

22-08-2010

ANGIOGENESE FACTOREN IN PRE-ECLAMPSIE



Angiogenese factoren in pre-eclampsie | J.D. Heeringa

ANGIOGENESE FACTOREN IN PRE-ECLAMPSIE

J.D.Heeringa

22-08-2010

Afdeling Pathologie en Lab. Geneeskunde

Begeleider: dr. M.M. Faas

Bachelorscriptie Biomedische Wetenschappen

Rijksuniversiteit Groningen

Samenvatting

Pre-eclampsie is een zwangerschapssyndroom dat gekenmerkt wordt door hypertensie en proteinuria en als overkoepelend beeld endotheeldysfunctie heeft. Bij pre-eclampsie zijn er afwijkingen in de angiogenese en de trofoblastinvasie. De spiraalarteriën komen niet in een gedilateerde toestand waardoor er hypoxie optreedt in de ontwikkelende placenta. Onderzoeken hebben aangetoond dat twee circulerende eiwitten in grotere hoeveelheden aanwezig zijn in patiënten met pre-eclampsie: sFlt-1 en sEng. De onderzoeksvraag die hier gesteld is, is: Wat is de rol van de angiogenese factoren sFlt-1 en sEng in pre-eclampsie? Een verhoging in de productie van sFlt-1 remt vrij VEGF en PlGF. Het kan voorkomen dat deze groeifactoren binden aan hun receptor (Flt-1 resp. Flk/KDR). Naast sFlt-1 heeft sEng ook een anti-angiogene invloed. Samen (maar ook alleen) zorgen deze stoffen voor het klinische beeld van pre-eclampsie. Remodeling van de spiraalarteriën is nodig voor de formatie van de decidua. De trofoblastinvasie die hiervoor nodig is, kan interstitieel of endovasculair plaatsvinden. De trofoblastinvasie bij pre-eclampsie is beperkt tot de deciduale gebieden. Flt-1 is betrokken bij vaatremodeling en remt waarschijnlijk de productie van VEGF en PlGF door ze te overstemmen. Een interpretatie van de overproductie van sFlt-1 zou kunnen zijn dat sFlt-1 de angiogenese blokkeert van de maternale endotheelcellen om zo een goede conditie voor te bereiden voor vaatremodeling door cytotrofoblasten. Pre-eclampsie is een complex syndroom met diverse ziektebeelden. Het is erg lastig de onderliggende mechanismen van pre-eclampsie te ontdekken. Het gebruik van diermodellen en humane modellen levert nog de nodige problemen. Er is veel vooruitgang op dit gebied al is er nog veel onderzoek mogelijk.

Inhoudsopgave

Inleiding.....	5
Hoofdstuk 1: Wat is pre-eclampsie?	6
Klinisch beeld.....	6
Risicofactoren.....	6
Toekomst.....	8
Hoofdstuk 2: Angiogenese factoren en endotheeldysfunctie.....	8
Placentatie.....	8
Placenta angiogenese.....	9
sFlt-1 en sEng veroorzaken endotheeldysfunctie	10
Hoofdstuk 3: Angiogenese factoren en trofoblastinvasie.....	13
Pseudovasculogenese	13
Trofoblastinvasie en pre-eclampsie	14
Conclusie	15
Referenties	17

