Repositório Institucional UNESP

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 30/06/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS

CAMPUS DE BOTUCATU

Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia

Tese de Doutorado

CAROLINE CRISTINA PINTO-SOUZA

ANÁLISE PROTEÔMICA DA PRÉ-ECLÂMPSIA: IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES E ALVOS TERAPÊUTICOS ASSOCIADOS À RESPOSTA AO TRATAMENTO

BOTUCATU - SP

2026

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

CAROLINE CRISTINA PINTO-SOUZA

ANÁLISE PROTEÔMICA DA PRÉ-ECLÂMPSIA: IDENTIFICAÇÃO DE BIOMARCADORES E ALVOS TERAPÊUTICOS ASSOCIADOS À RESPOSTA AO TRATAMENTO

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia,
do Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista
para obtenção do título de Doutora em Biotecnologia,
Área de concentração: Proteínas e Farmacologia Clínica.

Orientadora: Profa. Dra. Valéria Cristina Sandrim
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, IBB-UNESP

Coorientadora: Profa. Dra. Lucilene Delazari dos Santos
Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

BOTUCATU-SP

2026

P659a

Pinto-Souza, Caroline Cristina
Análise proteômica da pré-eclâmpsia: : identificação de biomarcadores e alvos terapêuticos associados à resposta ao tratamento / Caroline Cristina Pinto-Souza. -- Botucatu, 2026
152 p. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: Valéria Cristina Sandrim
Coorientador: Lucilene Delazari dos Santos

1. Pré-eclâmpsia. 2. Proteômica. 3. Marcadores bioquímicos. 4. Bioinformática. 5. Farmacologia obstétrica. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

Impacto Potencial desta Pesquisa

A pré-eclâmpsia (PE) é um distúrbio hipertensivo gestacional associado à proteinúria, lesão hepática e alterações da coagulação, representando importante causa de morbimortalidade materno-fetal e um relevante problema de saúde pública, especialmente por suas complicações clínicas. A limitada resposta de parte das gestantes à terapia anti-hipertensiva reforça a necessidade de compreender os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial e na responsividade terapêutica.

Nesse contexto, a identificação de biomarcadores por meio da proteômica pode contribuir para estratégias de medicina personalizada e para o desenvolvimento de abordagens biotecnológicas aplicadas ao diagnóstico e prevenção da doença. Entretanto, nenhum trabalho avaliou o proteoma de pacientes com PE levando em consideração os subtipos responsivo e não responsivo à terapia anti-hipertensiva.

Assim, os objetivos deste estudo são analisar o perfil proteico na PE; investigar proteínas diferencialmente expressas entre pacientes que respondem e não respondem ao tratamento; e investigar as vias de sinalização associadas a essas proteínas, bem como sua possível relação com inflamação, antiangiogênese e estresse oxidativo, por meio de ferramentas de bioinformática.

Adicionalmente, abordagens complementares de quinômica foram empregadas para aprofundar a análise das vias de sinalização, ampliando a compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos na desordem hipertensiva. Os achados podem contribuir para a identificação de novos alvos farmacológicos e para o aprimoramento da assistência obstétrica, com potencial para reduzir complicações materno-fetais.

Potential Impact of this Research

Preeclampsia (PE) is a gestational hypertensive disorder associated with proteinuria, liver injury, and coagulation abnormalities, representing a major cause of maternal and fetal morbidity and mortality, as well as a relevant public health problem, particularly due to its clinical complications. The limited response of a subset of pregnant women to antihypertensive therapy highlights the need to better understand the mechanisms underlying endothelial dysfunction and therapeutic responsiveness.

In this context, the identification of biomarkers through proteomics may contribute to personalized medicine strategies and to the development of biotechnological approaches applied to disease diagnosis and prevention. However, no study has evaluated the proteome of PE patients considering the subtypes responsive and non-responsive to antihypertensive therapy.

Thus, the objectives of this study are to analyze the proteomic profile in PE; to investigate differentially expressed proteins between patients who respond and do not respond to treatment; and to explore the signaling pathways associated with these proteins, as well as their possible relationship with inflammation, anti-angiogenesis, and oxidative stress, using bioinformatics tools.

Additionally, complementary chemomics approaches were employed to further investigate signaling pathways, enhancing the understanding of the molecular mechanisms involved in this hypertensive disorder. The findings may contribute to the identification of new pharmacological targets and to the improvement of obstetric care, with potential to reduce maternal and fetal complications.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Análise proteômica da pré-eclâmpsia: identificação de biomarcadores e alvos terapêuticos associados à resposta ao tratamento

AUTORA: CAROLINE CRISTINA PINTO SOUZA
ORIENTADORA: VALÉRIA CRISTINA SANDRIM
COORIENTADORA: LUCILENE DELAZARI DOS SANTOS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia, pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. VALÉRIA CRISTINA SANDRIM (Participaçao Presencial)
Departamento de Biofísica e Farmacologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Prof. Dr. CARLOS ALAN CANDIDO DIAS JUNIOR (Participaçao Presencial)
Departamento de Biofísica e Farmacologia / UNESP / Câmpus de Botucatu - IBB

Prof. Dr. JOELCIO FRANCISCO ABBADE (Participaçao Presencial)
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia / UNESP / Câmpus de Botucatu - FMB

Profa. Dra. PATRÍCIA NESSRALLA ALPOIM (Participaçao Virtual)
Depto. de Análises Clínicas e Toxicológicas / UFMG

Dra. PRISCILA OLIVEIRA BARBOSA (Participaçao Virtual)
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia / Faculdade de Medicina de Riberião Preto - USP

Botucatu, 30 de junho de 2026.

unesp
Documento assinado digitalmente
Certificado ICPEdu
Dados: 2026.07.02 14:23:26 -03'00'

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

Resumo do Trabalho

A pré-eclâmpsia (PE) é uma desordem hipertensiva da gestação associada à disfunção endotelial e à inflamação sistêmica, além de apresentar maior risco cardiovascular materno. Apesar das opções terapêuticas disponíveis, parte das gestantes não responde adequadamente ao tratamento anti-hipertensivo, o que se relaciona a piores desfechos clínicos.

Esta Tese teve como objetivo investigar mecanismos moleculares da PE por meio da identificação de biomarcadores circulantes associados à resposta terapêutica e à gravidade da doença, utilizando abordagens proteômicas em amostras de plasma de gestantes responsivas, não responsivas e controles saudáveis. Adicionalmente, foi empregada uma abordagem de quinômica em um modelo experimental de redução da perfusão uteroplacentária (RUPP), para avaliar modificações na sinalização de quinases placentárias.

Os resultados proteômicos demonstraram proteínas diferencialmente expressas envolvidas em processos inflamatórios, imunológicos, de coagulação e de remodelamento vascular, incluindo componentes do sistema complemento, proteínas da matriz extracelular e apolipoproteínas, cuja expressão esteve associada à heterogeneidade clínica e à responsividade farmacológica da PE. No modelo RUPP, observou-se aumento da atividade de receptores tirosina-quinase e de vias relacionadas à angiogênese e à inflamação, com destaque para FGFRs, PDGFRB, MST1R (RON), SRC e VEGFR3, além de modulações em alvos como RON, CD3Z, ANXA1, CTNNB1, MAPK3 e MAPK7.

Em conjunto, os achados indicam que a PE envolve uma rede complexa de alterações proteômicas sistêmicas e de sinalização quinase placentária, contribuindo para a disfunção vascular e a variabilidade clínica desta desordem hipertensiva. A integração dessas abordagens permitiu identificar potenciais biomarcadores e alvos moleculares associados à sua fisiopatologia, com relevância para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas futuras.

Work Abstract

Preeclampsia (PE) is a hypertensive disorder of pregnancy associated with endothelial dysfunction and systemic inflammation, in addition to increased maternal cardiovascular risk. Despite available therapies, some pregnant women do not adequately respond to antihypertensive treatment, which is associated with poorer clinical outcomes.

This thesis aimed to investigate the molecular mechanisms of PE through the identification of circulating biomarkers associated with therapeutic response and disease severity, using proteomic approaches in plasma samples from treatment-responsive and non-responsive pregnant women and healthy controls. Additionally, a kinomic approach was employed in an experimental model of reduced uteroplacental perfusion (RUPP) to assess changes in placental kinase signaling.

The proteomic results demonstrated differentially expressed proteins involved in inflammatory, immune, coagulation, and vascular remodeling processes, including complement system components, extracellular matrix proteins, and apolipoproteins, whose expression was associated with clinical heterogeneity and pharmacological responsiveness in PE. In the RUPP model, increased activity of tyrosine kinase receptors and pathways related to angiogenesis and inflammation was observed, with emphasis on FGFRs, PDGFRB, MST1R (RON), SRC, and VEGFR3, as well as modulation of targets such as RON, CD3Z, ANXA1, CTNNB1, MAPK3, and MAPK7.

Taken together, these findings indicate that PE involves a complex network of systemic proteomic alterations and placental kinase signaling, contributing to vascular dysfunction and clinical variability in this hypertensive disorder. Integrating these approaches enabled the identification of potential biomarkers and molecular targets associated with its pathophysiology, relevant to future therapeutic strategies.

Dedico este trabalho aos meus pais, por me estimularem desde cedo a alçar gloriosos voos, por investirem incessantemente em minha educação, assim, me acompanhando frente aos diversos desafios e presenciando a farta colheita dos frutos oriundos da fé, humildade e perseverança.

FINANCIAMENTO

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Processo [001].

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Processos [315026/2021-9 e 308504/2021].

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processos [2021/12010-7 e 2022/07605-4].

International Society of Hypertension (ISH) Scholarship Exchange Collaboration 2024.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me proporcionar momentos únicos de reflexão, fortalecendo minhas esperanças, manifestando a Sua Graça diante de variados obstáculos e inesquecíveis conquistas.

Aos meus pais, por testemunharem cada ciclo da minha vida, por toda a sabedoria transmitida, pelo incessante incentivo à minha carreira acadêmico-profissional, bem como ao meu desenvolvimento artístico, esportivo e linguístico.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Processo [001]; ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Processos [315026/2021-9 e 308504/2021]; e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Processos [2021/12010-7 e 2022/07605-4], pelo apoio financeiro.

Ao Instituto de Biociências de Botucatu (IBB), ao Instituto de Biotecnologia (IBTEC) e ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PPG-BTE), pela oportunidade de desenvolver e aperfeiçoar meu Projeto de Pesquisa, por toda a bagagem científica e cultural adquirida e por proporcionarem uma significativa evolução em minha formação extracurricular.

À Sociedade Internacional de Hipertensão (ISH), pela concessão da Bolsa de Intercâmbio, pelo convite para integrar o Comitê de Membros e pelas reportagens de destaque, que se configuram como marcos memoráveis em minha trajetória.

À Professora Dra. Valéria Cristina Sandrim, minha Orientadora desde a Iniciação Científica, que acompanhou minhas dificuldades e triunfos, cujo perfil docente e pesquisador pautou diversos aprendizados ao longo de minha trilha, além de seu tato extensionista ter possibilitado meu engajamento em distintos Eventos e Congressos.

À Profa. Dra. Lucilene Delazari dos Santos, minha Coorientadora, por todo o conhecimento teórico-prático do universo proteômico e pela inspiradora sinergia que desperta a busca incessante pelo aprimoramento pessoal e profissional.

À Profa. Dra. Ana Carolina Taveiros Palei, que me supervisionou durante seis meses transformadores em seu Laboratório, no Departamento de Cirurgia da *University of Mississippi Medical Center (UMMC)*, nos Estados Unidos, por fomentar minha autonomia, despertar minha curiosidade e estimular meu espírito inovador.

