la placenta en el proceso fisiopatogénico de la preeclampsia; este es un órgano en rápida evolución que alberga un transcriptoma rico y diverso<sup>24</sup>. Se estima que el 66% de todas las proteínas humanas se expresan en la placenta<sup>26,27</sup>. No es sorprendente que la placenta humana también exprese numerosos tipos de especies de miARN, y una fracción de estas especies es específica del trofoblasto<sup>27,28</sup>.

Los miARN están fundamentalmente agrupados en 3; los específicos de placenta incluyen el grupo de miARN del cromosoma 14 (C14MC) y del cromosoma 19 (C19MC y el grupo miR-371-373). Una gran parte de los miARN trofoblásticos se expresan a partir del grupo de genes del C14MC que abarca aproximadamente 40kb y que contiene 52 miARN que se derivan exclusivamente de genes de la madre<sup>29</sup>. Este grupo de miARN se expresa mucho en el primer trimestre y gradualmente disminuye su expresión en el tercer trimestre; estos se expresan principalmente en los tejidos embrionario y placentario y se sabe que participan en la regulación de la diferenciación y migración celular, importante en la formación y migración placentaria que se da en el primer

trimestre<sup>29,30</sup>. El grupo del C19MC incluye 46 genes de miARN intrónicos que expresan 58 miARN, y estos se detectan a las 5 semanas de gestación y la expresión aumenta gradualmente a medida que el embarazo progresa<sup>1,31</sup>.

Se entiende entonces que los miARN placentarios ejercen un papel en el crecimiento y función de la placenta; adicionalmente se considera factible su uso potencial como biomarcadores de diagnóstico debido a la capacidad de entrar en la circulación materna y la posibilidad que tienen de ser detectables en el plasma materno<sup>2,23,29</sup>. En los estudios realizados por Winger et al.<sup>32</sup> se demostró que determinar biomarcadores de miARN en células mononucleares de sangre periférica materna, antes del final del primer trimestre, puede predecir con éxito resultados adversos como preeclampsia y aborto espontáneo. Además, la cuantificación de miARN de células sanguíneas maternas también pudo predecir la aparición de preeclampsia tardía<sup>33</sup>.

La evidencia muestra que estas porciones de ARN pueden expresarse de forma errónea, lo que contribuye entonces a la alteración en la invasión trofoblástica y la remodelación de las arterias uterinas, siendo así un factor favorecedor del desarrollo de preeclampsia<sup>34</sup>. De igual manera la sobreexpresión de otro tipo de miARN también expresados en la placenta, con funciones como inhibición de la línea celular trofoblástica, pueden contribuir también a la presentación de esta patología<sup>34</sup>. Datos experimentales recientes indican que la angiogénesis, la proliferación del trofoblasto y la tolerancia inmune, que son procesos clave en la preeclampsia, están comandados por miARN<sup>30</sup>.

La angiogénesis, por ejemplo, desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la preeclampsia y se sabe que varios miARN alteran las vías angiogénicas, miR-16 y miR-29 son factores de crecimiento endotelial vascular, y su reducción se ha asociado a una inhibición en la migración de células endoteliales de vena umbilical<sup>35,36</sup>. Por otro lado, la sobreexpresión de miR-17, miR-20a y miR-20b causa una migración defectuosa del citotrofoblasto y una remodelación inadecuada de las arterias espirales<sup>35</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado que varios miARN, incluidos miR-16, miR-29b, miR-34a, miR-155, miR-210 y miR-675, disminuyen la proliferación y migración de trofoblastos, convirtiéndose en potenciales marcadores distintivos de preeclampsia<sup>37</sup>. Otro de los miARN relacionados con el proceso de placentación es el miR-155, el cual tiene niveles de expresión elevados en placentas preeclámpicas lo que tiene una correlación inversa con el nivel de proteína 61 rica en cisteína (CYR61), que es un factor secretado por el trofoblasto; este miR-155 inhibe la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular mediada por CYR61<sup>1</sup>.

El miR-210 es un miARN involucrado en la regulación de la función mitocondrial y la hipoxia. EN este contexto el miR-210 está involucrado en la disfunción mitocondrial que causa desequilibrio metabólico, producción excesiva de radicales libres de oxígeno y daño celular; esta molécula se identificó en diferentes estudios en altos niveles en mujeres con preeclampsia grave, sin embargo, en la preeclampsia leve su expresión fue baja<sup>1,38,39</sup>.

El miR-126 parece tener varios roles a menudo antagónicos como proaterogénico y antiaterogénico, también puede participar como supresor o inductor de tumores y regula la quiescencia y activación de las células madre

hematopoyéticas, lo que demuestra su capacidad multirreguladora de varios tipos celulares<sup>5,40</sup>. Se ha reportado que estimula la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular en las células del trofoblasto y sus niveles bajos a nivel placentario en pacientes con preeclampsia se asociaron con una disminución de la expresión placentaria de factor de crecimiento endotelial vascular, por lo tanto, los efectos proangiogénicos del miR-126 pueden estar alterados en la preeclampsia<sup>5</sup>.

