

## ANEXINAS Y PÉRDIDAS RECURRENTE DE EMBARAZO

SEBASTIÁN UDRY<sup>1</sup>, FEDERICO ARANDA<sup>2</sup>, OMAR LATINO<sup>1</sup> Y GABRIELA DE LARRAÑAGA<sup>2</sup><sup>1</sup>Consultorio de enfermedades autoinmunes trombofílicas y embarazo, Hospital Carlos G. Durand, <sup>2</sup>Laboratorio de Hemostasia, Trombosis y Biología Molecular Asociada, Hospital F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** Las pérdidas de embarazo recurrentes (PER), afectan a la salud pública y comprometen en forma directa la calidad de vida de cientos de mujeres, con detrimento de su salud física y psíquica. Aproximadamente un 50% de las PER no se asocian a alguna de las etiologías conocidas, y por lo tanto se consideran idiopáticas. Recientemente se ha demostrado que la expresión de la anexina 5 (ANXA5), una proteína ubicada en la superficie trofoblástica, juega un papel fundamental en el mantenimiento del embarazo ya que cumple un rol como inmunomodulador y anticoagulante a nivel de la placenta. Algunos haplotipos genéticos de la ANXA5 se asocian a alteraciones en la expresión de este gen, como el haplotipo M2 que se vincula a una reducción en la expresión de la ANXA5. La presencia de dicho haplotipo se relaciona con los siguientes eventos del embarazo: PER, restricción del crecimiento fetal intrauterino, bajo peso al nacer, preeclampsia y tromboembolismo pulmonar materno. Esta revisión describe la estructura, función y expresión genética de la ANXA5, así como también su posible implicancia en la PER.

**Palabras clave:** aborto, anexina, trombofilia, anticuerpos antifosfolípidos

**Abstract** *Annexins and recurrent pregnancy loss* Recurrent Pregnancy Loss (RPL) affects public health and directly compromises the quality of life of hundreds of women, with a detrimental effect on their physical and mental health. Approximately 50% of RPL are not associated to any of the currently known etiology and will be considered idiopathic. Recently, it has been demonstrated that the expression of annexin 5 (ANXA5), a protein found on the trophoblastic surface, plays a fundamental role in the development of pregnancy due to its immunomodulator and anticoagulant function at the placental level. Some genetic haplotypes of ANXA5 are associated to alterations in the expression of this gene, such as haplotype M2 which is associated to a decrease in the expression of ANXA5. The presence of this haplotype is related to the following conditions occurring during pregnancy: RPL, foetal intrauterine growth restriction, low child weight at birth, preeclampsia and maternal pulmonary thromboembolism. This review describes the structure, function and genetic expression of ANXA5, as well as its possible implication in RPL.

**Key words:** abortion, recurrent pregnancy loss, annexin, thrombophilia, antiphospholipid antibodies

Se considera pérdida recurrente de embarazo (PER) a la pérdida consecutiva de 3 o más embarazos reconocidos clínicamente, afectando entre un 1% a un 2% del total de las mujeres en edad reproductiva<sup>1, 2</sup>. El riesgo de tener una nueva pérdida es del 30% luego de 2 pérdidas consecutivas y de un 33% luego de 3 pérdidas, en comparación con mujeres sin antecedentes obstétricos previos. Esto sugiere la necesidad de los estudios luego de 2 pérdidas consecutivas<sup>1</sup>.

Se han descrito diferentes etiologías de la PER: 2-5% serían factores genéticos (con más de 35 años de edad esto se vuelve más representativo), 10-15% alteraciones

anatómicas, 20% inmuno hematológicas (que incluye síndrome antifosfolípido), 0.5-5% infecciones y 17-20% endocrinológicas. Por este motivo, se realizan diversos estudios: cariotipo parental, evaluación anatómica de pelvis (miomatosis uterina, incompetencia ístmico-cervical), evaluación de enfermedades endocrinológicas, y estudio de afecciones inmuno-hematológicas como trombofilias<sup>1-3</sup>. Aproximadamente un 50% de las PER no se asocian a ninguna de las anteriores etiologías descritas y por lo tanto serían consideradas idiopáticas<sup>1-4</sup>.