Aos Membros Titulares da Banca Examinadora, Profa. Dra. Bruna Ramos, Prof. Dr. Carlos Dias-Junior, Profa. Dra. Daniela Pereira, Prof. Dr. Joelcio Tronco, Profa. Dra. Patricia Nessralla e Profa. Dra. Priscila Barbosa, pela disponibilidade e rigorosa leitura durante as etapas de Qualificação e Defesa, bem como pelas valiosas contribuições, críticas pontuais, sugestões metodológicas e ricas discussões teóricas que ampliaram as perspectivas desta pesquisa e contribuíram significativamente para o aprimoramento da versão final deste trabalho.

Ao Prof. Dr. David Stec e à sua equipe, bem como aos bioinformatas da *Tercen PamGene*, Dora Schuller e Dirk Pijnenburg, pela colaboração essencial nos protocolos e no uso dos softwares, pela constante solicitude e presteza, além da paciência e das valiosas orientações, imprescindíveis para o desenvolvimento deste trabalho.

Às Professoras Dra. Bruna Cavecci-Mendonça e Dra. Priscilla Rezeck Nunes; aos Professores Dr. Bruno Rossini e Dr. Ricardo Carvalho; e às Doutorandas Cristal Toghi, Eloísa Clemente e Julyane Kaihara, pela parceria nos experimentos, nas análises estatísticas, na elaboração dos manuscritos e na submissão de resumos.

Às gestantes que voluntariamente participaram deste estudo, contribuindo com a doação de amostras plasmáticas fundamentais para a realização das análises bioquímicas e ômicas aqui apresentadas.

Ao Corpo Discente e Docente do Laboratório do Departamento de Farmacologia e Biofísica, pelo suporte e pela troca de saberes, e a todos que me motivaram, por meio de gestos e palavras encorajadoras, acompanhando minha jornada e sendo parte de meu sucesso.

Meu profundo re-co-nhe-ci-men-to!

“Bem-aventurado o homem que atenta para a lei do Senhor e nela persevera; o que pratica a palavra, prosperará em tudo o que fizer.” **(Baseado em Tiago 1:25 e Salmos 1:2–3)**

PRÓLOGO

Esta Tese aborda a pré-eclâmpsia, doença hipertensiva da gestação, explorando aspectos de sua fisiopatologia, o modelo experimental de redução da perfusão uteroplacentária (RUPP) e métodos moleculares empregados como ferramentas de investigação. A introdução apresenta conceitos fundamentais de proteômica e quinômica, detalha as metodologias utilizadas e destaca a relevância dessas análises para a identificação de biomarcadores e potenciais alvos terapêuticos.

Na sequência, são apresentados três manuscritos relacionados ao projeto de pesquisa. Os dois primeiros foram publicados: o primeiro, no *International Journal of Molecular Sciences* (2024), aborda a responsividade terapêutica; o segundo, na *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* (2025), aborda subtipos relacionados à gravidade da doença. O terceiro manuscrito encontra-se em preparação para submissão à *American Physiological Society (APS) – Genomics*.

Dessa forma, este trabalho oferece uma perspectiva integrativa sobre a pré-eclâmpsia, reunindo diferentes estratégias para ampliar a sua compreensão e contribuir para o desenvolvimento de futuras estratégias terapêuticas.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Desordens específicas da gravidez 3

Figura 2 – A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome hipertensiva da gestação associada a graves consequências maternas e fetais 5

Figura 3 – Caracterização do fenótipo clínico de pacientes com pré-eclâmpsia não responsivas à terapia anti-hipertensiva 7

Figura 4 – O modelo de redução do fluxo sanguíneo uterino (RUPP) constitui uma abordagem robusta para o estudo da pré-eclâmpsia 8

Figura 5 – Análise do proteoma plasmático frente a diversos cenários: estilo de vida, doenças, tratamentos ou outras mudanças importantes 11

Figura 6 – Implementação de dados proteômicos na prática clínica 13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Critérios clínicos e laboratoriais para pré-eclâmpsia sem e com características de gravidade 7

Tabela 2 - Anti-hipertensivos indicados para uso na gestação 9

Tabela 3 - Critérios clínicos e laboratoriais para classificação da pré-eclâmpsia quanto à responsividade à terapia anti-hipertensiva 10

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Abreviações

AKT – Proteína quinase B (Protein kinase B)

ANXA1 – Anexina A1

APOA4 – Apolipoproteína A-IV

APOB – Apolipoproteína B

APOL1 – Apolipoproteína L1

APCS – Componente amiloide sérico P

C4A – Componente do complemento 4A

C4B – Componente do complemento 4B

C5 – Componente do complemento 5

C9 – Componente do complemento 9

CD3Z – Cadeia zeta do receptor CD3

CLU – Clusterina

CORAL – Computational Orthology and Regulatory Analysis Logic

CTNNB1 – β-catenina (catenin beta-1)

DBP – Pressão arterial diastólica

EPHA – Receptor de efrina tipo A

EPHB – Receptor de efrina tipo B

ERBB4 – Receptor tirosina-quinase Erb-B2 4

ETS – Escalonamento de tempo de exposição (Exposure Time Scaling)

FAK – Quinase de adesão focal

FDR – Taxa de descoberta falsa (False Discovery Rate)

F2 – Protrombina

FGFR – Receptor do fator de crescimento de fibroblastos

FN1 – Fibronectina

GA – Idade gestacional

GS – Gestação saudável

HB – Hemoglobina

HBB – Subunidade beta da hemoglobina

HR – Frequência cardíaca

IGR – Restrição de crescimento intrauterino

ITIH1 – Cadeia pesada H1 do inibidor inter-alfa-tripsina

ITIH4 – Cadeia pesada H4 do inibidor inter-alfa-tripsina

LCK – Quinase específica de linfócitos

L-NAME – N(ω)-nitro-L-arginina metil éster

LOPE – Pré-eclâmpsia de início tardio

MAPK3 – Proteína quinase ativada por mitógeno 3 (ERK1)

MAPK7 – Proteína quinase ativada por mitógeno 7 (ERK5)

MCODE – Detecção de complexos moleculares (Molecular Complex Detection)

MET – Receptor tirosina-quinase MET

MERTK – Receptor tirosina-quinase MER

MS – Espectrometria de massas

MST1R (RON) – Receptor do fator estimulador de macrófagos 1

NA – Não disponível

NR – Não responsivo

PANTHER – Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationships

PDGF – Fator de crescimento derivado de plaquetas

PDGFRA – Receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas

PDGFRB – Receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas

PE – Pré-eclâmpsia

PE- – Pré-eclâmpsia sem critérios de gravidade

PE+ – Pré-eclâmpsia com critérios de gravidade

PI3K – Fosfatidilinositol 3-quinase

PIGF – Fator de crescimento placentário

PLG – Plasminogênio

PTK – Quinase de tirosina proteica

PPI – Interações proteína-proteína

PSG1 – Glicoproteína beta-1 específica da gravidez 1

PZP – Proteína da zona da gravidez

R – Responsivo

RUPP – Redução da perfusão útero-placentária

RTK – Receptor tirosina-quinase

SBP – Pressão arterial sistólica

SERPINA1 – Membro 1 da família Serpina A (alfa-1-antitripsina)

SERPINA3 – Alfa-1-antiquimotripsina

SERPINC1 – Antitrombina III

SERPIND1 – Cofator II da heparina

SRC – Quinases da família SRC

sEng – Endoglina solúvel

sFlt-1 – Fms-like tyrosine kinase-1 solúvel

SYK – Quinase do baço (Spleen tyrosine kinase)

TAM – Família de receptores TYRO3–AXL–MERTK

TK – Tirosina-quinase

TTR – Transtirretina

TYRO3 – Receptor tirosina-quinase TYRO3

UKA – Análise de quinases a montante (Upstream Kinase Analysis)

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VEGFR – Receptor do fator de crescimento endotelial vascular

VTN – Vitronectina

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO **1**
Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia **2**
Fenótipos da Pré-eclâmpsia **3**
Tratamento (conduta farmacológica) **7**
Proteômica (surgimento e vantagens da estratégia) **8**
Quinômica: análise da sinalização por fosforilação **14**
MANUSCRITO REFERENTE AO PROJETO DE DOUTORADO (01) **16**
ARTIGO 1 ..... **17**
ERRATA* 18
Conference Presentations 19
Academic Distinction 19
HIGHLIGHTS 20
Abstract 21
1. Introduction 22
2. Results 23
3. Discussion 29
4. Materials and Methods 34
5. Conclusions 38
Author Contributions 39
References 40
MANUSCRITO REFERENTE AO PROJETO DE DOUTORADO (02) **45**
ARTIGO 2 ..... **46**
Conference Presentations 47
Academic Distinction 47
HIGHLIGHTS **48**
Abstract 49
Introduction 50
Methods 52
Results 54
Discussion 63
Conclusion 66
Acknowledgments 67
Author’s contributions 67
References 68
MANUSCRITO REFERENTE AO PROJETO DE DOUTORADO (3) **72**
ARTIGO 3 ..... **73**
HIGHLIGHTS **74**
A. Reasons for conducting the study 74
B. Main findings 74
C. Novelty / contribution of the study 74
Abstract 75

INTRODUCTION.....76
MATERIAL AND METHODS.....77
RESULTS.....80
DISCUSSION.....87
CONCLUSION.....90
Abbreviations.....91
REFERENCES.....92
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....95
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....96
ANEXOS.....102

DISTINÇÕES ACADÊMICAS 103
INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION - NEW INVESTIGATORS SPOTLIGHT - OCTOBER 2024 106
BOLSA DE INTERCÂMBIO LAUREADA PELA INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION
.....109
CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO NO MEMBERSHIP COMMITTEE 113
CERTIFICADO DAS ATIVIDADES DESENVOLVIDAS NA UNIVERSITY OF MISSISSIPPI MEDICAL CENTER 118
ENTREVISTA CONCEDIDA AO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU.....121
REPORTAGEM INTERNATIONAL SOCIETY OF HYPERTENSION (MAY ISSUE 2026) 124

DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA 128

INTRODUÇÃO

A pré-eclâmpsia (PE) é uma condição hipertensiva que se manifesta após a 20ª semana de gestação, caracterizando-se principalmente pelos seguintes sinais: proteinúria, lesão hepática e alterações na coagulação, além de outras formas de disfunção orgânica materna e/ou uteroplacentária (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2020; BROWN et al., 2018; NUNES; PALEI; SANDRIM, 2025). Estima-se que a doença afete entre 3% e 8% das gestações globalmente, com variações regionais importantes, sendo mais prevalente em países de baixa renda e menos incidente na Europa e Oceania (BAYOUMI et al., 2026; GUIDA et al., 2022; VERA-PONCE et al., 2025). A PE associa-se a um risco aumentado de complicações cardiovasculares a longo prazo (PAAUW; LELY, 2018; PALMIERO et al., 2025), contribuindo para elevadas taxas de morbidade e mortalidade materno-fetal em nível mundial (DIMITRIADIS et al., 2023).

Sabe-se que a má adaptação imunológica, predisposição genética, idade materna avançada (acima de 35 anos), obesidade e doenças vasculares pré-existentes, como diabetes mellitus e hipertensão crônica são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da PE (JACQUEMYN; ZEMTSOVA, 2010; JUNG et al., 2022; NUNES; PALEI; SANDRIM, 2025). Diversos achados clínicos relacionados ao feto têm sido descritos, incluindo restrição do crescimento intrauterino, redução do líquido amniótico e oxigenação inadequada, o que pode resultar em partos prematuros e baixo peso ao nascer (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2021). Além disso, essa condição hipertensiva envolve um remodelamento inadequado das artérias espiraladas, o que diminui o fluxo sanguíneo uteroplacentário (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2021; REDMAN et al., 2022).

