

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/21710> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Buurma, Aletta

**Title:** On the pathology of preeclampsia : genetic variants, complement dysregulation, and angiogenesis

**Issue Date:** 2013-09-11

# NEDERLANDSE SAMENVATTING

## *Preeclampsie & de placenta*

Preeclampsie—in de volksmond bekend onder de naam zwangerschapsvergiftiging—is een aandoening die uitsluitend voorkomt bij zwangere vrouwen. De beginfase van preeclampsie is asymptomatisch; de zwangere vrouw merkt nog niks en ook haar bloeddruk is normaal. In dit stadium is bij sommige vrouwen al een afwijkende ontwikkeling van de placenta vast te stellen, terwijl dit bij anderen minder op de voorgrond staat. In een later stadium van de ziekte gaat de placenta anti-angiogenetische factoren produceren. Dit zijn stoffen die de groei en het onderhoud van bloedvaten remmen. Deze anti-angiogenetische factoren komen in het bloed van de moeder terecht en leiden daar tot schade aan de bloedvaten. Deze schade resulteert uiteindelijk in het ontstaan van de kenmerkende symptomen van preeclampsie; hoge bloeddruk en eiwitverlies in de urine. Het is onbekend wat precies ten grondslag ligt aan de afwijkende ontwikkeling van de placenta bij vrouwen met preeclampsie. Ook is niet geheel duidelijk wat de oorzaak is van preeclampsie bij vrouwen zonder uitgesproken placenta dysfunctie. Wel is uit epidemiologisch onderzoek gebleken dat er een aantal belangrijke risicofactoren bestaan voor preeclampsie, waaronder het hebben van een auto-immuunziekte, het voorkomen van preeclampsie in de familie- en/of voorgeschiedenis en de aanwezigheid van condities die geassocieerd zijn met vaatschade, zoals hoge bloeddruk, diabetes mellitus en obesitas. Deze diversiteit aan risicofactoren suggereert dat het waarschijnlijk niet mogelijk is om één oorzaak van preeclampsie aan te wijzen; het is veel waarschijnlijker dat een combinatie van verschillende factoren ten grondslag ligt aan het ziektebeeld. Deze diversiteit aan mogelijke oorzaken komt terug in dit proefschrift: de genetische, immunologische en angiogenetische aspecten van preeclampsie komen aan bod.

**HOOFDSTUK 2** gaat in op de genetische aspecten van preeclampsie. Dit hoofdstuk beschrijft een meta-analyse van genetische associatie studies die zijn uitgevoerd in het kader van preeclampsie. Het feit dat preeclampsie vaker voorkomt in bepaalde families suggereert dat een genetische component bijdraagt aan het ontstaan van de ziekte. Om de genetische achtergrond van preeclampsie te ontrafelen, zijn een groot aantal genetische associatie studies uitgevoerd. In dit soort studies wordt onderzocht of een mutatie in een zogenaamd kandidaat gen—een gen dat op basis van de huidige kennis over preeclampsie mogelijk een rol zou kunnen spelen—vaker voorkomt bij vrouwen met preeclampsie dan bij gezonde controles. Veel van deze studies zijn echter uitgevoerd met relatief kleine aantallen patiënten en controles, waardoor de resultaten van de individuele studies soms onbetrouwbaar en lastig te interpreteren zijn. Een meta-analyse kan worden gebruikt om resultaten uit meerdere individuele studies samen te voegen om zo tot een meer robuust resultaat te komen. De vraag behorende bij dit hoofdstuk was: welke genetische varianten zijn gereproduceerd en significant geassocieerd met preeclampsie na meta-analyse? Uit de meta-analyse bleek dat vooral genetische varianten die te maken hebben met stolling en bloeddrukregulatie geassocieerd zijn met preeclampsie. Hieruit kan geconcludeerd worden dat deze systemen waarschijnlijk een rol spelen in het ontstaan van preeclampsie. Het blijft speculeren hoe de individuele genetische varianten het risico op preeclampsie precies beïnvloeden. Het is in ieder geval wel duidelijk dat het hebben van een bepaalde genetische variant niet voldoende is om tot preeclampsie te leiden. Er zijn namelijk vrouwen die wel een bepaalde genetische variant hebben maar nooit preeclampsie krijgen, terwijl andere vrouwen zonder ‘risico’ variant wel preeclampsie ontwikkelen. Kortom, waarschijnlijk is een combinatie van verschillende risicofactoren nodig om de ziekte te ontwikkelen.