### Trombofilia

La trombofilia es una anomalía congénita o adquirida de la hemostasia que resulta en un incremento del riesgo de trombosis. Existen varias causas<sup>5, 6</sup>.

Deficiencias de inhibidores naturales de la coagulación como antitrombina, proteína C y proteína S, hereditarias o adquiridas.

Recibido: 5-III-2013

Aceptado: 3-VII-2013

**Dirección postal:** Dra. Gabriela de Larrañaga, Laboratorio de Hemostasia, Trombosis y Biología Molecular Asociada, Hospital F. J. Muñiz, Uspallata 2272, 1282 Buenos Aires, Argentina

e-mail: hemostasia@gmail.com

Mutaciones en componentes de la cascada de coagulación: como la mutación en el Factor V denominado Factor V Leyden (factor de riesgo más común) y la mutación G20210A del gen de la protrombina<sup>7</sup>.

Hiperhomocisteinemia: aumento de homocisteína plasmática, hereditaria o adquirida, (secundaria a déficit de ácido fólico, vitamina B<sup>6</sup> o B<sup>12</sup>).

Síndrome antifosfolípido (SAF), la causa más común de trombofilia adquirida. Se caracteriza por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) como anticoagulante lúpico y/o anticuerpos anticardiolipina y/o anticuerpos antiβ<sub>2</sub>Glicoproteína I y clínica trombótica (trombosis arterial y/o venosa y/o complicaciones obstétricas), entre las cuales se incluye el PER. Este síndrome puede presentarse secundario a enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, o artritis reumatoidea. También puede presentarse como síndrome primario<sup>8,9</sup>.

Pueden ser causa de hipercoagulabilidad el aumento de factores de la cascada de coagulación como Factor VIII aunque es discutido si es de etiología adquirida o genética.

Los *screening* de trombofilia permiten optimizar el uso de trombopprofilaxis primaria en portadores asintomáticos de trombofilia en situaciones de alto riesgo como son cirugía, trauma, inmovilización prolongada, embarazo, entre otros.

## Trombofilia y embarazo

Durante la gestación normal se produce un estado de hipercoagulabilidad fisiológica, con aumento de los factores de la coagulación y disminución de los inhibidores de la misma entre otros cambios<sup>7</sup>.

Las anomalías en el sistema de la hemostasia podrían tener un papel clave en un 53-62 % de las PER. La PER se ve en un 2% de mujeres en edad reproductiva pero el porcentaje se eleva notoriamente en mujeres con trombofilia previa al embarazo, como en el caso de mujeres con SAF<sup>10-13</sup>.

La combinación de defectos trombofílicos aumenta el riesgo de pérdida fetal. El estudio *European Prospective Cohort on Thrombophilia* (EPCOT) demostró que el riesgo de pérdidas fetales está aumentado en la trombofilia, siendo mayor para pérdidas fetales (embarazos de más de 10 semanas de gestación) con un riesgo relativo (RR) de 3.6, que para pérdidas de embarazos de menos de 10 semanas de gestación con RR de 1.3. Por citar un ejemplo, la mutación de la protrombina 20210 fue asociada a pérdidas fetales tardías (RR 3.3). El RR es mayor para defectos trombofílicos combinados que para defectos aislados (RR 14.3)<sup>10-12</sup>.

Existen discrepancias entre los múltiples estudios, meta-análisis y revisiones realizadas en los últimos años sobre la relación entre trombofilia y PER. Estas

discrepancias se deben principalmente a la utilización de criterios de inclusión dispares, al número variado de embarazos perdidos previamente, al número insuficiente de pacientes y/o en los tipos de trombofilia analizadas, así también como la falta de análisis por separado de lo que son las pérdidas tempranas, de las tardías del embarazo, sumando variados espectros en tratamientos y dosis. Esto dificulta el análisis de los datos y el poder concluir en recomendaciones basadas en evidencia científica<sup>14</sup>.