Inleiding

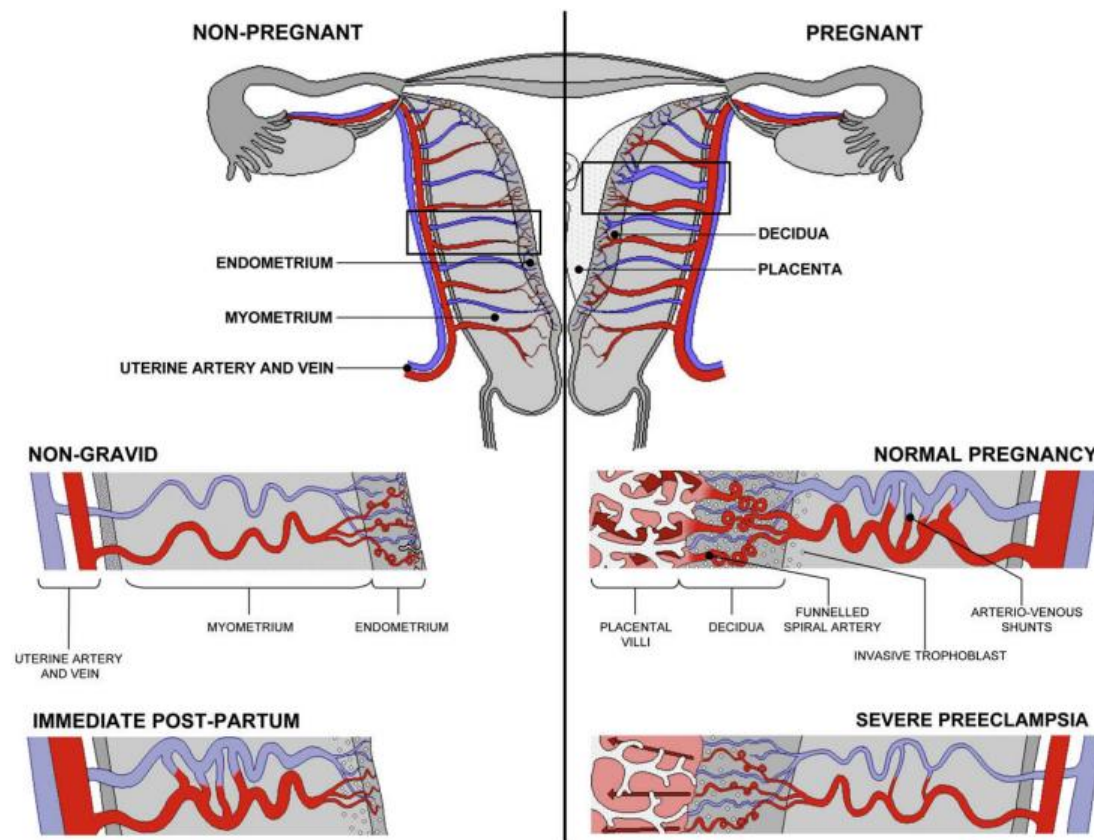
Pre-eclampsie (in de volksmond 'zwangerschapsvergiftiging') is een syndroom tijdens de zwangerschap dat betrekking heeft op meerdere organen en verschillende oorzaken heeft. Pre-eclampsie komt voor in 2-5% van de zwangerschappen (Lerberghe, 2005) en presenteert zich vanaf 20 weken na gestatie met opkomende hypertensie en proteinuria (Am. Coll. Obstet. Gynecol. Comm. Obstet. Pract., 2002). Zowel bij de moeder als bij het kind zorgt dit syndroom voor veel complicaties, zoals nierfalen, prematuriteit en de dood. In ontwikkelingslanden is pre-eclampsie de grootste oorzaak van moederdood. Door beperkte gezondheidszorg in de derde wereld zorgt het wereldwijd voor jaarlijks >60.000 sterfgevallen (World Health Org. 2005).

Omdat pre-eclampsie voor een hoge morbiditeit en mortaliteit zorgt bij zowel de moeder als de foetus, is het zeer belangrijk dat er een oplossing komt voor dit grote probleem. De enige, echte behandeling tegen pre-eclampsie is bevallen, terwijl dat niet altijd mogelijk is zonder de nodige consequenties. Ook al zijn de laatste tijd veel onderzoeken gedaan naar de onderliggende mechanismen van pre-eclampsie, het blijft onduidelijk wat pre-eclampsie veroorzaakt. Wel is het duidelijk dat de vorming van nieuwe vaten in de placenta (angiogenese) tijdens de zwangerschap en aanpassing (remodeling) van de vaten aan de zwangerschap verstoord is bij pre-eclampsie. Een overmaat aan soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1, ook wel sFlt1) en soluble endoglin (sEng) blijken een rol te spelen. De onderzoeksvraag die in deze scriptie wordt behandeld, is op basis van deze voorspellingen dan ook: Wat is de rol van de angiogenese factoren sFlt-1 en sEng in pre-eclampsie?

Hoofdstuk 1: Wat is pre-eclampsie?

Klinisch beeld

Pre-eclampsie heeft als hoofdkenmerken hypertensie en proteinuria (Hutchinson ES et al., 2009). Zowel bij de moeder als bij de foetus treden er complicaties op. Aan de moederlijke kant zijn dat nierfalen, HELLP syndroom, leverfalen, cerebraal oedeem met epileptische aanvallen (Mutter, Karumanchi, 2008), cerebrale hemorrhage, lever hemorrhage, uitzaaiende intravasculaire coagulatie (Khankin et al., 2010) en in het bijzondere geval de dood. Gevolgen voor de foetus zijn laag geboortegewicht, prematuriteit, de dood (Mutter, Karumanchi, 2008) en oligohydramnios (Sibai et al., 2005). Mogelijk ontstaan deze complicaties door beperkte trofoblastinvasie en afwijkingen in de angiogenese. De spiraalarteriën gaan niet dilateren (figuur 1) waardoor er hypoxie in de placenta ontstaat.