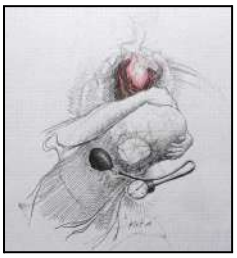


Figura 1. Desordens específicas da gravidez. Ilustração feita por Piet Michiels, Leuven, Belgium. Fonte: (PAAUW; LELY, 2018).

Fisiopatologia da Pré-eclâmpsia

Essa má perfusão placentária cria um ambiente hipóxico, que favorece o estresse oxidativo, a inflamação e a disfunção endotelial (RANA et al., 2019). Como consequência, citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 e o fator de necrose tumoral, são liberadas (AGGARWAL et al., 2019), acompanhadas por um desequilíbrio angiogênico, definido pelo aumento de fatores antiangiogênicos, como a tirosina quinase 1 semelhante a fms solúvel (sFlt-1) e a endoglina solúvel, e pela redução de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento placentário (PlGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em conjunto, essas alterações favorecem a transição para a fase materna da doença, marcada por manifestações sistêmicas (IVES et al., 2020; MAYNARD et al., 2003; RANA; BURKE; KARUMANCHI, 2022; SANDRIM et al., 2008).

Como resultado, observa-se uma disfunção endotelial caracterizada pelo aumento de substâncias vasoconstritoras, como a endotelina-1 e a angiotensina II, e pela redução de substâncias vasodilatadoras, como a prostaciclina e o óxido nítrico (NO) (POSSOMATO-VIEIRA; KHALIL, 2016). A diminuição na produção de NO pode, por sua vez, intensificar o estresse oxidativo, elevando os níveis de interleucinas e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (FÖRSTERMANN, 2010).

Além das vias angiogênicas e inflamatórias, componentes da matriz extracelular também participam da fisiopatologia dessa síndrome hipertensiva. Entre eles, destaca-se a fibronectina (FN1), glicoproteína envolvida na adesão celular, migração e organização tecidual, cujos níveis circulantes se mostraram alterados em condições associadas à PE (DANE et al., 2009; HUHN et al., 2020; MORADI et al., 2020). Neste contexto, a hipóxia placentária pode amplificar sua expressão, interferindo nos processos essenciais à adaptação hemodinâmica materna (ALAHARI et al., 2021). Adicionalmente, associações entre essa glicoproteína e marcadores de lesão endotelial sustentam seu papel tanto na fisiopatologia quanto no potencial diagnóstico da doença (BRUBAKER; ROSS; MARINOFF, 1992; LEEFLANG et al., 2007). Assim, a FN1 emerge como mediadora do remodelamento tecidual e possível biomarcador da PE.

As repercussões clínicas desses mecanismos podem ser observadas em diferentes órgãos-alvo, incluindo lesão renal (proteinúria por aumento da permeabilidade glomerular), neurológica (cefaleia, disturbios visuais, convulsões e eclâmpsia) e hepática (hemólise, elevação de enzimas hepáticas e trombocitopenia), configurando a síndrome HELLP (NUNES; PALEI; SANDRIM, 2025). Esta sequência de mudanças fisiopatológicas pode ser sintetizada no modelo de dois estágios da PE, no qual eventos placentários iniciais desencadeiam uma resposta sistêmica materna (Figura 2).

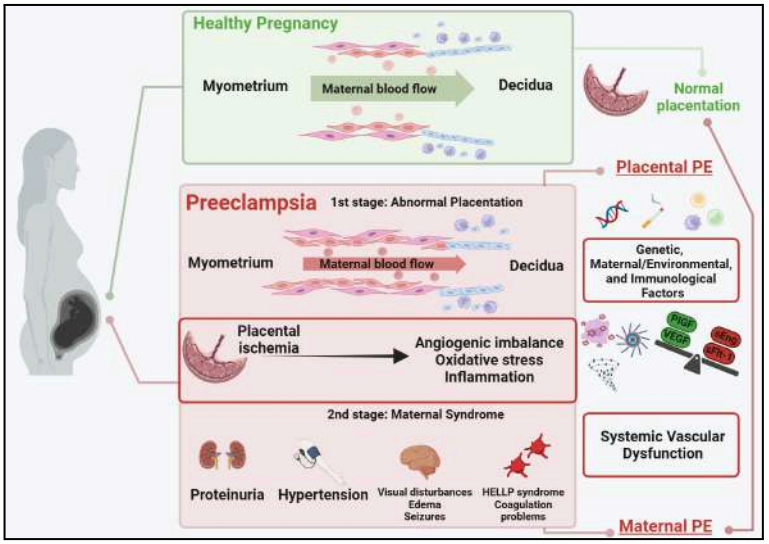


Figura 2. A pré-eclâmpsia (PE) é uma síndrome hipertensiva da gestação associada a graves consequências maternas e fetais. O modelo de dois estágios propõe uma fase inicial placentária, na qual a invasão inadequada dos trofoblastos extravilosos e o remodelamento insuficiente das artérias espirais levam à isquemia placentária. Essa hipoperfusão desencadeia a liberação de fatores antiangiogênicos, pró-inflamatórios e oxidativos na circulação materna. A etapa subsequente é marcada por disfunção endotelial sistêmica, inflamação e hipertensão. Fatores genéticos e ambientais influenciam a progressão entre esses estágios e a gravidade clínica da PE (NUNES; PALEI; SANDRIM, 2025).

Fenótipos da Pré-eclâmpsia

De acordo com o quadro clínico, as pacientes com PE podem ser classificadas em diferentes subgrupos, como a PE de início precoce (*early-onset*, EOPE), que se desenvolve antes de 34 semanas de gestação, e a de início tardio (*late-onset*, LOPE), que ocorre a partir desse período. Essas formas diferem quanto à gravidade e ao comprometimento materno-fetal, sendo a EOPE geralmente associada a manifestações mais severas e maior lesão de órgãos-alvo (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS, 2020; PERAÇOLI et al., 2019).

Somado a isso, a estratificação clínica pode considerar a intensidade do acometimento sistêmico e a resposta à terapia anti-hipertensiva, refletindo a variabilidade na evolução e no controle da doença.

Uma revisão da literatura analisou os critérios necessários para uma classificação clinicamente relevante das diferentes formas dessa condição. Um agrupamento eficaz deve: (1) estar associado a uma via fisiopatológica específica; (2) refletir de forma clara os desfechos maternos e fetais; (3) ser identificável em tempo oportuno para aplicação clínica; e (4) apresentar reprodutibilidade e validade externa em distintos contextos e níveis de recursos (ROBERTS et al., 2021). Os autores propõem que a PE seja compreendida como um conjunto de fenótipos em vez de um único modelo fisiopatológico. A definição desses fenótipos e a elucidação de seus mecanismos específicos podem viabilizar o desenvolvimento de estratégias direcionadas de prevenção, diagnóstico e tratamento, favorecendo uma abordagem mais personalizada do cuidado (ROBERTS et al., 2021).

Nosso grupo de pesquisa, liderado pela Dra. Valéria Cristina Sandrim, investiga a PE a partir de uma abordagem fenotípica bidimensional, incluindo a definição da responsividade ao tratamento anti-hipertensivo (LUIZON et al., 2022; LUIZON et al., 2023; PEREIRA et al., 2021; SANDRIM et al., 2015). Nesse sentido, essa classificação constitui um eixo de caracterização emergente, desenvolvido em colaboração com o Dr. Ricardo Cavalli, para a investigação da doença. Os critérios utilizados estão ilustrados na Figura 3. De forma complementar, a avaliação da presença de sinais de gravidade também é considerada em nossos estudos (BERTOZZI-MATHEUS et al., 2021; KAIHARA et al., 2024), cujos parâmetros são apresentados na Tabela 1.

Historicamente, a PE costumava ser classificada em formas leve e grave. Entretanto, diretrizes recentes da *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP) propõem que a avaliação clínica seja fundamentada na presença de indicadores maternos e/ou fetais de gravidade, os quais orientam o manejo clínico (MAGEE et al., 2022).

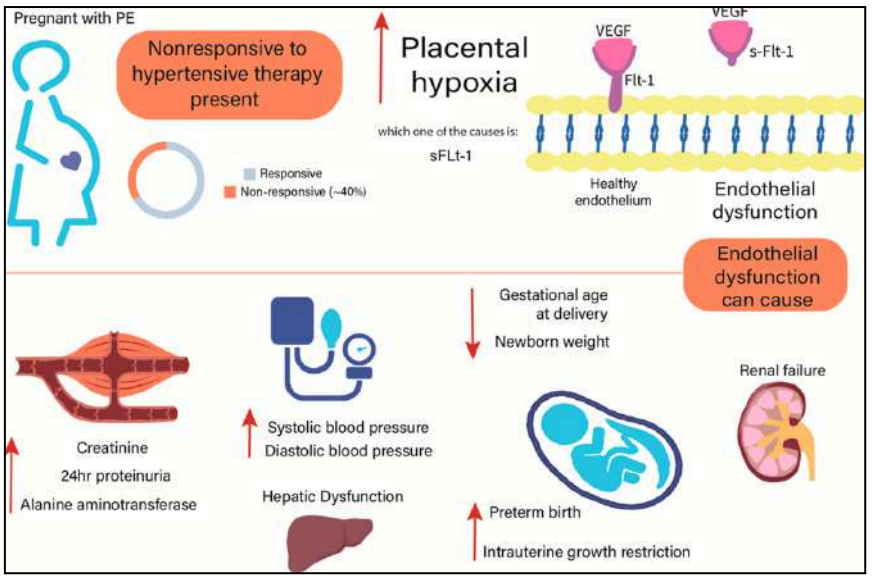


Figura 3. Caracterização do fenótipo clínico de pacientes com pré-eclâmpsia não responsivas à terapia anti-hipertensiva. Fonte: (LUIZON et al., 2023). Comparadas ao grupo responsivo, as pacientes apresentaram maior pressão arterial, níveis mais elevados de creatinina, proteinúria, alanina aminotransferase e sFlt-1, além de menor idade gestacional ao parto e menor peso ao nascer. sFlt-1, quinase-1 semelhante à tirosina fms solúvel; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular.

Tabela 1. Critérios clínicos e laboratoriais para pré-eclâmpsia sem e com características de gravidade.

Critérios	Pré-eclâmpsia	Pré-eclâmpsia com sinais de gravidade
Pressão Arterial	≥ 140/90 mmHg após 20 semanas	≥ 160/110 mmHg em 2 ocasiões
Proteinúria	≥ 300 mg/24 h ou proteína/creatinina ≥ 0,3	Não é exigido para determinar a gravidade, porém é utilizado para o diagnóstico
Função Renal	Creatinina = normal	Creatinina sérica > 1,1 mg/dL ou aumento para o dobro do valor basal
Plaquetas	Normal ou leve diminuição	< 100 × 10^9/L
Função Hepática	Normal ou leve aumento	AST/ALT > 2× o limite superior da normalidade
Outras Características Graves	–	Edema pulmonar, sintomas neurológicos ou visuais

Fonte: adaptado de (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2020; MAGEE et al., 2022). AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

Como os fenômenos celulares e moleculares relacionados à PE necessitam de mais investigações, modelos pré-clínicos em animais foram desenvolvidos para estudar sua fisiopatologia e testar possíveis tratamentos (BAKRANIA; GEORGE; GRANGER, 2022; GATFORD et al., 2020). Aqueles mais utilizados reproduzem características-chave da desordem em humanos, como hipertensão materna, proteinúria (ou outros sinais de disfunção orgânica) e alterações uteroplacentárias (GATFORD et al., 2020). Neste trabalho, especificamente no Artigo 3, optamos por explorar o modelo RUPP (redução da pressão de perfusão uterina), que simula o comprometimento do fluxo sanguíneo placentário (BAKRANIA; GEORGE; GRANGER, 2022; PALEI et al., 2021).