## Nuevos enfoques: ANEXINA 5

### *Anexina 5. Proteína anticoagulante placentaria*

Las anexinas (ANXAs) conforman una familia de 13 proteínas solubles, conocidas por su capacidad para unirse a la superficie aniónica de los fosfolípidos de membrana, en una unión calcio dependiente, uniéndose a fosfolípidos aniónicos, entre los cuales se encuentra la fosfatidilserina (PS)<sup>15-18</sup>. A pesar de la gran cantidad de estudios sobre las diferentes ANXAs, no se conocen en detalle sus acciones biológicas. Entre sus funciones conocidas se destacan en tráfico intracelular de vesículas, mantenimiento y organización de las membranas celulares, siendo actualmente la función más definida de las ANXAs la relacionada con la acción extracelular de la anexina 1, anexina 2 y anexina 5, que poseen un efecto antiinflamatorio, profibrinolítico y antitrombótico<sup>19</sup>.

Las ANXAs presentan gran homología estructural, con dominio N-terminal variable para cada grupo de ANXAs y dominio C-terminal altamente conservado de 70 aminoácidos que se repiten cuatro veces (excepto para la anexina 6 donde se repite 8 veces) (Fig. 1). Cada repetición de aminoácidos del dominio conservado tiene capacidad de unir fosfolípidos<sup>17,18</sup>.

La anexina 5 (ANXA5), también conocida como proteína placentaria 1, es una proteína anticoagulante que se expresa en grandes cantidades en células que actúan como barrera entre los tejidos y los fluidos: endotelio vascular (desde donde se secreta a la sangre), células epiteliales (túbulos renales, vía biliar, conductos mamarios y epitelio nasal), y sobre todo en la superficie apical del trofoblasto en contacto con la circulación materna. La ANXA5 tiene una estructura tetramérica, con un sitio de unión a calcio dependiente de fosfolípidos, y es uno de los pocos miembros de la familia de las ANXAs que se puede encontrar extracelularmente<sup>20</sup>. Tiene la característica de interactuar con PS. PS es un fosfolípido de membrana que normalmente se encuentra en la cara citoplasmática de las membranas celulares; sin embargo, en las plaquetas activadas, células apoptóticas y superficie de células trofoblásticas la PS se externaliza<sup>21,22</sup>. La translocación de la PS a la superficie de las células tiene un papel central en la regulación de la cascada de la coagulación<sup>23</sup> con efecto

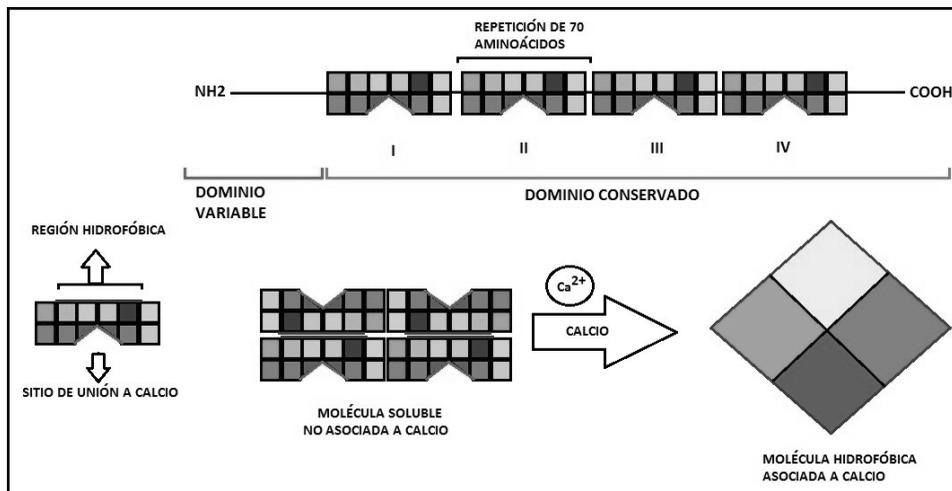


Fig.1.— Estructura de las anexinas. Homología estructural de las diferentes anexinas, las cuales presentan un dominio N-terminal variable y un dominio altamente conservado de 70 aminoácidos que se repiten 4 veces en la gran mayoría de las anexinas. La anexina se dispone en 2 conformaciones: conformación hidrosoluble no asociada a calcio y la conformación hidrofóbica asociada a calcio y fosfatidilserina.

procoagulante y vasoconstrictor<sup>24</sup>. Por ello, la unión con ANXA5 protege de estos efectos protrombóticos.

