



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Genetic factors in human reproduction a trade off between procreation and longevity

Dunné, F.M. van

Citation

Dunné, F. M. van. (2006, October 18). *Genetic factors in human reproduction a trade off between procreation and longevity*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/8781>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/8781>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

8

Summary

Samenvatting

SUMMARY

In **Chapter 1** the background and scope of the studies presented in this thesis is given. Genetic factors play an important role in the regulation of human life span but the exact pathways remain to be elucidated. It is an intriguing idea that these pathways are interrelated with the regulation of human reproduction. The view is that the chance of identifying the critical genes in either or both of these characteristics is likely to be increased when studying both characteristics at the same time.

Human reproduction is a process that appears remarkably inefficient. It nevertheless produces very good outcomes as the vast majority of ongoing pregnancies will result in the birth of a healthy child. A longer time to pregnancy (fecundity) and miscarriages is an inevitable by-product of such a process. Overall, the average fecundity rate per menstrual cycle in humans is about 15-20%. A miscarriage is the premature expulsion of a nonviable fetus from the uterus, usually before the middle of the second trimester of gestation. Only 30-50% of all conceptions result in a live birth. There are many different causes for a pregnancy to fail. It is feasible that a genetic predominance or an innate mechanism is one of them. It is most likely to find this in couples with a decreased fecundability or suffering (recurrent) miscarriages, maybe more so when it can be linked to another genetic predominant feature like longevity. Longevity refers to the length or duration of life and living a long life beyond the norm for the species. This link between reproduction and longevity was tested for two phenomena, the innate Th-1/Th-2 immune response, mainly through Interleukin 10 (IL10) and Tumour Necrosis Factor α (TNF α) and a factor in the clotting cascade: the factor V Leiden (FVL) mutation.

In **Chapter 2** it is argued that an innate cytokine profile supportive of Th1-type T cells favors survival of infectious diseases (with longevity as the ultimate), but women with this profile are found less likely to have successful pregnancies (progeny). During evolution selection for fertility (a cytokine profile favoring Th-2 type T cells) is optimized with the selection for survival (a cytokine profile that favors the development of Th-1 type T cells). The probability of a normal fertility increased more than 10-fold when the innate cytokine profile was characterized by high IL-10 (Th-2) and low TNF- α (Th-1) responsiveness, compared to women who had experienced recurrent miscarriages.

In **Chapter 3** different IL10 promoter polymorphisms (Th-1) at position –2849, –1082 and –592 were analysed in association with fertility and fecundity in both male and female subjects (1116 total) enrolled in the Leiden 85-Plus Study. The –2849 A allele has been found to be associated with a decreased IL10 responsiveness. We found that fertility was decreased in association with the –2849 A allele in females compared to the female G allele carriers (OR: 2.2, 95% CI: 1.2-4.2). Fecundability was decreased in association with the –2849 A allele in females compared to female G allele carriers (OR: 0.2, 95% CI: 0.04-0.7). This suggests that the IL10 –2849 AA genotype is associated with a decreased fertility and fecundity in females, possibly due to the lower expected IL10 responsiveness. In male subjects no such association was observed.

When the immune system mistakes 'self' tissues for 'non-self' and mounts an inappropriate attack, it can result in an autoimmune disease. Rheumatoid arthritis (RA) is an example of an autoimmune disease that predominantly occurs in females. RA is a Th-1 mediated disease where cytokines are important mediators, these cytokines also play a vital role in the acceptance and maintenance of pregnancy. In **Chapter 4** it is investigated whether the reproductive history prior to disease onset is predictive of the severity of RA in women. A cohort of 113 female patients attended a special early arthritis clinic (EAC) for their newly diagnosed RA. A structured questionnaire was taken concerning their reproductive history and the joint damage was measured by sequential X-rays of hands and feet, using the modified Sharp score. Fecundity was comparable to the general population data and it did not reflect to the extent of joint damage over time. The miscarriage rate was in these RA patients was 15% per pregnancy, also comparable to population figures (12-15%). However, a significant increase in joint damage over a 2 year follow-up was found in RA patients who had experienced at least one miscarriage compared to patients who never had a miscarriage in the past (mean modified Sharp score at 2 years 24 (95% CI:15-32) and 16 (95% CI:10-23) respectively). At baseline the Sharp scores were similar in both subgroups. The results may indicate that the phenotype of joint destruction is associated with the phenotype of reported miscarriages, suggesting common genetic risk factors for each of these two traits, possibly through the innate Th-1/Th-2 phenotype.