Figuur 1: De vasculatuur in de uterus en de placenta bij verschillende condities. Bij pre-eclampsie dilateren de spiraalarteriën niet zoals bij een normale zwangerschap wel gebeurt (Burton et al., 2009).

Risicofactoren

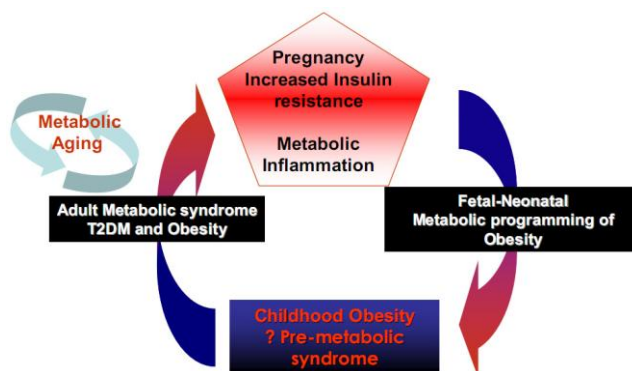
Er zijn veel factoren die het risico op pre-eclampsie in een vrouw verhogen. Dit zijn onder meer:

- Maternale obesitas (pregravid body mass index van ≥ 30 (Shirazian, Raghavan, 2009)). Obese vrouwen hebben een 10-15% verhoogde kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie (Barton,

Sibai, 2008). Tijdens de zwangerschap treden veel metabole veranderingen op, waaronder een 60% verlaagde insuline gevoeligheid. Aangezien obese vrouwen al meer kans op een verlaagde insuline gevoeligheid hebben, is de kans op metabole dysregulatie tijdens de zwangerschap verhoogd (Catalano, 2003). De complicaties (waaronder pre-eclampsie) lijken op het metabool syndroom (World Health Organization, 1999). Het metabool syndroom tijdens zwangerschap houdt onder meer een verhoogde kans op hypertensie, verstoring van het nutriënt metabolisme en inflammatie in. Na de zwangerschap is het metabool syndroom nog subklinisch aanwezig en hebben deze vrouwen een verhoogd risico op het ontwikkelen van het metabool syndroom op latere leeftijd, vooral wanneer er een toename in gewicht is postpartum (Villamor, Cnattingius 2006).

- Insuline resistentie. Er is ontdekt (Wolf et al., 2002) dat het sekshormoon binding globuline als marker voor verlaagde insuline gevoeligheid significant verlaagd was in het eerste trimester in vrouwen die voor het eerst zwanger werden. Deze vrouwen ontwikkelden vervolgens ook pre-eclampsie (Wolf et al., 2002).

Maternale obesitas en onderliggende insuline resistentie zijn significante korte- en langetermijn risicofactoren voor moeder en kind (figuur 2).



Figuur 2: Viciuze cirkel van obesitas en insuline resistentie overgebracht van moeder op kind (Catalano, 2003).

- Hypertensie. Het blijkt dat zwangere vrouwen die pre-eclampsie ontwikkelen al een hoge gemiddelde arteriële bloeddruk (MAP) hebben in het eerste en tweede trimester. Ook voor hun zwangerschap hebben ze vaak al een hogere bloeddruk (Easterling et al., 1990; Rang et al., 2004). Er is echter geen direct verband tussen een hoge bloeddruk en het ontwikkelen van pre-eclampsie.
- Hyperlipidemie. De triglyceride en cholesterolconcentraties worden twee- tot driemaal zo hoog tijdens de zwangerschap (Knopp et al. 1980) en daarmee is zwangerschap een staat van hyperlipidemie. Vrouwen met pre-eclampsie hebben nog eens een lipideverhoging van 1.5-2 keer (Gratacos et al., 1996). Vrouwen die voor de zwangerschap al last hebben van hyperlipidemie hebben daarmee een sterk verhoogde kans op complicaties. Hyperlipidemie zou de productie van lipide peroxides kunnen stimuleren en de balans van vasoactieve componenten kunnen verstoren. Dit zou weer kunnen leiden tot endotheeldysfunctie en vasoconstrictie, kenmerken van pre-eclampsie (Stone et al., 1994; Gratacos et al., 1996; Roberts et al., 1993). De associatie met een toename in lipiden voor de zwangerschap is nog niet goed onderzocht (Thadhani et al., 1999).
- Nierziekte. Het risico voor vrouwen met een nierziekte op zwangerschapsziektes als pre-eclampsie is verhoogd. Cunningham et al. onderzocht 37 zwangerschappen en ontdekte bij

vrouwen met een milde resp. een ernstige vorm van nierinsufficiëntie een aanwezigheid van 58% resp. 64% van pre-eclampsie (Cunningham et al., 1990).