Como resultado de su posición anátomo-trofoblástica, la ANXA5 es crucial para el mantenimiento de la fluidez sanguínea en la circulación útero placentaria, cumpliendo un papel central en el mantenimiento del embarazo. La infusión de anticuerpos anti ANXA5 en ratones provocó infarto placentario y pérdida del embarazo<sup>19-26</sup>. Las concentraciones sanguíneas y en otros fluidos de ANXA5 van de un rango de 1 a 28 ng/ml<sup>21</sup>. Durante el embarazo normal los niveles de ANXA5 se encuentran en un rango de 0.7 a 56.0 ng/ml, siendo menores en personas con historia de PER: rango de 0.3 a 40.4 ng/ml. Esto sugeriría que los niveles adecuados de ANXA5 durante el embarazo cumplirían un efecto protector del mismo<sup>19</sup>.

### Acciones de la ANXA5

**Inmunomodulador:** La ANXA5, al unirse a la PS de células en apoptosis regula la fagocitosis celular y la expresión de moléculas de superficie (factor tisular) y citoquinas, cumpliendo un papel importante como inmunomodulador de la respuesta ante células apoptóticas. De hecho la ANXA5 es utilizada como marcador de muerte celular *in vitro* e *in vivo*<sup>27</sup>.

**Tromborregulador y protector placentario:** Cuando la ANXA5 se une a PS enmascara a estos fosfolípidos haciéndolos inaccesibles a los factores de la coagulación y a la Fosfolipasa A2 secretoria. El efecto tromborregulador se da en diferentes niveles de la cascada de la coagulación como promover la liberación del activador del plasminógeno tipo urokinasa, actuando sobre la fibrinólisis<sup>21</sup>.

La ANXA5 tiene mayor efecto antitrombótico que las heparinas en sí mismas<sup>21, 28</sup>.

A este efecto se suma el papel regulador que tiene sobre la expresión de moléculas de membrana, sobre todo la internalización del factor tisular (siendo ésta una molécula procoagulante y proinflamatoria). La ANXA5 inhibe esta transferencia de microvesículas que contienen factor tisular (FT) desde los monocitos y macrófagos activados hacia las plaquetas<sup>24, 29</sup>.

En conclusión, la ANXA5 ocupa un papel central en el mantenimiento de la integridad placentaria, donde cumple un papel tromborregulador sobre la superficie apical de las vellosidades placentarias impidiendo la formación de coágulos.

**Reparación celular:** La ANXA5 parecería tener una función importante en la reparación de las membranas celulares, uniéndose selectivamente a los segmentos celulares lesionados<sup>17</sup>. A esto se suma el efecto sobre el factor tisular, el cual es internalizado por la acción de la ANXA5 ante situaciones de estrés, siendo éste un mecanismo autócrino<sup>29</sup>.

### Polimorfismo de la ANXA5

El gen de la ANXA5 cubre aproximadamente 9 kb del cromosoma 4 humano. Poco se sabe acerca de la regulación de la expresión de este gen<sup>31</sup>. Algunos polimorfismos de la región promotora se asocian con alteraciones de la transcripción de este gen. Se identificaron 2 haplotipos genéticos, además del tipo salvaje/ normal (N): el haplotipo M1 (cuya relación con PER no está probada) y el haplotipo M2<sup>31</sup>. Ambos haplotipos estarían asociados a niveles más bajos de transcritos. Estos haplotipos surgen de la sustitución de 4 nucleótidos que se encuentran en