Chapter 5 considers a factor of the clotting cascade in relation to fertility and fecundity. Factor V Leiden (FVL) is a point mutation in the factor V gene (Arg506Gln) which is prevalent in 3-10% of Caucasians. FVL has a disadvantage in adult lifetime with a 7-fold increase in incidence of deep vein thrombosis. Pregnancy in general is a hypercoagulable state. Nevertheless, positive effects of FVL have been postulated. An improved implantation rate in intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) pregnancies was previously reported if either the mother and/or the fetus carried the FVL mutation. FVL mutation is therefore hypothesized to support embryo implantation. In 115 female venous thrombosis (VT) patients with FVL mutation and 230 age-matched female VT patients without FVL, the reproductive history was queried. We found that fecundity was unaffected by FVL carrier status. With reference to first trimester miscarriage, this was reported less frequent among FVL carriers (46%) than among non-carriers (95%) (RR 0.5, 95% CI: 0.3–0.9). The overall miscarriage proportion was however not influenced by the FVL status. These results may suggest that FVL offers a protective effect in early pregnancy and that the miscarriage of embryos with poor viability in FVL carriers is postponed until the second trimester. Possibly an increased local thrombotic tendency may increase the likelihood of implantation of a blastocyst (embryo).

With this in mind we analysed a cohort of 1029 married male and female subjects born between 1883 and 1914 who were enrolled in the Leiden 85-Plus Study. This is reported in **Chapter 6**. The Registry of Births, Deaths and Marriages Leiden provided the dates of birth, marriage and birth(s) of children. No information on miscarriages could be obtained. In females, fertility and fecundity was unrelated to the FVL status. In males, there was an unexpected, but highly statistically significant finding of an increased fecundity (shorter time period between marriage and firstborn child) in FVL carriers compared with non-carriers (RR: 3.5; 95% CI: 2.1–5.7). There was no association between FVL mutation and fertility or family size in males or females. Possible explanations of this finding can only be speculative; FVL may increase male fertility, linking the factor V Leiden gene to a fertility gene that may potentially increase sperm count or motility, or more likely, that the presence of FVL mutation in an embryo may increase the implantation rate in a FVL negative mother.

In **Chapter 7** the combined results of the studies are discussed in a broader perspective.

SAMENVATTING

Hoofdstuk 1 bespreekt de achtergrond en de reikwijdte van dit proefschrift. Genetische factoren spelen een belangrijke rol bij het reguleren van de duur van een mensenleven. De precieze manier waarop dit gebeurt is echter nog onduidelijk. Het is een interessant gegeven dat deze manier is gerelateerd aan de regulering van de menselijke voortplanting. De kans om de essentiële genen te identificeren in een of beide van deze onderwerpen wordt waarschijnlijk vergroot als beide tegelijkertijd worden bestudeerd.

De menselijke voortplanting lijkt een opvallend inefficiënt proces. Daar staat tegenover dat de overgrote meerderheid van zwangerschappen resulteert in een gezond kind. Een langere duur tot de zwangerschap (fecunditeit) en miskramen zijn een onvermijdelijk bijproduct van dit proces. In het algemeen is de gemiddelde fecunditeit per menstruatiecyclus rond de 15 á 20%. Een miskraam is de voortijdige uitdrijving van een niet levensvatbare foetus uit de baarmoeder, meestal voor het midden van het tweede trimester van de zwangerschap. Slechts 30 á 50% van alle concepties leiden daadwerkelijk tot een levend geboren baby. Er zijn vele oorzaken waarom een zwangerschap kan mislukken. Het is mogelijk dat een genetische predominantie of een aangeboren mechanisme daar één van is. Het is het meest waarschijnlijk dat dit te traceren is bij koppels met een verminderde fecunditeit of bij wie herhaalde miskramen voorkomen, mogelijk met name waar het kan worden vergeleken met een ander genetisch predominant gegeven zoals langlevendheid. Onder langlevendheid wordt verstaan de lengte of duur van leven, of ook wel een leven dat langer duurt dan voor de soort gebruikelijk is. Dit verband tussen voortplanting en langlevendheid is op twee gebieden getest: de aangeboren Th-1/Th-2 immuun respons, voornamelijk door Interleukine 10 (IL-10) en Tumor Necrosis Factor α (TNF α), en een factor in de bloedstollingcascade, te weten de factor V Leiden (FVL) mutatie.