Ele se destaca por sua reprodutibilidade e robustez e é reconhecido na literatura como padrão-ouro para compreender a PE, sendo particularmente útil para elucidar mudanças fisiológicas e avaliar intervenções terapêuticas em estudos translacionais (ARANY; HILFIKER-KLEINER; KARUMANCHI, 2022; LAISLA et al., 2023; PALEI et al., 2021), consoante ilustrado na Figura 4. Informações adicionais sobre a metodologia encontram-se no referido manuscrito. A partir do entendimento dos processos fisiopatológicos evidenciados por métodos tais quais o RUPP, torna-se relevante considerar a conduta farmacológica da PE no contexto clínico.

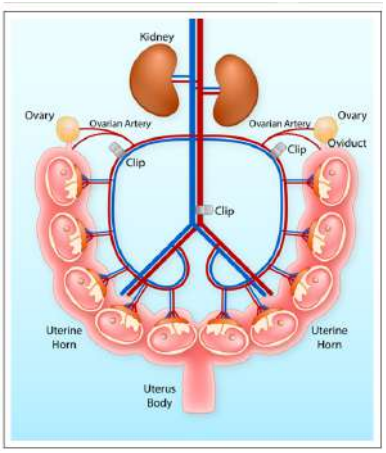


Figura 4. O modelo de redução do fluxo sanguíneo uterino (RUPP) constitui uma abordagem robusta para o estudo da pré-eclâmpsia. Ele reproduz a principal causa da doença (isquemia placentária) (1); reflete as principais manifestações clínicas (disfunção endotelial e lesões em órgãos) (2); espelha alterações moleculares e inflamatórias (anti-angiogênese e estresse oxidativo) (3); possibilita o estudo de vias de sinalização vascular e quinases (4); e apresenta alta reprodutibilidade (resultados consistentes, validação consolidada e viabilidade para testes de intervenções terapêuticas) (5). Fonte: (ARANY; HILFIKER-KLEINER; KARUMANCHI, 2022).

Tratamento (conduta farmacológica)

Embora a PE represente um importante problema de saúde global, as condutas com os fármacos ainda são limitadas. Na assistência à gestante, a terapia anti-hipertensiva geralmente inclui a metildopa (um inibidor adrenérgico de ação central), nifedipina (um bloqueador dos canais de cálcio) e hidralazina (um vasodilatador periférico), conforme as diretrizes estabelecidas pelo Relatório do Grupo de Trabalho do Programa Nacional de Educação sobre Pressão Alta na Gravidez (NHBPEP) (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS, 2020), consoante detalhado nas Tabelas 2 e 3.

No entanto, cerca de 40% das mulheres grávidas com PE não respondem ao tratamento anti-hipertensivo, e esse subgrupo de pacientes tende a apresentar os piores desfechos clínicos (AMARAL et al., 2021; LUIZON et al., 2016, 2017).

Tabela 2. Anti-hipertensivos indicados para uso na gestação.

Classe do fármaco	Fármaco	Dosagem dos comprimidos	Posologia
Agentes de ação central (simpaticolíticos, agonistas α2)	Metildopa	250 mg e 500 mg	750 a 2.000 mg/dia, 2 a 4x/dia
Agentes de ação central (simpaticolíticos, agonistas α2)	Clonidina	0,1 mg e 0,2 mg	0,2 a 0,6 mg/dia, 2 a 3x/dia
Bloqueadores dos canais de cálcio	Nifedipina de liberação prolongada	10 mg e 20 mg	20 a 120 mg/dia, 1 a 3x/dia
Bloqueadores dos canais de cálcio	Amlodipina	2,5 mg, 5 mg e 10 mg	5 a 20 mg/dia, 1 a 2x/dia
Vasodilatador periférico	Hidralazina	25 mg e 50 mg	50 a 150 mg/dia
Betabloqueadores	Metoprolol	25 mg, 50 mg e 100 mg	100 a 200 mg/dia, 1 a 2x/dia
Betabloqueadores	Carvedilol	6,25 mg e 12,5 mg	12,5 a 50 mg/dia, 1 a 2x/dia (recomendado iniciar com 12,5 mg/dia por 2 dias e depois aumentar a dose)

Fonte: adaptado de (PERAÇOLI et al., 2019). Todos os medicamentos listados atravessam a barreira placentária e apresentam perfil de segurança aceitável durante a gestação. A escolha do fármaco adequado depende da experiência do obstetra com a substância e da via de administração mais apropriada para cada caso, seja oral ou endovenosa.

Tabela 3. Critérios clínicos e laboratoriais para classificação da pré-eclâmpsia quanto à responsividade à terapia anti-hipertensiva.

Critério	Responsiva à terapia (R-PE)	Não responsiva (NR-PE)
Pressão arterial	Controlada com metildopa e/ou nifedipina	PA persistentemente ≥ 140/90 mmHg apesar do tratamento
Sintomas clínicos	Ausência ou resolução	Cefaleia, escotomas, dor epigástrica persistentes
Função renal	Normal	Creatinina > 1,2 mg/dL ou ureia elevada
Função hepática	Normal	AST > 70 U/L e ALT > 60 U/L
Proteinúria	Estável ou reduzida	> 2,0 g/24 h
Parâmetros fetais	Sem sinais de sofrimento fetal	RCIU, oligodrâmnio, CTG alterado, Doppler anormal
Necessidade terapêutica	Responde a metildopa ± ajuste	Necessidade de nifedipina/hidralazina e pior evolução clínica

Fonte: adaptado de (AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS, 2020) e de estudos prévios do grupo de pesquisa (LUIZON et al., 2016; LUIZON et al., 2017; LUIZON et al., 2022; SANDRIM et al., 2009), que descrevem a heterogeneidade da resposta ao tratamento anti-hipertensivo em desordens hipertensivas da gestação. R-PE: pré-eclâmpsia responsiva; NR-PE: pré-eclâmpsia não responsiva; PA: pressão arterial; AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase; RCIU: restrição de crescimento intrauterino; CTG: cardiotocografia.

Portanto, entender os mecanismos pelos quais a disfunção endotelial é induzida nesta doença é fundamental para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes. Nesse sentido, plataformas ômicas têm sido amplamente empregadas na compreensão dos processos envolvidos na PE, entre as quais se destaca a proteômica, que realiza uma análise abrangente e objetiva das proteínas em determinado sistema biológico.

Proteômica (surgimento e vantagens da estratégia)

O termo "proteoma" foi originalmente introduzido pelo geneticista Marc Wilkins e seu orientador Keith Williams, sendo definido como o "complemento proteico expresso pelo genoma" (WILKINS et al., 1996). Atualmente, essa definição se refere ao conjunto de proteínas expressas por uma célula, tecido ou organismo em um dado contexto, influenciado por fatores como ambiente, patógenos, metais tóxicos, medicamentos ou hormônios (BERG et al., 2014; SUHRE; MCCARTHY; SCHWENK, 2021; ZHU; BILGIN; SNYDER, 2003), vide Figura 5.

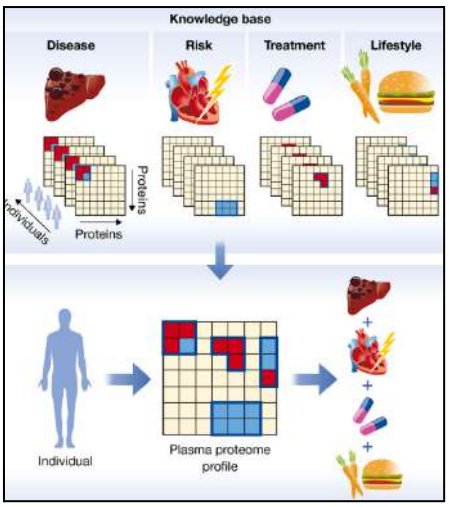


Figura 5. Análise do proteoma plasmático frente a diversos cenários: estilo de vida, doenças, tratamentos ou outras mudanças importantes. Fonte: (GEYER et al., 2017).

Esse campo de estudo visa entender as propriedades funcionais, estruturais e as interações entre as proteínas, além dos eventos biológicos nos quais elas estão envolvidas em nível molecular. Isso inclui a análise das características de cada tipo celular e das mudanças que ocorrem quando as células estão em um estado patológico (ZHU; BILGIN; SNYDER, 2003). Dada essa dinâmica, o proteoma apresenta maior complexidade e diversidade do que o genoma, cuja sequência genética é relativamente estável, enquanto as proteínas se modificam em resposta a diferentes estímulos e condições biológicas (BERG et al., 2014).

Existem aproximadamente 19.000–20.000 genes codificadores de proteínas no genoma humano (AMARAL et al., 2023; EZKURDIA et al., 2014; GENCODE, 2026), enquanto o número de proteoformas é significativamente maior devido à ocorrência de *splicing* alternativo e modificações pós-traducionais, como glicosilação e fosforilação, que ampliam a diversidade funcional do proteoma (BERG et al., 2014; JENSEN, 2004; GEYER et al., 2017; SUHRE; MCCARTHY; SCHWENK, 2021).

A proteômica compreende um conjunto diversificado de ferramentas analíticas voltadas ao perfilamento global do proteoma, incluindo abordagens baseadas em espectrometria de massas (MS), uma técnica altamente sensível e informativa fundamentada na formação de íons na fase gasosa e em sua separação de acordo com a razão massa/carga (m/z).

Entre essas metodologias, compreendem-se a cromatografia líquida acoplada à análise em tandem (LC-MS/MS) e diferentes estratégias de ionização e detecção como MALDI-TOF/TOF (*Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization*) e a ionização por electrospray (ESI-MS), aplicadas na identificação de peptídeos e proteínas (BIRHANU, 2023; DOMON; AEBERSOLD, 2006). Em paralelo, as eletroforeses unidimensional (SDS-PAGE) e bidimensional em gel de poliacrilamida (2D-PAGE) permanecem amplamente utilizadas por sua robustez e aplicabilidade na separação e análise de perfis proteicos em matrizes complexas (MÁJEK et al., 2011; PINTO et al., 2021).

Neste trabalho, adotou-se a SDS-PAGE como etapa de fracionamento, seguida da análises destas frações por MS, permitindo a determinação dos componentes proteicos presentes nas amostras (DOMON; AEBERSOLD, 2006). Empregou-se especificamente a ESI-MS, adequada à investigação de peptídeos em solução e à caracterização de sistemas heterogêneos, devido à sua elevada eficiência e capacidade de detecção e discriminação molecular (CAPPIELLO et al., 2001; GRANDORI et al., 2009).

Biomarcadores

Nesse cenário, a descoberta de biomarcadores na PE pode contribuir para um melhor entendimento dos subtipos responsivos e não responsivos da desordem, uma vez que estes indicadores correspondem a características mensuráveis que refletem processos biológicos normais ou patológicos, além de sinalizar respostas a exposições ou intervenções (FDA-NIH BIOMARKER WORKING GROUP, 2016).

Graças à proteômica, foram constatados novos e eficazes biomarcadores, resultando em diagnósticos precoces e em melhores estratégias terapêuticas (ALONSO et al., 2020; NGUYEN et al., 2019; SHELBAYA et al., 2024; TARCA et al., 2019).