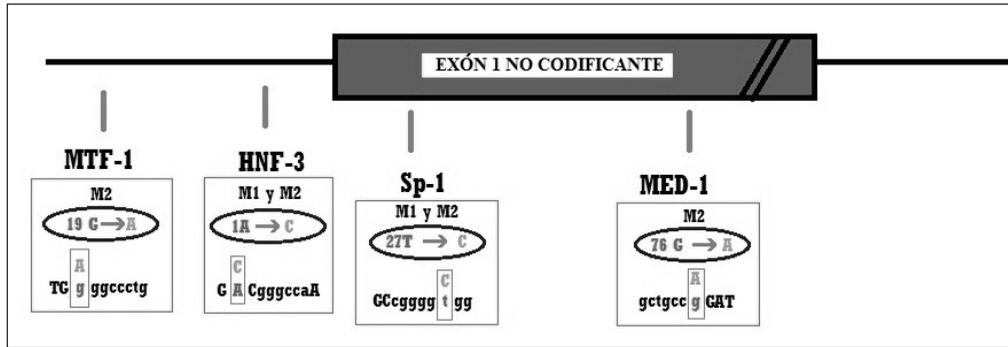


Fig. 2.- Polimorfismos a nivel de la región promotora de la anexina 5. Se representan los 4 segmentos donde se produce la sustitución nucleotídica para los diferentes haplotipos de la anexina 5. Para cada cambio se muestra qué factor de transcripción se encuentra afectado.

la región promotora del gen de ANXA 5, 19G > 19A, 1A > 1C, 27T > 27C y 76G > 76 (Fig. 2).

En el caso del haplotipo M1 la alteración se da a nivel de 2 nucleótidos y se asocia a una disminución de la expresión y producción de ARNm (57-62% de la actividad del haplotipo normal); mientras que en el Haplotipo M2 la alteración se registra en los 4 nucleótidos, asociándose a una disminución aún mayor en la producción de ARNm (solo una actividad del 37 a 42% en comparación con el haplotipo normal)<sup>31, 32</sup>.

### ANXA5 y anticuerpos antifosfolípidos

Los aFL pueden unirse a las membranas celulares debido a la capacidad que tienen de unirse a fosfolípidos cargados negativamente, desplazando así a la ANXA5. De hecho, se ha demostrado que las concentraciones placentarias de ANXA5 son menores en aquellas mujeres con SAF en comparación con las del grupo control. Por lo tanto, la alteración del escudo antitrombótico formado por la ANXA5, parece ser un punto clave en la fisiopatología de SAF<sup>33-37</sup>.

Algunos estudios sugieren que la hidroxyclorequina (HQ), podría revertir el efecto de los aFL sobre la ANXA5. La HQ es una droga antimalárica, que tiene efecto inmunomodulador en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) al disminuir la frecuencia de eventos trombóticos tanto en el LES, como en el SAF. La HQ podría actuar sobre la ANXA5 disminuyendo su unión con anticuerpos como los Beta-2-Glicoproteína-1, protegiendo de esta manera el escudo formado por la ANXA5<sup>30</sup>.

La reducción en la expresión de ANXA5 placentaria, podría estar relacionada con una mayor exposición de determinantes antigénicos por parte de la placenta y también relacionarse con la formación de aFL. Existe un aumento en la prevalencia del haplotipo M2 de la ANXA5 en pacientes con SAF, con respecto al grupo control<sup>20</sup>.

### Polimorfismo de la ANXA5 y embarazo

En el año 2007 se identificó el haplotipo M2 del polimorfismo de la ANXA5 como un nuevo factor trombofílico hereditario, asociado a PER<sup>20, 31</sup>. Las mujeres portadoras del haplotipo M2 tienen 2 veces más probabilidades de PER que las no portadoras (grupo control no seleccionado de población general) y hasta 4 veces más probabilidades de PER cuando se las compara con un grupo control más seleccionado de mujeres con embarazos exitosos y sin historial obstétrico<sup>31</sup>.

La reducción en la expresión de la ANXA5 en el haplotipo M2, podría ser responsable de fenómenos inmunológicos y hemostáticos relacionados con enfermedades durante el embarazo: PER, restricción del crecimiento fetal intrauterino, bajo peso del neonato, preeclampsia y tromboembolismo pulmonar materno. Ante la disminución en la expresión de la ANXA5 en la superficie apical trofoblástica, se perdería el efecto protector de ésta y, por lo tanto, se expondrían en la superficie placentaria una gran cantidad de determinantes antigénicos que pueden llevar a la formación de anticuerpos antifosfolípidos y/o a la apoptosis celular y/o diversos fenómenos hemostáticos (activación de los factores de la coagulación y la expresión de moléculas de superficie relacionadas con fenómenos trombóticos como la expresión de factor tisular)<sup>20, 31, 38-42</sup> (Fig. 3).