El miR-141 se ha encontrado en niveles plasmáticos muy altos durante el embarazo, desempeña un papel crucial en la comunicación intercelular entre el trofoblasto fetal y la inmunidad materna, y podría usarse como un posible biomarcador de embarazo para indicar una enfermedad como la preeclampsia<sup>30</sup>.

El miR-145-5p por su parte, en algunos modelos experimentales ha mostrado inducir una regulación a la baja del Flt-1, que es el gen que en condiciones normales codifica el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, induciendo de esta forma procesos de invasión trofoblástica errática con el subsecuente desarrollo del síndrome clínico de preeclampsia, adicionalmente se ha evidenciado un papel fundamental de la hipoxia en la regulación de la expresión de este miARN<sup>21</sup>.

A pesar de la amplia evidencia experimental en un gran número de escenarios clínicos, la utilidad de los miARN como predictores del desarrollo de patologías relacionadas con el embarazo como la preeclampsia aún es objeto de debate; el hallazgo de una abundante expresión de estas moléculas en tejido trofoblástico de características normales indica que una alteración en esta expresión puede asociarse con condiciones como preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, no obstante los estudios son contradictorios, reportando asimismo una expresión aumentada en condiciones secundarias a compromiso placentario, es así como se hace manifiesta entonces la necesidad de profundizar en el estudio de los miARN con el fin de dilucidar su verdadero papel en el diagnóstico y predicción de complicaciones del embarazo.

## Conclusiones

Siendo la preeclampsia una de las principales causas de morbimortalidad materna a nivel mundial, es razonable dirigir esfuerzos a impactar los desenlaces derivados de esta condición; tradicionalmente las intervenciones médicas en el contexto de los trastornos hipertensivos están disponibles para ser instauradas una vez que el diagnóstico se ha establecido, sin embargo, parte del éxito de las medidas frente a cualquier patología radica en lograr intervenir tempranamente la historia natural de la enfermedad y evitar de esta forma los desenlaces asociados. Es por esto que la predicción es una herramienta fundamental para dirigir las intervenciones que se realicen. La biología molecular se plantea como una potencial herramienta, y como parte de esta los miARN emergen como una alternativa confiable y segura para detectar la preeclampsia. Se requieren estudios enfocados en evaluar la utilidad de estos para detectar tempranamente a las pacientes que potencialmente pudieran desarrollar preeclampsia y ofrecerles intervenciones en términos terapéuticos y de seguimiento que modifiquen los determinantes de este trastorno<sup>30</sup>.



## Financiación

Este manuscrito y la revisión realizada no requirió de financiación externa.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Bibliografía