Por meio desse enfoque (vide Figura 08), foram encontradas proteínas envolvidas em funções celulares e em vias afetadas por doenças (GARRISON et al., 2019; LINDOSO et al., 2016; QADRI et al., 2024; VAN VUGT et al., 2024), bem como os mecanismos de ação de fármacos e potenciais alvos moleculares (XU et al., 2018; YANG et al., 2024).

Na literatura científica, estudos comparativos do proteoma de indivíduos têm evidenciado proteínas diferencialmente expressas que podem atuar como marcadores associados a complicações cardiovasculares (BASAK et al., 2016; EDWARDS; WHITE; CORDWELL, 2008; SCHECHTER et al., 2014).

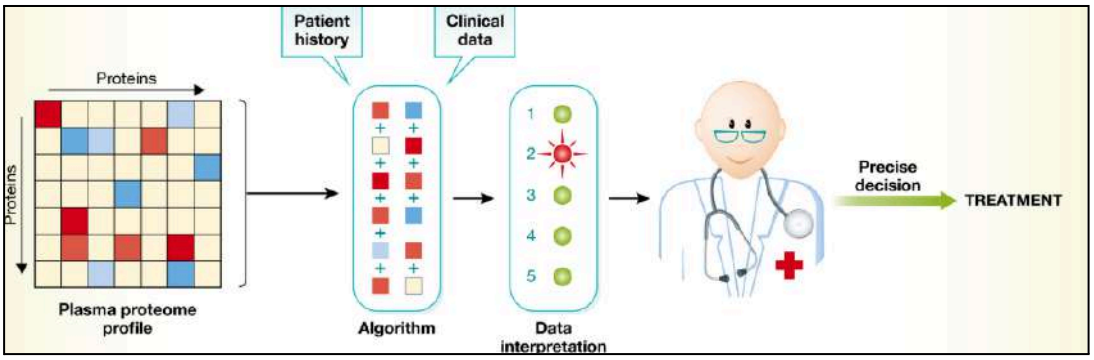


Figura 6. Implementação de dados proteômicos na prática clínica. Fonte: (GEYER et al., 2017). Painéis com múltiplas proteínas, juntamente com dados de estudos prévios, são integrados por meio de algoritmos. Isso permitirá ao médico oferecer recomendações de tratamento mais assertivas, considerando também o histórico do paciente e outras informações clínicas.

De forma semelhante, essas abordagens proteômicas também têm sido aplicadas à PE, especialmente na detecção de assinaturas moleculares associadas à predição da doença e de seus subtipos (BLANKLEY et al., 2013; TARCA et al., 2019), explorando a placenta (CAO; SAXENA; GRAY, 2024; JIN et al., 2017; MARY et al., 2017), as células trofoblásticas (MA et al., 2014) e fluídos biológicos, como sangue e urina (LEAL et al., 2025; LIM et al., 2024; NAVAJAS et al., 2022; STARODUBTSEVA et al., 2025). Alguns cientistas identificaram que as glicoproteínas específicas da gravidez (PSGs), PSG5 e PSG9, podem ser potenciais marcadores preditivos da PE (BLANKLEY et al., 2013)

Tarca e colaboradores (2019) identificaram alterações no proteoma plasmático materno anteriores ao diagnóstico da desordem hipertensiva, que permitem distinguir os fenótipos precoce (EOPE) e tardio (LOPE). Entre elas, ressalta-se a menor abundância do PlGF da isoforma 121 VEGF, entre a 22ª e a 28ª semana gestacional, cuja associação com a EOPE foi considerada relevante para sua discriminação (TARCA et al., 2019).

Além disso, pesquisadores encontraram 145 proteínas em tecidos placentários com expressão diferencial entre PE e controles (JIN et al., 2017). Os dados indicaram conexão principalmente com eventos inflamatórios e regulação do estresse oxidativo. Destaca-se que a desregulação no metabolismo da glutationa, importante antioxidante celular, pode contribuir para maior suscetibilidade ao desenvolvimento da doença (JIN et al., 2017).

Considerando essa mesma fonte biológica, outro estudo identificou 132 proteínas mitocondriais diferencialmente expressas entre casos de EOPE e gestantes saudáveis (GS) (XU et al., 2018). Parte dessas proteínas está envolvida no transporte de elétrons e na produção excessiva de espécies reativas de oxigênio, sugerindo que esses eventos desempenham papel central na disfunção mitocondrial e na fisiopatologia da condição (XU et al., 2018). Também existem outros trabalhos descritivos sobre variações na expressão de proteínas entre a PE e GS (NAVAJAS et al., 2022; SZABO et al., 2020; TU et al., 2020; YOUSSEF et al., 2021). Todavia, ressalta-se que a escolha do tipo de amostra biológica — soro ou plasma — pode influenciar significativamente o perfil proteômico detectado.

Durante a formação do soro, o processo de coagulação leva ao consumo de componentes da cascata, como fibrinogênio e fatores V e VIII, além da ativação plaquetária, com liberação de moléculas intracelulares e vesículas extracelulares, o que modifica a abundância relativa de analitos circulantes e pode introduzir vieses analíticos na MS (LAN et al., 2018; ZHU, 2024). Em contraste, o plasma preserva esses elementos em estado mais próximo ao fisiológico, sendo considerado mais adequado para quantificações reprodutíveis. À vista disso, as distintas características entre matrizes biológicas impactam diretamente a determinação de biomarcadores, reforçando a importância do desenho experimental em enfoques proteômicos (LIM et al., 2024; NAVAJAS et al., 2022; STARODUBTSEVA et al., 2025).

Nesse sentido, uma revisão sistemática que integrou 17 estudos envolvendo plasma e soro relatou 561 proteínas diferencialmente expressas em gestantes com PE, evidenciando variações entre subtipos clínicos e variedades metodológicas entre os trabalhos analisados (STARODUBTSEVA et al., 2025).

Em amostras séricas, Tu et al. (2020) constataram 70 proteínas diferencialmente expressas entre GS e EOPE, e 24 entre GS e LOPE. Essas proteínas associaram-se a alterações na cascata hemostática, no sistema complemento e no metabolismo lipídico, evidenciando o potencial da abordagem computacional na caracterização molecular dos subgrupos de PE. Outros autores analisaram o perfil de exossomos — vesículas extracelulares envolvidas na comunicação celular e no transporte de biomoléculas — isolados do soro, visando à identificação de proteínas relacionadas à disfunção endotelial e à inflamação (NAVAJAS et al., 2022).

Estudos metodológicos adicionais demonstram que, mesmo fora do âmbito das desordens hipertensivas, a escolha entre plasma e soro influencia o perfil de expressão proteica, reforçando a importância da padronização das condições pré-analíticas (tipo de amostra, classe de anti coagulante utilizada na obtenção da fração plasmática, tempo até o processamento e temperatura de coleta) e das etapas de preparo e armazenamento (centrifugação, purificação e conservação a −80 °C) para a descoberta confiável de biomarcadores (LAN et al., 2018; MURAOKA et al., 2022; ZHU, 2024). Ademais, alterações funcionais das proteínas, incluindo modificações pós-traducionais e mudanças na atividade enzimática, desempenham papel fundamental na fisiopatologia da PE.

Assim, abordagens como a quinômica, que avaliam globalmente a atividade das proteínas quinases — enzimas essenciais na regulação de diversos processos celulares (CHEN et al., 2022) —, podem revelar mecanismos moleculares desregulados e alvos terapêuticos não detectáveis por métodos convencionais (HOU; LIU, 2023; OPPERMANN et al., 2009; WALKER et al., 2018), complementando os achados obtidos por proteômica e análises bioinformáticas.

Quinômica: análise da sinalização por fosforilação

De modo geral, uma quinase é responsável por catalisar a adição de um grupo fosfato (PO_4^{3-}) a outra molécula, em um fenômeno denominado fosforilação. Esse mecanismo atua como um "interruptor molecular" intracelular, possibilitando a ativação ou inativação de proteínas e o controle dinâmico de múltiplas vias de sinalização (CHEN et al., 2022; CIPAK, 2022). Em conjunto com a desfosforilação, constitui um sistema regulatório rápido e reversível que modula a atividade da maioria das proteínas. Assim, essas enzimas têm contribuição determinante na divisão celular, proliferação, metabolismo, transcrição gênica, diferenciação e apoptose, sendo imprescindíveis para a homeostase celular. Sua desregulação está associada ao desenvolvimento de diversas doenças, incluindo complicações cardiovasculares (CHEN et al., 2022; CIPAK, 2022).

Desde a identificação da primeira proteína quinase, em 1959, foram descritos 518 membros dessa família enzimática no genoma humano (CHEN et al., 2022). Essas enzimas podem ser classificadas de acordo com o tipo de resíduo de aminoácido fosforilado, compreendendo três grupos principais: quinases de serina/treonina (STKs), que participam do controle de diversos eventos celulares; quinases de tirosina (TKs), envolvidas em vias relacionadas ao crescimento celular e à oncogênese; e quinases de dupla especificidade, capazes de atuar sobre diferentes resíduos, ampliando a complexidade e a eficiência da sinalização celular (CAUNT; KEISE, 2013; CHEN et al., 2022). Nesse sentido, numerosos estudos têm investigado estratégias farmacológicas e gênicas direcionadas às proteínas quinases, reforçando seu potencial como alvos para a prevenção e o tratamento de afecções cardiovasculares (CHEN et al., 2022).

Nesse cenário, a análise global das mesmas torna-se particularmente relevante para a compreensão de suas ações em condições fisiológicas e patológicas. O conjunto completo de quinases presentes no genoma, denominado quinoma, compreende centenas de enzimas com múltiplas atuações. Mudanças em sua atividade podem revelar disfunções em vias de sinalização que não são detectáveis apenas por análises de expressão proteica ou transcriptômica (HOU; LIU, 2023; OPPERMANN et al., 2009). Nesse sentido, perspectivas quinômicas exploram assinaturas moleculares e biomarcadores associados a estados patológicos, além da descoberta de vias desajustadas e potenciais alvos terapêuticos.

Essas estratégias também possibilitam a distinção de fenótipos clínicos por meio de investigações integradas de proteômica materna e transcriptômica placentária (FENG et al., 2022; MICHEEL et al., 2012; MUMCU et al., 2025). Embora a aplicação da quinômica na PE ainda seja limitada, trabalhos em outros contextos anômalos, como o câncer, já demonstraram sua capacidade de apontar vias de sinalização aberrantes e possíveis alvos de intervenção (WALKER et al., 2018). Logo, o emprego dessa metodologia em tecidos-alvo relevantes pode fornecer novas perspectivas sobre fenômenos envolvidos na disfunção vascular, na inflamação e na má adaptação placentária, complementando as ferramentas ômicas tradicionais.

JUSTIFICATIVA

Apesar dos avanços nas pesquisas sobre a PE, ainda persistem lacunas na compreensão de sua heterogeneidade molecular, especialmente em relação à resposta ao tratamento anti-hipertensivo. Até o momento, não há estudos que avaliem o perfil proteômico de gestantes com PE estratificadas conforme a responsividade terapêutica, o que limita a identificação de mecanismos associados às diferentes apresentações clínicas da doença.

Esta Tese buscou preencher essa lacuna ao investigar proteínas diferencialmente expressas entre gestantes com PE responsivas e não responsivas, com ênfase em processos relacionados à disfunção endotelial, inflamação e alterações vasculares. A caracterização dessas assinaturas proteômicas contribuiu para a compreensão dos fenômenos envolvidos na heterogeneidade clínica dessa desordem hipertensiva da gestação.