En esta misma línea de razonamiento, la presencia del Haplotipo M2 paterno parecería conferir el mismo riesgo para pérdida de embarazo que la portación del haplotipo M2 materno. Esto es así porque el efecto protector de la ANXA5 está determinado por el genotipo feto-placentario, que depende de los genes transferidos por ambos progenitores. Esto implicaría la necesidad de incluir el estudio del polimorfismo de la ANXA5 paterno además del materno<sup>20</sup>.

Aproximadamente un 50% de las PER no se asocian a alguna de las etiologías conocidas hoy en día. Siendo que

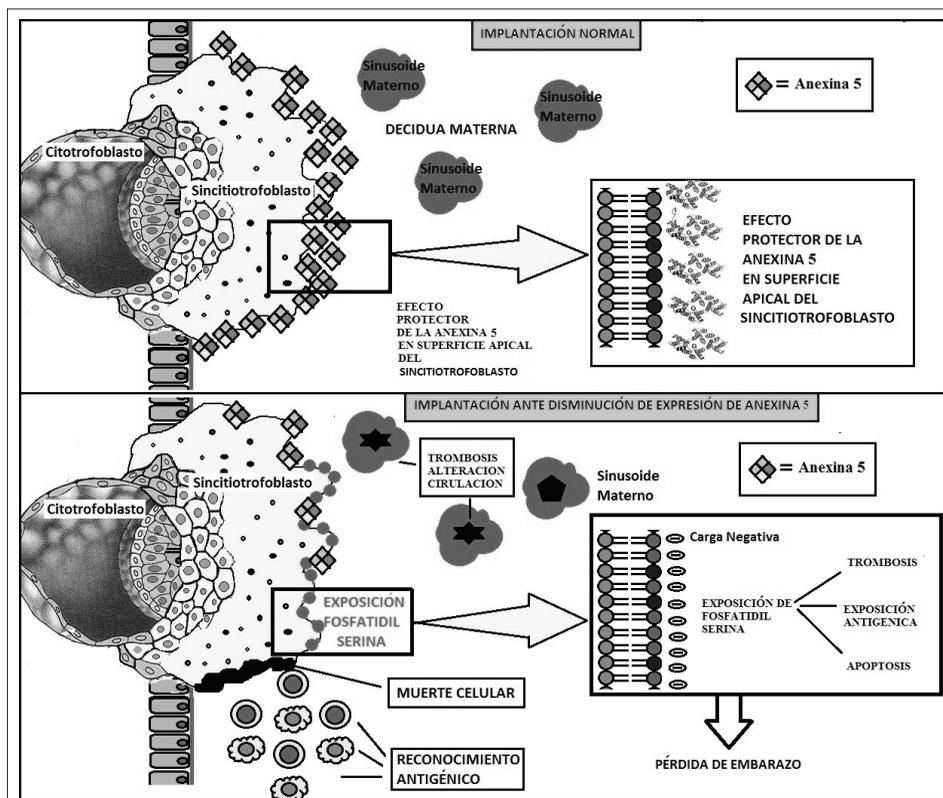


Fig. 3.– Efecto protector de la anexina 5. En el cuadro superior el efecto protector de la anexina 5 ANXA5 en situaciones fisiológica. La ANXA5 actúa como un escudo en la interfaz trofoblasto/sangre materna, enmascarando la fosfatidilserina. De esta forma se impide el reconocimiento antigénico y la activación de los factores de la coagulación. En el cuadro inferior se expresa la misma situación pero ante la disminución de la expresión de ANXA5, donde la fosfatidilserina quedaría expuesta a los factores de la coagulación de los sinusoides maternos, favoreciéndose así trombosis e insuficiencia vascular; y por otro lado la exposición de la fosfatidil serina es reconocida por células del sistema inmunológico, dando como resultado apoptosis y muerte celular.

la disminución en la expresión placentaria de la ANXA5 se asocia a complicaciones obstétricas, el estudio de ciertos polimorfismos de la ANXA5 que impactan en su expresión placentaria promete un camino de investigación muy novedoso.