In **Hoofdstuk 2** wordt beargumenteerd dat een aangeboren cytokine profiel dat het Th-1 type T cellen ondersteunt, de kans op overleving van besmettelijke ziekten vergroot (met langlevendheid als uiteindelijk resultaat), maar dat vrouwen met dit profiel waarschijnlijk minder succesvolle zwangerschappen hebben (progentiteit). De selectie voor vruchtbaarheid (een cytokine profiel dat Th-2 type T cellen ondersteunt) is door evolutie geoptimaliseerd door de keuze voor overleving (een cytokine profiel dat Th-1 type T cellen ondersteunt). De

waarschijnlijkheid van een normale vruchtbaarheid nam met meer dan een factor tien toe indien het aangeboren cytokine profiel werd gekarakteriseerd door hoge IL-1 (Th-2) en lage TNF α (Th-1) reactiviteit, in vergelijking met vrouwen die meerdere miskramen hadden ervaren.

In **Hoofdstuk 3** werden verschillende IL-10 promotor polymorfismen (Th-1) op de positie -2849, -1082 en -592 geanalyseerd, met betrekking tot vruchtbaarheid en fecunditeit bij mannelijke en vrouwelijke personen (1116 in totaal), die deelnamen in de Leiden 85-plus studie. Het -2849 A-allel leek in verband te staan met een verminderde IL-10 reactiviteit. Het bleek dat vruchtbaarheid verminderde in relatie met het -2849 A-allel bij vrouwen, ten opzichte van de vrouwelijke G-allel dragers (OR: 2.2, 95% CI: 1.2-4.2). Fecunditeit verminderde in relatie met het -2849 A-allel bij vrouwen in vergelijking tot vrouwelijke G-allel dragers (OR: 0.2, 95% CI: 0.04-0.7). Dit duidt erop dat het IL-10 -2849 AA genotype in verband staat met een verminderde vruchtbaarheid en fecunditeit bij vrouwen, mogelijk als het gevolg van een lager verwachte IL-10 reactiviteit. Bij mannen kon een dergelijk verband niet worden aangetoond.

Wanneer het immuunsysteem het ‘eigen’ weefsel per vergissing aanziet voor ‘niet-eigen’ weefsel en daardoor een ongepaste aanval inzet, dan kan dat een auto-immuunziekte tot gevolg hebben. Reumatoïde artritis (RA) is een voorbeeld van een auto-immuunziekte die voornamelijk voorkomt bij vrouwen. RA is een Th-1 gemedieerde ziekte waarbij cytokines belangrijke mediators zijn. Deze cytokines spelen ook een cruciale rol bij de acceptatie- en in stand houden van zwangerschappen.

In **Hoofdstuk 4** wordt onderzocht of de voortplantingsgeschiedenis vóórdat de ziekte begint voorspellend is voor de ernst van RA bij vrouwen. Een cohort van 113 vrouwelijke patiënten werd geïncludeerd uit de polikliniek voor nieuwe reuma patiënten, de early arthritis clinic (EAC), voor de behandeling van de recent geconstateerde RA. Een gestructureerd interview werd afgenomen over hun voortplantingsgeschiedenis. De schade aan de gewrichten werd gemeten door opeenvolgende Röntgen onderzoeken van handen en voeten met gebruikmaking van de aangepaste ‘Sharp score’. De gevonden fecunditeit in dit cohort vrouwen was vergelijkbaar met die van de gegevens van de bevolking als geheel. Er was een even lange tijd tot de uiteindelijke zwangerschap als te verwachten in de normale populatie. Ook had de