De forma complementar, a abordagem quinômica em modelo RUPP permitiu a avaliação global da atividade de quinases placentárias e de vias de sinalização associadas à angiogênese e à inflamação. A integração dessas estratégias possibilitou a análise conjunta de modificações proteômicas sistêmicas e de eventos de sinalização intracelular.

Por fim, a identificação de proteínas e vias diferencialmente reguladas pode contribuir para a descoberta de biomarcadores circulantes e potenciais alvos terapêuticos, com impacto na estratificação de risco e no manejo da PE.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente Tese contribui para a compreensão aprofundada da fisiopatologia da PE, abordando diferentes dimensões dessa desordem hipertensiva gestacional por meio de análises proteômicas em amostras humanas e quinômicas em modelo experimental. Em conjunto, os resultados evidenciam que a PE, mais do que uma condição homogênea, representa um espectro de fenótipos biológicos associados tanto à severidade clínica quanto à eficácia do tratamento anti-hipertensivo.

A identificação de assinaturas proteômicas distintas entre pacientes responsivas e não responsivas evidencia a participação de mecanismos específicos na modulação da resposta farmacológica. As proteínas diferencialmente expressas estão relacionadas principalmente a vias inflamatórias, imunológicas e hemostáticas, sugerindo que desregulações nesses sistemas favorecem a heterogeneidade terapêutica e a evolução clínica do quadro.

Paralelamente, a comparação entre gestantes com e sem sinais de gravidade demonstrou que as formas mais graves apresentam um perfil caracterizado por alterações em proteínas ligadas à coagulação, imunidade, metabolismo e remodelamento da matriz extracelular, reforçando a existência de subfenótipos moleculares distintos.

De forma complementar, o modelo RUPP evidenciou que perturbações na sinalização placentária mediada por quinases se associam ao comprometimento de vias relacionadas à angiogênese e à inflamação, contribuindo ao desenvolvimento das manifestações maternas e fetais características dessa síndrome.

Em síntese, os dados obtidos indicam que a PE resulta da interação entre disfunção placentária, resposta inflamatória sistêmica e comprometimento vascular materno, culminando em perfis distintos associados à severidade e à resposta ao tratamento. Esses resultados ressaltam o potencial da proteômica e da quinômica para ampliar a compreensão dos mecanismos subjacentes à condição, além de favorecer a identificação de biomarcadores e estratégias terapêuticas inovadoras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, R.; JAIN, A. K.; MITTAL, P.; KOHLI, M.; JAWANJAL, P.; RATH, G. Association of pro- and anti-inflammatory cytokines in preeclampsia. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, v. 33, n. 4, e22834, 2019. DOI: 10.1002/jcla.22834.

AKBARI, R.; HANTOUSHZADEH, S.; PANAHI, Z.; BAHONAR, S.; GHAEMI, M. A bibliometric review of 35 years of studies about preeclampsia. *Frontiers in Physiology*, v. 14, 2023, e1110399. DOI: 10.3389/fphys.2023.1110399.

ALONSO, A.; CHEN, L. Y.; RUDSER, K. D.; NORBY, F. L.; ROONEY, M. R.; LUTSEY, P. L. Effect of magnesium supplementation on circulating biomarkers of cardiovascular disease. *Nutrients*, v. 12, n. 6, e1697, 2020. DOI: 10.3390/nu12061697.

AMARAL, P.; CARBONELL-SALA, S.; DE LA VEGA, F. M.; FAIAL, T.; FRANKISH, A.; GINGERAS, T.; GUIGO, R.; HARROW, J. L.; HATZIGEORGIOU, A. G.; JOHNSON, R.; MURPHY, T. D.; PERTEA, M.; PRUITT, K. D.; PUJAR, S.; TAKAHASHI, H.; ULITSKY, I.; VARABYOU, A.; WELLS, C. A.; YANDELL, M. et al. The status of the human gene catalogue. *Nature*, v. 622, n. 7981, p. 41–47, 2023. https://doi.org/10.1038/s41586-023-06490-x.

AMARAL, L. M.; SANDRIM, V. C.; KUTCHER, M. E.; SPRADLEY, F. T.; CAVALLI, R. C.; TANUS-SANTOS, J. E.; PALEI, A. C. Circulating total cell-free DNA levels are increased in hypertensive disorders of pregnancy and associated with prohypertensive factors and adverse clinical outcomes. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 2, p. 1–16, 2021. DOI: 10.3390/ijms22020564.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Fetal growth restriction: ACOG practice bulletin, number 227. *Obstetrics and Gynecology*, v. 137, n. 2, p. e16–e28, 2021. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004251.

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. *Obstetrics and Gynecology*, v. 135, n. 6, p. e237–e260, 2020. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003891.

ARANY, Z.; HILFIKER-KLEINER, D.; KARUMANCHI, S. A. Animal models of cardiovascular complications of pregnancy. *Circulation Research*, v. 130, n. 12, p. 1763–1788, 2022. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320395

BASAK, T.; TANWAR, V. S.; BHARDWAJ, G.; BHARDWAJ, N.; AHMAD, S.; GARG, G.; SREENIVAS, V.; KARTHIKEYAN, G.; SETH, S.; SENGUPTA, S. Plasma proteomic analysis of stable coronary artery disease indicates impairment of reverse cholesterol pathway. *Scientific Reports*, v. 6, art. 28042, 2016. DOI: 10.1038/srep28042.

BAYOUMI, M. A.; ZHU, C. Y.; LI, Y.; CHEHAB, R. F.; WANG, E. Z.; SUSARLA, S. M.; VOONG, C.; CHEN, H.; CABATU, M. C.; SORSBY-JONES, H.; ZHU, Y. Global prevalence of hypertensive disorders of pregnancy: a scoping review and global perspective by country and region. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, v. 13, art. 1692590, 2026. DOI: 10.3389/fcvm.2026.1692590.

BERG, J. M.; TYMOCZKO, J. L.; STRYER, L.; GATTO JUNIOR, G. J. Canais e bombas de membranas. In: BERG, J. M. et al. *Bioquímica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. cap. 13, p. 380-409.

BERTOZZI-MATHEUS, M.; BUENO-PEREIRA, T. O.; VIANA-MATTIOLI, S.; CARLSTRÖM, M.; CAVALLI, R. C.; SANDRIM, V. C. Different profiles of circulating arginase 2 in subtypes of preeclampsia pregnant women. *Clinical Biochemistry*, v. 92, p. 25-33, 2021. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2021.03.002.

BIRHANU, A. G. Mass spectrometry-based proteomics as an emerging tool in clinical laboratories. *Clinical Proteomics*, v. 20, n. 1, art. 32, 2023. DOI: 10.1186/s12014-023-09424-x.

BLANKLEY, R. T.; FISHER, C.; WESTWOOD, M.; NORTH, R.; BAKER, P. N.; WALKER, M. J.; WILLIAMSON, A.; WHETTON, A. D.; LIN, W.; McCOWAN, L.; ROBERTS, C. T.; COOPER, G. J. S.; UNWIN, R. D.; MYERS, J. E. A label-free selected reaction monitoring workflow identifies a subset of pregnancy specific glycoproteins as potential predictive markers of early-onset pre-eclampsia. *Molecular & Cellular Proteomics*, v. 12, n. 11, p. 3148–3159, 2013. DOI: 10.1074/mcp.m112.026872.

BROWN, M. A.; MAGEE, L. A.; KENNY, L. C.; KARUMANCHI, S. A.; MCCARTHY, F. P.; SAITO, S.; HALL, D. R.; WARREN, C. E.; ADOYI, G.; ISHAKU, S. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, v. 13, p. 291–310, 2018. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.

BRUBAKER, D. B.; ROSS, M. G.; MARINOFF, D. The function of elevated plasma fibronectin in preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 166, n. 2, p. 526–531, 1992. DOI: 10.1016/0002-9378(92)91663-U.

CAO, C.; SAXENA, R.; GRAY, K. J. Placental origins of preeclampsia: insights from multi-omic studies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 17, art. 9343, 2024. DOI: 10.3390/ijms25179343.

CAPPIELLO, A.; FAMIGLINI, G.; MANGANI, F.; PALMA, P. New trends in the application of electron ionization to liquid chromatography–mass spectrometry interfacing. *Mass Spectrometry Reviews*, v. 20, n. 2, p. 88–104, 2001. DOI: 10.1002/mas.1004.

CAUNT, C. J.; KEYSE, S. M. Dual-specificity MAP kinase phosphatases (MKPs): shaping the outcome of MAP kinase signalling. *The FEBS Journal*, v. 280, n. 2, p. 489–504, 2013. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08716.x.

CHEN, J.; LI, Y.; DU, C.; WEI, T.; SHAN, T.; WANG, L. Protein kinases in cardiovascular diseases. *Chinese Medical Journal*, v. 135, n. 5, p. 557–570, 2022. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001870.

CIPAK, L. Protein kinases: function, substrates, and implication in diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 7, art. 3560, 2022. DOI: 10.3390/ijms23073560.

DANE, C.; BUYUKASIK, H.; DANE, B.; YAYLA, M. Maternal plasma fibronectin and advanced oxidative protein products for the prediction of preeclampsia in high-risk pregnancies: a prospective cohort study. *Fetal Diagnosis and Therapy*, v. 26, n. 4, p. 189–194, 2009. DOI: 10.1159/000259317.

DIMITRIADIS, E.; ROLNIK, D. L.; ZHOU, W.; ESTRADA-GUTIERREZ, G.; KOGA, K.; FRANCISCO, R. P. V.; WHITEHEAD, C.; HYETT, J.; DA SILVA COSTA, F.; NICOLAIDES, K.; MENKHORST, E. Pre-eclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 9, n. 1, art. 8, 2023. DOI: 10.1038/s41572-023-00417-6.

DOMON, B.; AEBERSOLD, R. Mass spectrometry and protein analysis. *Science*, v. 312, n. 5771, p. 212–217, 2006. DOI: 10.1126/science.1124619.

EDWARDS, A. V. G.; WHITE, M. Y.; CORDWELL, S. J. The role of proteomics in clinical cardiovascular biomarker discovery. *Molecular & Cellular Proteomics*, v. 7, p. 1824–1837, 2008. DOI: 10.1074/mcp.R800007-MCP200..

EZKURDIA, I.; JUAN, D.; RODRIGUEZ, J. M.; FRANKISH, A.; DIEKHANS, M.; HARROW, J.; VAZQUEZ, J.; VALENCIA, A.; TRESS, M. L. Multiple evidence strands suggest that there may be as few as 19 000 human protein-coding genes. *Human Molecular Genetics*, v. 23, n. 22, p. 5866–5878, 2014. DOI: 10.1093/hmg/ddu309.

FENG, Y.; LIAN, X.; GUO, K.; ZHANG, G.; HUANG, X. A comprehensive analysis of metabolomics and transcriptomics to reveal major metabolic pathways and potential biomarkers of human preeclampsia placenta. *Frontiers in Genetics*, v. 13, art. 1010657, 2022. DOI: 10.3389/fgene.2022.1010657.

FDA-NIH BIOMARKER WORKING GROUP. BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); Silver Spring (MD): Food and Drug Administration (US), 2016-. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/. Accessed on: 22 January 2022.

FÖRSTERMANN, U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology*, v. 459, n. 6, p. 923–939, 2010. DOI: 10.1007/s00424-010-0808-2.

GARRISON, C. B.; ZHANG, Y.; NAVARRO, S. L.; RANDOLPH, T. W.; HULLAR, M. A. J.; KRATZ, M.; NEUHOUSER, M. L.; RAFTERY, D.; LAMPE, P. D.; LAMPE, J. W. Proteomic analysis of plasma reveals fat mass influences cancer-related pathways in healthy humans fed controlled diets differing in glycemic load. *Cancer Prevention Research*, v. 12, n. 9, p. 567–578, 2019. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-19-0175.