- Trombofilie. Dit is een overkoepelende term voor alle condities die een persoon vatbaar maken voor trombose. Er zijn aangeboren en verworven condities. Tijdens de zwangerschap treden er veel fysiologische veranderingen op in het coagulatiesysteem die zorgen voor een verhoogde neiging tot trombose (Said, Dekker, 2003).
- Leeftijd. Najati en Gojazadeh hebben ontdekt dat bij moeders onder de achttien jaar een grotere kans is op complicaties bij moeder en kind. Bij moeders jonger dan vijftien jaar is deze kans nog groter (Najati et al., 2010). Daarnaast is, naarmate de vrouw ouder wordt, de kans op complicaties bij moeder en kind ook groter. Tromp et al. deden onderzoek met drie cohorten vrouwen van resp. 23, 29 en 36 jaar. Al vanaf 29 jaar was de kans op complicaties en nadelige uitkomsten groter (Tromp et al., 2010).

Pre-eclampsie wordt gezien als een syndroom dat veel voorkomt bij vrouwen die voor het eerst zwanger worden. Vrouwen die echter veranderen van partner hebben een net zo grote kans op het ontwikkelen van pre-eclampsie als vrouwen die voor het eerst zwanger raken (7,5%) (Tubbergen et al., 1999). Het verhoogde risico kan verklaard worden door:

- Verandering in vaderschap
- Langere tijd tussen twee zwangerschappen

Tenslotte hebben zwangere vrouwen een verhoogde kans op pre-eclampsie als ze al een geschiedenis van pre-eclampsie hebben. De grootte van dit risico is afhankelijk van de gestatietijd op het moment van ontstaan, ernst van de ziekte en de aan- of afwezigheid van al bestaande medische stoornissen (Barton, Sibai, 2008). Een vrouw heeft een 2 tot 4 keer zo grote kans op ernstige pre-eclampsie als een eerstegraads verwant pre-eclampsie gehad heeft (Carr et al., 2005). Daarnaast vergroot een geschiedenis van pre-eclampsie bij de moeder van de vader de kans op pre-eclampsie (Esplin et al., 2001).

Toekomst

Alhoewel pre-eclampsie kort na verwijdering van de placenta verdwijnt, kan het nog lang zijn sporen nalaten. Endotheeldysfunctie kan jaren na ziekte nog aanwezig zijn en vrouwen die pre-eclampsie hebben gehad, hebben een verhoogde kans op cardiovasculaire ziekten later in hun leven. Ze hebben een verhoogde kans op chronische hypertensie, coronair arteriële ziekte (CAD) en een beroerte (Mutter, Karumanchi, 2008). Ook hebben ze een verminderde endotheel gemiddelde dilatatie in de arteria brachialis tot 2 jaar na de bevalling, hebben ze lagere nitraatniveaus in het serum en hogere cholesterolniveaus (Germain et al., 2007).