verschillende fecunditeit geen invloed op de schade aan de gewrichten naar verloop van tijd. Het aantal miskramen per aantal zwangerschappen bij deze RA patiënten bedroeg 15% per zwangerschap, eveneens vergelijkbaar met die bij de bevolking als geheel (12-15%). Echter, een aanzienlijke toename van schade aan gewrichten werd twee jaar later aangetroffen bij RA patiënten die ten minste één miskraam hadden meegemaakt, dit in vergelijking tot patiënten die nooit een miskraam hadden doorgemaakt (gemiddelde aangepaste Sharp score na twee jaar was 24 (95% CI:15-32) bij de vrouwen die een miskraam hadden doorgemaakt in vergelijking tot een Sharp score van 16 (95% CI: 10-23) bij vrouwen die geen miskramen hadden doorgemaakt. Bij inclusie waren de Sharp scores in beide subgroepen vergelijkbaar. Deze resultaten zouden kunnen aangeven dat het fenotype van gewrichtsvernietiging te maken heeft met het fenotype van gerapporteerde miskramen. wat vergelijkbare genetische risicofactoren voor elk van deze twee karakteristieken suggereert, mogelijk op basis van het aangeboren Th-1/Th-2 fenotype.

Hoofdstuk 5 bespreekt een factor van de stollingscascade in relatie tot fertiliteit en fecunditeit. Factor V Leiden (FVL) is een puntmutatie in het factor V gen (Arg506Gln), dat voorkomt bij 3-10% van het Kaukasische ras. Een nadeel van het dragerschap van het FVL gen is een zevenvoudige toename in het voorkomen van diepe veneuze trombose (DVT). Zwangerschap is in het algemeen een hypercoagulabele status. Er zijn echter ook positieve eigenschappen van FVL aangevoerd. Een verbeterde implantatie kans bij intra-cytoplasmatic sperm injection (ICSI) zwangerschappen is eerder gerapporteerd als de moeder en/of het kind de FVL mutatie droeg. De FVL mutatie zou hierdoor mogelijk de embryo-implantatie ondersteunen. Om dit te onderzoeken werd de voortplantingsgeschiedenis nagevraagd bij 115 vrouwelijke veneuze trombose (VT) patiënten mét de FVL mutatie en 230 vrouwelijke VT patiënten van gelijke leeftijd zónder FVL. De uitkomst van deze studie was dat het dragen van FVL geen invloed heeft op fecunditeit. Miskramen in het eerste trimester bleken minder vaak voor te komen bij dragers van FVL (46%) dan bij niet-dragers (95%) (RR 0.5, 95% CI: 0.3-0.9). Het totaal aantal miskramen bleek echter niet beïnvloed door de FVL status en was gelijk in beide groepen. Deze resultaten suggereren mogelijk dat FVL een beschermend effect heeft gedurende een beginnende zwangerschap en dat een miskraam van embryo's met slechte levensvatbaarheid bij FVL dragers wordt uitgesteld tot het tweede trimester.

Mogelijkerwijs vergroot een grotere locale trombotische activiteit de waarschijnlijkheid van de implantatie van een blastocyste (embryo).

Het bovenstaande in gedachten werd een historisch cohort van 1029 getrouwde mannen en vrouwen geanalyseerd, geboren tussen 1883 en 1914, die meededen aan de Leiden 85-plus studie. In **Hoofdstuk 6** wordt hierover verslag gedaan. Het bevolkingsregister verschaftte de data van geboorte, trouwen en geboorte(n) van eventuele kinderen. Er was geen informatie beschikbaar over miskramen. De uitkomst was dat er bij vrouwen geen verband tussen vruchtbaarheid, fecunditeit en FVL status werd aangetoond. Bij mannen werd een onverwacht, maar statistisch zeer significant hogere fecunditeit (kortere periode tussen trouwen en eerstgeborene) bij FVL dragers gevonden in vergelijking tot niet-dragers (RR: 3.5; 95% CI: 2.1-5.7). Er was geen verband te vinden tussen de FVL mutatie en fertiliteit (wel of geen kinderen) of de familie grootte bij zowel mannen als vrouwen. Over de mogelijke verklaringen van deze bevinding kunnen we slechts speculatief zijn. FVL zou de mannelijke vruchtbaarheid kunnen bevorderen, dus dat het FVL gen mogelijk verbonden is aan een vruchtbaarheidsgen en dat hierdoor de hoeveelheid of beweeglijkheid van het sperma toeneemt. Of, meer waarschijnlijk, dat de aanwezigheid van een FVL mutatie in een embryo de implantatiekans in een FVL negatieve moeder kan vergroten.

In **Hoofdstuk 7** worden de resultaten van de alle onderzoeken samengevat en besproken in breder perspectief.