GENCODE. *Human release statistics*. [S. l.], GENCODE, 2026. Available at: https://www.gencodegenes.org/human/stats.html. Accessed on: 13 June 2026.

GEYER, P. E.; HOLDT, L. M.; TEUPSUR, D.; MANN, M. Revisiting biomarker discovery by plasma proteomics. *Molecular Systems Biology*, v. 13, n. 9, art. 942, 2017. DOI: 10.15252/msb.20156297.

GRANDORI, R.; SANTAMBROGIO, C.; BROCCA, S.; INVERNIZZI, G.; LOTTI, M. Electrospray-ionization mass spectrometry as a tool for fast screening of protein structural properties. *Biotechnology Journal*, v. 4, n. 1, p. 73–87, 2009. DOI: 10.1002/biot.200800250.

GUIDA, J. P. D. S.; ANDRADE, B. G. de; PISSINATTI, L. G. F.; RODRIGUES, B. F.; HARTMAN, C. A.; COSTA, M. L. Prevalence of preeclampsia in Brazil: an integrative review. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 44, n. 7, p. 686–691, 2022. DOI: 10.1055/s-0042-1742680.

HOU, Z.; LIU, H. Mapping the protein kinome: current strategy and future direction. *Cells*, v. 12, n. 6, art. 925, 2023. DOI: https://doi.org/10.3390/cells12060925.

HUHN, E. A.; HOFFMANN, I.; MARTINEZ DE TEJADA, B.; LANGE, S.; SAGE, K. M.; ROBERTS, C. T.; GRAVETT, M. G.; NAGALLA, S. R.; LAPAIRE, O. Maternal serum glycosylated fibronectin as a short-term predictor of preeclampsia: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 20, n. 1, art. 280, 2020. DOI: 10.1186/s12884-020-2809-2

IVES, C. W.; SINKEY, R.; RAJAPREYAR, I.; TITA, A. T. N.; OPARIL, S. Preeclampsia—pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 76, n. 14, p. 1690–1702, 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.08.014.

JACQUEMYN, Y.; ZEMTSOVA, O. Risk factors and prediction of preeclampsia. *Acta Clinica Belgica*, v. 65, n. 1, p. 1–12, 2010. DOI: 10.1179/acb.2010.001.

JENSEN, O. N. Modification-specific proteomics: characterization of post-translational modifications by mass spectrometry. *Current Opinion in Chemical Biology*, v. 8, p. 33–41, 2004. DOI: 10.1016/j.cbpa.2003.12.009.

JIN, X.; XU, Z.; CAO, J.; SHAO, P.; ZHOU, M.; QIN, Z.; LIU, Y.; YU, F.; ZHOU, X.; JI, W.; CAI, W.; MA, Y.; WANG, C.; SHAN, N.; YANG, N.; CHEN, X.; LI, Y. Proteomics analysis of human placenta reveals glutathione metabolism dysfunction as the underlying pathogenesis for preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta – Proteins and Proteomics*, v. 1865, n. 9, p. 1207–1214, 2017. DOI: 10.1016/j.bbapap.2017.07.003.

JUNG, E.; ROMERO, R.; YEO, L.; GOMEZ-LOPEZ, N.; CHAEMSAITHONG, P.; JAOVISIDHA, A.; GOTSH, F.; EREZ, O. The etiology of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 226, n. 2, p. S844–S866, 2022. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.

KAIHARA, J. N. S.; DE MORAES, F. R.; NUNES, P. R.; ALVES, M. G.; CAVALLI, R. C.; TASIC, L.; SANDRIM, V. C. Plasma metabolic profile reveals signatures of maternal health during gestational hypertension and preeclampsia without and with severe features. *PLOS ONE*, v. 19, n. 11, e0314053, 2024. DOI: 10.1371/journal.pone.0314053.

LEAL, C. R. V.; BOTEZELLI, H.; LAS CASAS, J. F. do C.; SIMÕES E SILVA, A. C.; REIS, F. M. Urinary biomarkers of preeclampsia: an update. *Advances in Clinical Chemistry*, v. 124, p. 197–211, 2025. DOI: 10.1016/bs.acc.2024.11.002.

LEEFLANG, M. M. G.; CNOSSEN, J. S.; VAN DER POST, J. A. M.; MOL, B. W. J.; KHAN, K. S.; TER RIET, G. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia: a systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 133, n. 1, p. 12–19, 2007. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2007.01.003.

LIM, J. H.; LIM, J. M.; LEE, H. M.; LEE, H. J.; KWAK, D. W.; HAN, Y. J.; KIM, M. Y.; JUNG, S. H.; KIM, Y. R.; RYU, H. M.; KIM, K. P. Systematic proteome profiling of maternal plasma for development of preeclampsia biomarkers. *Molecular & Cellular Proteomics*, v. 23, n. 9, e100826, 2024. DOI: 10.1016/j.mcpro.2024.100826.

LINDOSO, R. S.; SANDIM, V.; COLLINO, F.; CARVALHO, A. B.; DIAS, J.; DA COSTA, M. R.; ZINGALI, R. B.; VIEYRA, A. Proteomics of cell-cell interactions in health and disease. *Proteomics*, v. 16, n. 2, p. 328–344, 2016. DOI: 10.1002/pmic.201500341.

LUIZON, M. R.; CALDEIRA-DIAS, M.; DEFFUNE, E.; FERNANDES, K. S.; CAVALLI, R. C.; TANUS-SANTOS, J. E.; SANDRIM, V. C. Antihypertensive therapy in pre-eclampsia: effects of plasma from nonresponsive patients on endothelial gene expression. *Pharmacogenomics*, v. 17, n. 10, p. 1121–1127, 2016. DOI: 10.2217/pgs-2016-0033.

LUIZON, M. R.; PALEI, A. C. T.; BELO, V. A.; AMARAL, L. M.; LACCHINI, R.; DUARTE, G.; CAVALLI, R. C.; SANDRIM, V. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Gene-gene interactions in the NAMPT pathway, plasma visfatin/NAMPT levels, and antihypertensive therapy responsiveness in hypertensive disorders of pregnancy. *Pharmacogenomics Journal*, v. 17, n. 5, p. 427–434, 2017. DOI: 10.1038/tpj.2016.35.

LUIZON, M. R.; PEREIRA, D. A.; MAMEDE, I.; CERON, C. S.; CAVALLI, R. C.; PALEI, A. C.; SANDRIM, V. C. Antihypertensive therapy responsiveness and adverse outcomes in preeclampsia: insights into molecular mechanisms underlying cardiovascular and renal complications. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, art. 1281382, 2023. DOI: 10.3389/fphar.2023.1281382.

LUIZON, M. R.; PINTO-SOUZA, C. C.; COELI-LACCHINI, F.; LACCHINI, R.; CAVALLI, R. C.; SANDRIM, V. C. ARG2 single-nucleotide polymorphism rs3742879 affects plasma arginase 2 levels, nitric oxide formation and antihypertensive therapy response in preeclampsia. *Pharmacogenomics*, v. 23, n. 13, p. 713–722, 2022. DOI: 10.2217/pgs-2022-0079.

MA, K.; JIN, H.; HU, R.; XIONG, Y.; ZHOU, S.; TING, P.; CHENG, Y.; YANG, Y.; YANG, P.; LI, X. A proteomic analysis of placental trophoblastic cells in preeclampsia–eclampsia. *Cell Biochemistry and Biophysics*, v. 69, n. 2, p. 247–258, 2014. DOI: 10.1007/s12013-013-9792-4.

MAGEE, L. A. *et al.* The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP): classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, v. 27, p. 148–169, 2022. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.09.008.

MÁJEK, P.; REICHELTOVÁ, Z.; SUTTNAR, J.; MALÝ, M.; ORAVEC, M.; PEČÁNKOVÁ, K.; DYR, J. E. Plasma proteome changes in cardiovascular disease patients: novel isoforms of apolipoprotein A1. *Journal of Translational Medicine*, v. 9, art. 84, 2011. DOI: 10.1186/1479-5876-9-84.

MARY, S.; KULKARNI, M. J.; MALAKAR, D.; JOSHI, S. R.; MEHENDALE, S. S.; GIRI, A. P. Placental proteomics provides insights into pathophysiology of pre-eclampsia and predicts possible markers in plasma. *Journal of Proteome Research*, v. 16, n. 2, p. 1050–1060, 2017. DOI: https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00955.

MAYNARD, S. E.; MIN, J.-Y.; MERCHAN, J.; LIM, K.-H.; LI, J.; MONDAL, S.; LIBERMANN, T. A.; MORGAN, J. P.; SELLKE, F. W.; STILLMAN, I. E.; EPSTEIN, F. H.; SUKHATME, V. P.; KARUMANCHI, S. A. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *Journal of Clinical Investigation*, v. 111, n. 5, p. 649–658, 2003. DOI: 10.1172/JCI17189.

MICHEEL, C. M.; NASS, S. J.; OMENN, G. S. *Omics-based clinical discovery: science, technology, and applications*. In: COMMITTEE ON THE REVIEW OF OMICS-BASED TESTS FOR PREDICTING PATIENT OUTCOMES IN CLINICAL TRIALS. *Evolution of translational omics: lessons learned and the path forward*. Washington, DC: National Academies Press, 2012. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK202165/. Acesso em: 1 dec 2025.

MORADI, Z.; MORADI, P.; MESHKIBAF, M. H.; ALESOFOOR, M.; SHARAFI, M.; JAFARZADEH, S. The comparison of plasma fibronectin in term and preterm delivery: a cross-sectional, descriptive-analytical study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, v. 18, n. 1, p. 11–20, 2020. DOI: 10.18502/ijrm.v18i1.6191.

MUMCU, A.; SARIODAN, E.; DÜZ, S. A.; TUNCAY, G.; ERDOĞAN, A.; KARAER, K.; ONAT, T.; KARAER, A.; DOĞAN, B. Multi-omics analysis of placental metabolomics and transcriptomics datasets reveals comprehensive insights into the pathophysiology of preeclampsia. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v. 256, art. 116701, 2025. DOI: 10.1016/j.jpba.2025.116701.

NAVAJAS, R.; RAMOS-FERNANDEZ, A.; HERRAIZ, I.; GALINDO, A.; BARTHA, J. L.; CORRALES, F.; PARADELA, A. Quantitative proteomic analysis of serum-purified exosomes identifies putative pre-eclampsia-associated biomarkers. *Clinical Proteomics*, v. 19, n. 1, p. 5, 2022. DOI: https://doi.org/10.1186/s12014-022-09342-4.

NGUYEN, T. P. H.; PATRICK, C. J.; PARRY, L. J.; FAMILARI, M. Using proteomics to advance the search for potential biomarkers for preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, v. 14, n. 4, e0214671, 2019. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214671.

NUNES, P. R.; PALEI, A. C. T.; SANDRIM, V. C. Understanding preeclampsia: from phenotypes to treatment. *Trends in Molecular Medicine*, v. 31, n. 8, p. 770–771, 2025. DOI: 10.1016/j.molmed.2025.05.008

OPPERMANN, F. S.; GNAD, F.; OLSEN, J. V.; HORNBERGER, R.; GREFF, Z.; KÉRI, G.; MANN, M.; DAUB, H. Large-scale proteomics analysis of the human kinome. *Molecular and Cellular Proteomics*, v. 8, n. 7, p. 1751–1764, 2009. DOI: 10.1074/mcp.M800588-MCP200.

PAAUW, N. D.; LELY, A. T. Cardiovascular sequels during and after preeclampsia. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 1065, p. 455–470, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-77932-4_28.