Los avances en el estudio de nuestro ADN han abierto nuevos horizontes en la búsqueda del origen y el tratamiento de diferentes afecciones. El estudio de polimorfismos genéticos y sus implicancias sigue ofreciendo líneas de investigación muy atractivas para futuros *targets* terapéuticos.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

**Bibliografía**

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 76-83.
2. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med* 2006; 73: 913-21.

3. Bashiri A, Gete S, Mazor M, Gete M. Recurrent pregnancy loss-evaluation and treatment. *Harefuah* 2011; 150: 852-6.
4. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertil Steril* 2010; 94: 1473-7.
5. McNamee K, Dawood F, Farquharson R. Recurrent miscarriage and thrombophilia: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012; 24: 229-34.
6. Middeldorp S. Is thrombophilia testing useful? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 150-5.
7. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
8. Núñez-Álvarez CA, Cabiedes J. Pathogenic mechanisms of the anti-phospholipid antibodies. *Reumatol Clin* 2011; 7: 72-6.
9. Salafia, C.M. and Cowchock, F.S. Placental pathology and antiphospholipid antibodies: a descriptive study. *Am J Perinat* 1997; 14: 435-41.
10. Lens D, Brugnini A, Trías N, et al. Association between recurrent pregnancy loss and prothrombotic gene polymorphisms. 19th Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. Birmingham. UK. 15th July 2003. *J Throm Haem* 2003;1(Suppl 1): 0951.
11. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999; 340: 9.

12. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. Increased fetal loss in woman with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913-6.
13. Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-8.
14. Salvagno GL, Lippi G, Franchini M, et al. The cost-benefit ratio of screening pregnant women for thrombophilia. *Blood Transfus* 2007; 5: 189-203.
15. Seaton BA, Dedman JR. Annexins. *Biometals* 1998; 11: 399-404.
16. Gerke V, Creutz CE, Moss SE. Annexins: linking Ca<sup>2+</sup> signalling to membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 449-61.
17. Bouter A, Gounou C, Bérat R, et al. Annexin-A5 assembled into two-dimensional arrays promotes cell membrane repair. *Nat Commun* 2011; 2: 270.
18. Camors E, Monceau V, Charlemagne D. Annexins and Ca<sup>2+</sup> handling in the heart. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 793-802.
19. Rand JH, Arslan AA, Wu XX, et al. Reduction of circulating annexin A5 levels and resistance to annexin A5 anticoagulant activity in women with recurrent spontaneous pregnancy losses. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 182-8.
20. Rogenhofer N, Engels L, Bogdanova N, Tüttelmann F, Markoff A, Thaler C. Paternal and maternal carriage of the annexin A5 M2 haplotype are equal risk factors for recurrent pregnancy loss: a pilot study. *Fertil Steril* 2012; 98: 383-8.
21. Cederholm A, Frostegård J. Annexin A5 multitasking: a potentially novel antiatherothrombotic agent? *Drug News Perspect* 2007; 20: 321-6.
22. Van Genderen HO, Kenis H, Hofstra L, Narula J, Reutlingsperger CP. Extracellular annexin A5: functions of phosphatidylserine-binding and two-dimensional crystallization. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1783: 953-63.
23. Lentz BR. Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res* 2003 42: 423-38.
24. Kuypers FA, Larkin SK, Emeis JJ, Allison AC. Interaction of an annexin V homodimer (Diannexin) with phosphatidylserine on cell surfaces and consequent antithrombotic activity. *Thromb Haemost* 2007; 97: 478-86.
25. Grandone E, Tiscia G, Colaizzo D, et al. Role of the M2 haplotype within the annexin A5 gene in the occurrence of pregnancy-related venous thromboembolism. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 461.e1-5.
26. Rand JH, Wu XX, Lin EY, Griffel A, Gialanella P, McKittrick JC. Annexin A5 binds to lipopolysaccharide and reduces its endotoxin activity. *MBio* 2012; 3. pii: e00292-11.
27. Rosenbaum S, Kreft S, Etich J, Frie C, Stermann J, Grskovic I, Frey B, et al. Identification of novel binding partners (annexins) for the cell death signal phosphatidylserine and definition of their recognition motif. *J Biol Chem* 2011; 286: 5708-16.
28. Ju CW, Wang LS, Yang X, Ma GS, Hua ZC, Gao XY. A study of human annexin V derivative: Its effects of anti-coagulation and antithrombosis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2004; 25: 540-3. Abstract.
29. Ravassa S, Bennaghmouch A, Kenis H, et al. Annexin A5 down-regulates surface expression of tissue factor: a novel mechanism of regulating the membrane receptor repertoire. *J Biol Chem* 2005; 280: 6028-35.
30. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. *Blood* 2010; 115: 2292-9.
31. Bogdanova N, Horst J, Chlystun M, et al. A common haplotype of the annexin A5 (ANXA5) gene promoter is associated with recurrent pregnancy loss. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 573-8.
32. Chinni E, Tiscia GL, Colaizzo D, Vergura P, Margaglione M, Grandone E. Annexin V expression in human placenta is influenced by the carriership of the common haplotype M2. *Fertil Steril* 2009; 91: 940-2.
33. de Laat B, Derksen RH, Mackie IJ, et al. Annexin A5 polymorphism (-1C->T) and the presence of anti-annexin A5 antibodies in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1468-72.
34. Rand JH, Wu XX. Antiphospholipid antibody-mediated interference with annexin-V anticoagulant activity A new mechanism for thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Hämostaseologie* 2001 (Vol. 21): Issue 2 2001.
35. Frank M, Sodin-Semrl S, Irman S, Bozic B, Rozman B. Beta2-glycoprotein I and annexin A5 phospholipid interactions: artificial and cell membranes. *Autoimmun Rev* 2009; 9: 5-10.
36. Hunt BJ, Wu XX, de Laat B, Arslan AA, Stuart-Smith S, Rand JH. Resistance to annexin A5 anticoagulant activity in women with histories of obstetric antiphospholipid syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 485 e17-23.
37. Poindron V, Berat R, Knapp AM, et al. Evidence for heterogeneity of the obstetric antiphospholipid syndrome: thrombosis can be critical for antiphospholipid-induced pregnancy loss. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1937-47.
38. Sifakis S, Soufla G, Koukoura O, et al. Decreased annexin A5 mRNA placental expression in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Thromb Res* 2010; 125: 326-31.
39. Xin H, Wang HL. Expression changes and clinical significance of annexin V in maternal blood and placenta in patients with preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2011; 46: 88-93.
40. Markoff A, Gerdes S, Feldner S, Bogdanova N, Gerke V, Grandone E. Reduced allele specific annexin A5 mRNA levels in placentas carrying the M2/ANXA5 allele. *Placenta* 2010; 31: 937-40.
41. Tiscia G, Colaizzo D, Favuzzi G, et al. The M2 haplotype in the ANXA5 gene is an independent risk factor for idiopathic small-for-gestational age newborns. *Mol Hum Reprod* 2012; 18: 510-3.
42. Ornaghi S, Vergani P, Urban G, Giardini V, Moltrasio F, Leone BE. Immunohistochemical expression of Annexin A5 in preeclamptic placentas. *Placenta* 2011; 32: 264-8.

-----

[...] *La gloria y la curiosidad son los dos acicates de nuestra alma. La segunda nos lleva a meter la nariz en todo, y la primera nos veda dejar nada irresoluto e indeciso.*

Michel de Montaigne (1533-1592)

Ensayos (Essais 1580-1588-1595). De la locura que hay que someter lo verdadero y lo falso al juicio de nuestra suficiencia. Libro I., XXVII, p134. Traducción de Juan G. de Luaces. Buenos Aires: Hyspamérica, 1984.