- Apicella C, Ruano CSM, Méhats C, Miralles F, Vaiman D. The role of epigenetics in placental development and the etiology of preeclampsia. *Int J Mol Sci*. 2019;20:2837, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20112837>.
- Awamleh Z, Gloor GB, Han VKM. Placental microRNAs in pregnancies with early onset intrauterine growth restriction and preeclampsia: Potential impact on gene expression and pathophysiology. *BMC Med Genomics*. 2019;12:91, <http://dx.doi.org/10.1186/s12920-019-0548-x>.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Preeclampsia. *Lancet*. 2010;376:631–44.
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Preeclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467–74.
- Frazier S, McBride MW, Mulvana H, Graham D. From animal models to patients: The role of placental microRNAs, miR-210, miR-126, and miR-148a/152 in preeclampsia. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134:1001–25, <http://dx.doi.org/10.1042/CS20200023>.
- Whigham CA, MacDonald TM, Walker SP, Hiscock R, Hannan NJ, Pritchard N, et al. MicroRNAs 363 and 149 are differentially expressed in the maternal circulation preceding a diagnosis of preeclampsia. *Sci Rep*. 2020;10:18077, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-73783-w>.
- Roland C, Hu J, Ren C, Chen H, Li J, Varvoutis M, et al. Morphological changes of placental syncytium and their implications for the pathogenesis of preeclampsia. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:365–76.
- Fisher S. Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213:5115–22.
- Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis. *Hypertension*. 2008;51:970–5.
- Gestational hypertension and preeclampsia. ACOG Practice Bulletin, number 222. *Obstet Gynecol*. 2020;135:e237–60, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000003891>.
- Homer CS, Brown MA, Mangos G, Davis GK. Non-proteinuric preeclampsia: A novel risk indicator in women with gestational hypertension. *J Hypertens*. 2008;26:295–302.
- Chaemsaitong P, Sahota DS, Poon LC. First trimester preeclampsia screening and prediction. *Am J Obstet Gynecol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.020>.
- Anton L, Olarerin-George AO, Schwartz N, Srinivas S, Bastek J, Hogenesch JB, et al. miR-210 inhibits trophoblast invasion and is a serum biomarker for preeclampsia. *Am J Pathol*. 2013;183:1437–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.07.021>.
- Srinivasan S, Treacy R, Herrero T, Olsen R, Leonardo TR, Zhang X, et al. Discovery and verification of extracellular miRNA biomarkers for non-invasive prediction of pre-eclampsia in asymptomatic women. *Cell Rep Med*. 2020;1:100013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100013>.
- O’Gorman N, Wright D, Poon LC, Rolnik DL, Syngelaki A, de Alvarado M, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks’ gestation: Comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49:756–60, <http://dx.doi.org/10.1002/uog.17455>.
- Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: A review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;12:78–88.
- Zeisler H, Lurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med*. 2016;374:13–22.
- Desai P. Parte 3, predicción. En: Desai P, editor. *Preeclampsia: prevención, predicción y posibilidades*. 1.ª ed Florida: CRC Press; 2021. p. 65–77.
- Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;145 Suppl. 1:1–33, <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12802>.
- Lv Y, Lu X, Li C, Fan Y, Ji X, Long W, et al. miR-145-5p promotes trophoblast cell growth and invasion by targeting FLT1. *Life Sciences*. 2019;239:117008, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117008>.
- Guo H, Ingolia N, Weissman J, Bartel D. Mammalian microRNAs predominantly act to decrease target mRNA levels. *Nature*. 2010;466:835–40.
- Hromadnikova I, Kotlabova K, Ivankova K, Krofta L. First trimester screening of circulating C19MC microRNAs and the evaluation of their potential to predict the onset of preeclampsia and IUGR. *PLoS One*. 2017;12:e0171756, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0171756>.
- Krol J, Loedige I, Filipowicz W. The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet*. 2010;11:597–610.
- Chen DB, Wang W. Human placental microRNAs and preeclampsia. *Biol Reprod*. 2013;88:1–11, 130.
- Lip SV, Boekschoten MV, Hooiveld GJ, van MG, Scherjon SA, Plosch T, et al. Early-onset preeclampsia, plasma microRNAs, and endothelial cell function. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222:497.e1–12.
- Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347:1260419, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1260419>.
- Mouillet JF, Ouyang Y, Coyne CB, Sadovsky Y. MicroRNAs in placental health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213 4 Suppl:S163–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.057>.
- Luo SS, Ishibashi O, Ishikawa G, Ishikawa T, Katayama A, Mishima T, et al. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol Reprod*. 2009;81:717–29, <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.108.075481>.
- Bounds KR, Chiasson VL, Pan LJ, Gupta S, Chatterjee P. MicroRNAs: New players in the pathobiology of preeclampsia. *Front Cardiovasc Med*. 2017;4:60, <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2017.00060>.
- Morales-Prieto DM, Ospina-Prieto S, Chaiwangyen W, Schoenleben M, Markert UR. Pregnancy-associated miRNA-clusters. *J Reprod Immunol*. 2013;97:51–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2012.11.001>.
- Zhang R, Wang YQ, Su B. Molecular evolution of a primate-specific microRNA family. *Mol Biol Evol*. 2008;25:1493–502.
- Winger EE, Reed JL, Ji X. First trimester PBMC microRNA predicts adverse pregnancy outcome. *Am J Reprod Immunol*. 2014;72:515–26, <http://dx.doi.org/10.1111/aji.12287>.
- Kamrani A, Alipoufard I, Ahmadi H, Yousefi M, Rostamzadeh D, Izadi M, et al. The role of epigenetic changes in preeclampsia. *Biofactors*. 2019;45:712–24.

34. Wang W, Feng L, Zhang H, Hachy S, Satohisa S, Laurent LC, et al. Preeclampsia up-regulates angiogenesis-associated microRNA (i.e., miR-17 -20a, and -20b) that target ephrin-B2 and EPHB4 in human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1051–9, <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-3131>.
35. Li H, Ge Q, Guo L, Lu Z. Maternal plasma miRNAs expression in preeclamptic pregnancies. *Biomed Res Int.* 2013;2013:970265, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/970265>.
36. Chelbi ST, Wilson ML, Veillard AC, Ingles SA, Zhang J, Mondon F, et al. Genetic and epigenetic mechanisms collaborate to control SERPINA3 expression and its association with placental diseases. *Hum Mol Genet.* 2012;21:1968–78, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/dds006>.
37. Muralimanoharan S, Maloyan A, Mele J, Guo C, Myatt LG, Myatt L. MIR-210 modulates mitochondrial respiration in placenta with preeclampsia. *Placenta.* 2012;33:816–23.
38. Zhu X, Han T, Sargent I, Yin G, Yao Y. Differential expression profile of microRNAs in human placentas from preeclamptic pregnancies vs normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:e661.
39. Zhou J, Li Y, Nguyen P, Wang K, Weiss A, Kuo Y, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell turnover by endothelial cell-secreted microRNA-126: role of shear stress. *Circ Res.* 2013;1:40–51, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.280883>.
40. Liu S, Xie X, Lei H, Zou B, Xie L. Identification of key circRNAs/lncRNAs/miRNAs/mRNAs and pathways in preeclampsia using bioinformatics analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:1679–93, <http://dx.doi.org/10.12659/MSM.912801>.