PALMIERO, P.; CARETTO, P.; CICCONE, M. M.; MAIELLO, M.; on behalf of the I.C.I.S.C.U. (Italian Chapter of International Society Cardiovascular Ultrasound). Long-term cardiovascular risk and maternal history of pre-eclampsia. *Journal of Clinical Medicine*, v. 14, n. 9, p. 3121, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm14093121.

PEREIRA, D. A.; SANDRIM, V. C.; PALEI, A. C.; AMARAL, L. M.; BELO, V. A.; LACCHINI, R.; CAVALLI, R. C.; TANUS-SANTOS, J. E.; LUIZON, M. R. NAMPT single-nucleotide polymorphism rs1319501 and visfatin/NAMPT affect nitric oxide formation, sFlt-1 and antihypertensive therapy response in preeclampsia. *Pharmacogenomics*, v. 22, n. 8, p. 451–464, 2021. DOI: https://doi.org/10.2217/pgs-2021-0006.

PINTO, L. C. S.; MELLO, A. P. Q.; IZAR, M. C. O.; DAMASCENO, N. R. T.; NETO, A. M. F.; FRANÇA, C. N.; CAIXETA, A.; BIANCO, H. T.; PÓVOA, R. M. S.; MOREIRA, F. T.; BACCHIN, A. S. F.; FONSECA, F. A. Main differences between two highly effective lipid-lowering therapies in subclasses of lipoproteins in patients with acute myocardial infarction. *Lipids in Health and Disease*, v. 20, n. 1, p. 124, 2021. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-021-01559-w.

PINTO-SOUZA, C. C.; KAIHARA, J. N. S.; NUNES, P. R.; MASTELLA, M. H.; ROSSINI, B. C.; CAVECCHI-MENDONÇA, B.; CAVALLI, R. de C.; SANTOS, L. D. dos; SANDRIM, V. C. Different proteomic profiles regarding antihypertensive therapy in preeclampsia pregnant. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 16, p. 8738, 2024. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms25168738.

POSSOMATO-VIEIRA, J. S.; KHALIL, R. A. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. In: KAPLAN, N. M.; LORENZI, G.; others (eds.). *Advances in pharmacology*. v. 77. Cambridge, MA: Academic Press, 2016. p. 361–431. DOI: https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.008.

QADRI, S.; SOHAIL, M. U.; AKHTAR, N.; PIR, G. J.; YOUSIF, G.; PANANCHIKKAL, S. V.; AL-NOUBI, M.; CHOI, S.; SHUAIB, A.; HAIK, Y.; PARRAY, A.; SCHMIDT, F. Mass spectrometry-based proteomic profiling of extracellular vesicle proteins in diabetic and non-diabetic ischemic stroke patients: a case-control study. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 11, p. 1387859, 2024. DOI: https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1387859.

RANA, S.; BURKE, S. D.; KARUMANCHI, S. A. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 226, n. 1, p. S2–S17, 2022. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.022

RANA, S.; LEMOINE, E.; GRANGER, J. P.; KARUMANCHI, S. A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation Research*, v. 124, n. 7, p. 1094–1112, 2019. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

REDMAN, C. W. G.; STAFF, A. C.; ROBERTS, J. M. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 226, n. 2, p. S907–S927, 2022. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.047

ROBERTS, J. M.; RICH-EDWARDS, J. W.; MCELRATH, T. F.; GARMIRE, L.; MYATT, L. Subtypes of preeclampsia: recognition and determining clinical usefulness. *Hypertension*, v. 77, n. 5, p. 1430–1441, 2021. DOI: https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14781.

SANDRIM, V. C.; PALEI, A. C. T.; ELEUTERIO, N.; TANUS-SANTOS, J. E.; CAVALLI, R. C. Antihypertensive therapy in preeclampsia is not modulated by VEGF polymorphisms. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 291, n. 4, p. 799–803, 2015. DOI 10.1007/s00404-014-3475-2.

SANDRIM, V. C.; PALEI, A. C. T.; METZGER, I. F.; GOMES, V. A.; CAVALLI, R. C.; TANUS-SANTOS, J. E. Nitric oxide formation is inversely related to serum levels of antiangiogenic factors soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia. *Hypertension*, v. 52, n. 2, p. 402–407, 2008. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.115006.

SCHECHTER, M. A.; HSIEH, M. K. H.; NJOROGE, L. W.; THOMPSON, J. W.; SODERBLOM, E. J.; FEGER, B. J.; TROUPES, C. D.; HERSHBERGER, K. A.; ILKAYEVA, O. R.; NAGEL, W. L.; LANDINEZ, G. P.; SHAH, K. M.; BURNS, V. A.; SANTACRUZ, L.; HIRSCHEY, M. D.; FOSTER, M. W.; MILANO, C. A.; MOSELEY, M. A.; PIACENTINO, V.; BOWLES, D. E. Phosphoproteomic profiling of human myocardial tissues distinguishes ischemic from non-ischemic end stage heart failure. *PLOS ONE*, v. 9, n. 8, e104157, 2014. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104157

SHELBAYA, K.; ARTHUR, V.; YANG, Y.; DORBALA, P.; BUCKLEY, L.; CLAGGETT, B.; SKALI, H.; DUFRESNE, L.; YANG, T. Y.; ENGERT, J. C.; THANASSOULOIS, G.; FLOYD, J.; AUSTIN, T. R.; BORTNICK, A.; KIZER, J.; FREITAS, R. C. C.; SINGH, S. A.; AIKAWA, E.; HOOGEVEEN, R. C.; et al. Large-scale proteomics identifies novel biomarkers and circulating risk factors for aortic stenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, v. 83, n. 5, p. 577–591, 2024. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.021.

STARODUBTSEVA, N.; POLUEKTOVA, A.; TOKAREVA, A.; KUKAEV, E.; AVDEEVA, A.; RIMSKAYA, E.; KHODZAYEVA, Z. Proteome-based maternal plasma and serum biomarkers for preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Life*, v. 15, n. 5, p. 776, 2025. DOI: https://doi.org/10.3390/life15050776

SUHRE, K.; MCCARTHY, M. I.; SCHWENK, J. M. Genetics meets proteomics: perspectives for large population-based studies. *Nature Reviews Genetics*, v. 22, n. 1, p. 19–37, 2021. DOI: 10.1038/s41576-020-0268-2.

SZABO, S.; KARASZI, K.; ROMERO, R.; TOTH, E.; SZILAGYI, A.; GELENCSER, Z.; XU, Y.; BALOGH, A.; SZALAI, G.; HUPUCZI, P.; HARGITAI, B.; KRENÁCS, T.; HUNYADI-GULYAS, E.; DARULA, Z.; KEKESI, K. A.; TARCA, A. L.; EREZ, O.; JUHASZ, G.; KOVALSZKY, I. et al. Proteomic identification of Placental Protein 1 (PP1), PP8, and PP22 and characterization of their placental expression in healthy pregnancies and in preeclampsia. *Placenta*, v. 99, p. 197–207, 2020. DOI: https://doi.org/10.1016/j.placenta.2020.05.013

TARCA, A. L.; ROMERO, R.; BENSHALOM-TIROSH, N.; THAN, N. G.; GUDICHA, D. W.; DONE, B.; PACORA, P.; CHAIWORAPONGSA, T.; PANAITESCU, B.; TIROSH, D.; GOMEZ-LOPEZ, N.; DRAGHICI, S.; HASSAN, S. S.; EREZ, O. The prediction of early preeclampsia: results from a longitudinal proteomics study. *PLOS ONE*, v. 14, n. 6, e0217273, 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0217273.

TU, C.; TAO, F.; QIN, Y.; WU, M.; CHENG, J.; XIE, M.; SHEN, B.; REN, J.; XU, X.; HUANG, D.; CHEN, H. Serum proteins differentially expressed in early- and late-onset preeclampsia assessed using iTRAQ proteomics and bioinformatics analyses. *PeerJ*, v. 8, e9753, 2020. DOI: https://doi.org/10.7717/peerj.9753

VAN VUGT, M.; FINAN, C.; CHOPADE, S.; PROVIDENCIA, R.; BEZZINA, C. R.; ASSELBERGS, F. W.; VAN SETTEN, J.; SCHMIDT, A. F. Integrating metabolomics and proteomics to identify novel drug targets for heart failure and atrial fibrillation. *Genome Medicine*, v. 16, n. 1, art. 95, 2024. DOI: 10.1186/s13073-024-01395-4.

VERA-PONCE, V. J.; LOAYZA-CASTRO, J. A.; BALLENA-CAICEDO, J.; VALLADOLID-SANDOVAL, L. A. M.; ZUZUNAGA-MONTOYA, F. E.; GUTIERREZ DE CARRILLO, C. I. Global prevalence of preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Reproductive Health*, v. 7, 2025. DOI: https://doi.org/10.3389/frph.2025.1706009.

XU, Z.; JIN, X.; CAI, W.; ZHOU, M.; SHAO, P.; YANG, Z.; FU, R.; CAO, J.; LIU, Y.; YU, F.; FAN, R.; ZHANG, Y.; ZOU, S.; ZHOU, X.; YANG, N.; CHEN, X.; LI, Y. Proteomics analysis reveals abnormal electron transport and excessive oxidative stress cause mitochondrial dysfunction in placental tissues of early-onset preeclampsia. *Proteomics – Clinical Applications*, v. 12, n. 5, 2018. DOI: 10.1002/prca.201700165.

WALKER, K.; BOYD, N. H.; ANDERSON, J. C.; WILLEY, C. D.; HJELMELAND, A. B. Kinomic profiling of glioblastoma cells reveals PLCG1 as a target in restricted glucose. *Biomarker Research*, v. 6, n. 1, art. 22, 2018. DOI: 10.1186/s40364-018-0136-9.

WILKINS, M. R.; PASQUALI, C.; APPEL, R. D.; OU, K.; GOLAZ, O.; SANCHEZ, J. C.; YAN, J. X.; GOOLEY, A. A.; HUGHES, G.; HUMPHERY-SMITH, I.; WILLIAMS, K. L.; HOCHSTRASSER, D. F. From proteins to proteomes: large-scale protein identification by two-dimensional electrophoresis and amino acid analysis. *Bio/Technology*, v. 14, n. 1, p. 61–65, 1996. DOI: 10.1038/nbt0196-61.

YANG, Z.; ZHAO, J. V.; QI, Y.; DENG, X.; JI, Z.; LIU, J. A translational framework of genoproteomic studies for cardiovascular drug discovery. *npj Cardiovascular Health*, v. 1, n. 1, art. 12, 2024. DOI: 10.1038/s44325-024-00015-9.

YOUSSEF, L.; MIRANDA, J.; BLASCO, M.; PAULES, C.; CROVETTO, F.; PALOMO, M.; TORRAMADE-MOIX, S.; GARCÍA-CALDERÓ, H.; TURA-CEIDE, O.; DANTAS, A. P.; HERNÁNDEZ-GEA, V.; HERRERO, P.; CANELA, N.; CAMPISTOL, J. M.; GARCIA-PAGÁN, J. C.; DÍAZ-RICART, M.; GRATACÓS, E.; CRISPI, F. Complement and coagulation cascades activation is the main pathophysiological pathway in early-onset severe preeclampsia revealed by maternal proteomics. *Scientific Reports*, v. 11, n. 1, art. 1497, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-82733-z.

ZHU, Y. Plasma/serum proteomics based on mass spectrometry. *Protein & Peptide Letters*, v. 31, n. 3, p. 192–208, 2024. DOI: 10.2174/0109298665286952240212053723.

ANEXOS

DISTINÇÕES ACADÊMICAS