**HOOFDSTUK 3** gaat over een andere risicofactor voor het ontwikkelen van preeclampsie, namelijk het hebben van een auto-immuunziekte, zoals het antifosfolipiden syndroom en/of systemische lupus erythematoses. Muismodellen hebben laten zien dat het complement systeem—een onderdeel van het immuunsysteem—een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van zwangerschapscomplicaties in het kader van auto-immuunziekten. Over de mechanismen in de humane zwangerschap is echter minder bekend. Dit hoofdstuk beschrijft de experimenten die zijn uitgevoerd om uit te zoeken welke route van het complement systeem geactiveerd is in placenta's van vrouwen met bovengenoemde auto-immuunziekten. Hiervoor werden placenta's van vrouwen met auto-immuunziekten vergeleken met placenta's van gezonde controles. Het bleek dat de aanwezigheid van C4d—een stabiele marker voor complement activatie—zelden aanwezig was in placenta's van gezonde controles. Ook liet deze studie zien dat de aanwezigheid van C4d sterk geassocieerd is met intra-uteriene vruchtdood in vrouwen met auto-immuunziekten. Hieruit kan geconcludeerd worden dat klassieke route activatie in de placenta waarschijnlijk een rol speelt bij het ontstaan van zwangerschapscomplicaties bij vrouwen met auto-immuunziekten. In deze studie kwam preeclampsie bovendien relatief vaak voor onder vrouwen met de auto-immuunziekten antifosfolipiden syndroom en systemische lupus erythematoses.

Het was al langer bekend dat preeclampsie sterk geassocieerd is met deze auto-immuunziekten. Tegelijkertijd weten we inmiddels dat het complement systeem een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van zwangerschapscomplicaties in vrouwen met auto-immuunziekten. Deze twee observaties samen hebben geleid tot de hypothese dat complement activatie in de placenta ook een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van preeclampsie.

De experimenten die werden uitgevoerd om deze hypothese te toetsen, zijn beschreven in **HOOFDSTUK 4**. De belangrijkste boodschap van dit hoofdstuk is dat er een sterke associatie bestaat tussen preeclampsie en de aanwezigheid van C4d—een belangrijke marker voor complement activatie. Een tweede boodschap van dit hoofdstuk is dat niet alleen activatie van het complement systeem is toegenomen bij preeclampsie maar dat ook de regulatie van het complement systeem veranderd is. Preeclampsie bleek namelijk geassocieerd te zijn met een sterke upregulatie van twee belangrijke complement remmers in de placenta.

De experimenten beschreven in hoofdstuk 4 werden uitgevoerd met relatief kleine patiënt- en controle groepen. Hierdoor was het moeilijk om relaties tussen complement activatie en de ernst van preeclampsie vast te stellen. De relatie tussen complement activatie en de ernst van preeclampsie werd verder onderzocht in de studie beschreven in **HOOFDSTUK 5**. Voor deze studie werden meer dan honderd placenta's van vrouwen met preeclampsie verzameld. Vervolgens werd onderzocht of de aanwezigheid van C4d in deze placenta's gerelateerd is aan de klinische manifestaties van preeclampsie. De belangrijkste boodschap van dit hoofdstuk is dat onder vrouwen met preeclampsie de aanwezigheid van C4d in de placenta geassocieerd is met de mate van placenta dysfunctie. Vergeleken met preeclamptische vrouwen zonder C4d, hebben vrouwen met preeclampsie én C4d een kortere zwangerschapsduur, een hogere incidentie van intra-uteriene vruchtdood, significant kleinere placenta's en meer tekenen van een slechte doorbloeding van de placenta. Hieruit kan geconcludeerd worden dat complement activatie in de placenta gerelateerd is aan de mate van placenta dysfunctie.

Uiteindelijk is preeclampsie een ziekte van de placenta, waarbij alle risicofactoren er waarschijnlijk gezamenlijk voor zorgen dat de placenta slecht wordt aangelegd. Het resultaat is dat de placenta anti-angiogenetische factoren (zoals sFlt-1) gaat produceren. De experimenten beschreven in **HOOFDSTUK 6** gaan in op de angiogenetische aspecten van preeclampsie. Het idee is dat sFlt-1 vanuit de placenta wordt uitgescheiden in de bloedsomloop van de moeder, alwaar het voor schade aan de bloedvaten zorgt. Het is nog niet helemaal duidelijk hoe sFlt-1 in het bloed van de moeder terecht komt. Een recente hypothese stelt dat klompjes cellen van de placenta—de zogenaamde syncytiale knoppen—worden losgelaten in het bloed van de moeder. Op deze knoppen bevinden zich de anti-angiogenetische factoren. Hoofdstuk 6 laat zien dat de knoppen binnen de placenta de belangrijkste productie bron zijn van sFlt-1. Deze knoppen worden inderdaad in de bloedsomloop van de moeder losgelaten, aangezien ze terug te vinden zijn in de longen van vrouwen die zijn overleden aan preeclampsie. Het zou goed kunnen dat het circuleren van deze stukjes placenta ervoor zorgt dat een vrouw met preeclampsie ook ná de bevalling nog complicaties van preeclampsie kan ontwikkelen.

De bevindingen beschreven in dit proefschrift laten zien dat zowel genetische, immunologische als angiogenetische aspecten een rol spelen bij preeclampsie. Verder onderzoek zal nodig zijn om de relaties tussen deze verschillende aspecten te ontrafelen en om uit te zoeken wat oorzaak en wat gevolg is in het ontstaan van preeclampsie.