Hoofdstuk 2: Angiogenese factoren en endotheeldysfunctie

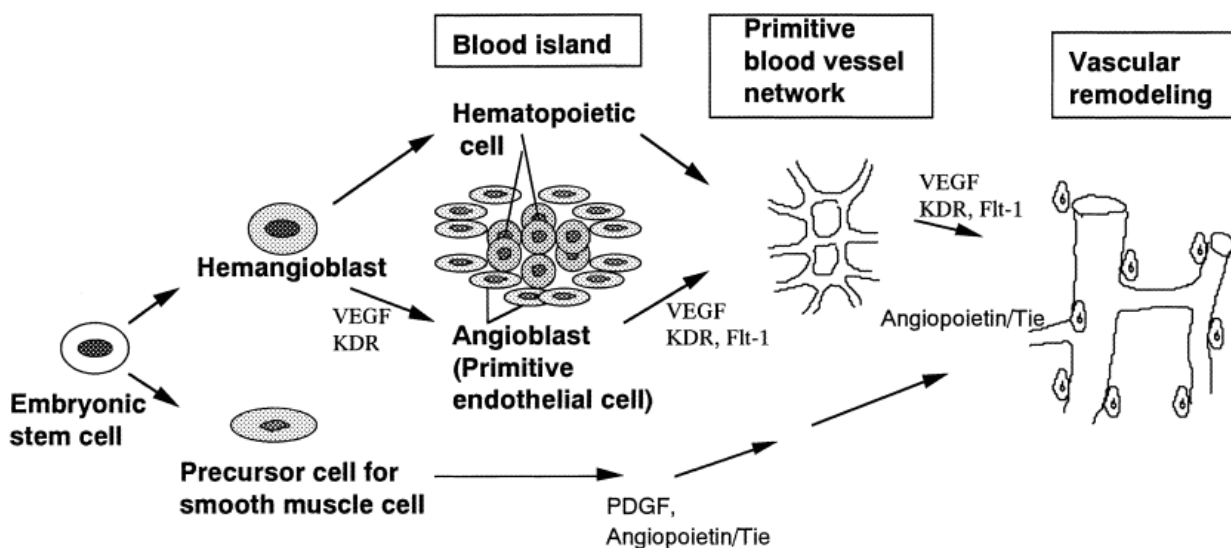
Placentatie

Wanneer de zaadcel en eicel gefuseerd zijn tot een zygote gaat de zygote op weg naar de baarmoeder door de eileider. Gedurende deze doortocht, die twee dagen duurt, ondergaat de zygote snelle, mitotische delingen. De overgebleven cellen worden blastomeren genoemd. Na ongeveer drie dagen gaat een compacte celmassa, de morula, de uterus binnen. Na nog meer delingen blijft er een holle bol over die blastocyt genoemd wordt. Deze blastocyt bestaat uit een enkele cellaag, de trofoblast, en een binnenste celmassa, de embryoblast. De embryoblast zal, na differentiatie en groei, het embryo vormen en de trofoblast vormt de placenta. De placenta zorgt voor de uitwisseling van nutriënten, zuurstof en afvalstoffen tussen moeder en kind. Na twee dagen in de uterus invadeert de blastocyt, op dag zes, het endometrium (Hadley, Levine, 2006) met behulp van enzymen

die het uitscheidt. Endometriumcellen nemen de blastocyt volledig op (Silverthorn, 2006). Als reactie hierop ondergaan het onderliggende epitheel en endometrium cellulaire veranderingen, ook wel decidualisatie proces genoemd. Het endometrium wordt de decidua en kan plaats bieden aan het embryo. De trofoblastcellen die in contact komen met het epitheel prolifereren in een invasieve syncytiotrofoblast. Samen met de endometrium capillairen vormen de lacunaire netwerken van de syncytiotrofoblast de primitieve uteroplacentaire circulatie. Na 10 dagen is de innesteling in het endometrium klaar (Hadley, Levine, 2006).

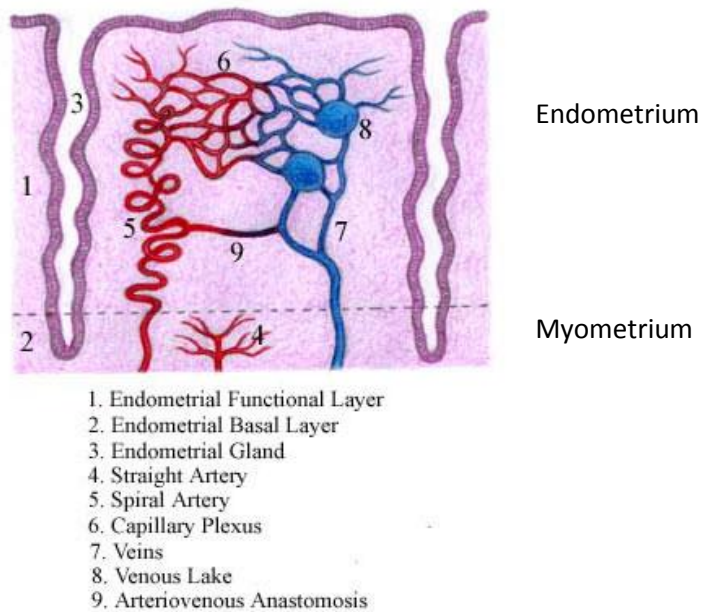
Placenta angiogenese

Het vormen van bloedvaten in de placenta gebeurt door middel van twee processen: angiogenese en vasculogenese (Risau, Flamme, 1995; Risau, 1997). Angiogenese is het vormen van nieuwe bloedvaten op bloedvaten die al bestaan, vasculogenese is het ontstaan van nieuwe bloedvaten uit angioblast precursor cellen (Demir et al., 1989). Bij angiogenese zorgen hemangiogene stamcellen, gevormd van pluripotente mesenchymale cellen, voor de vorming van angioblastcellen die voorlopers zijn van endotheelcellen (Hanahan, 1997; Ribatti et al., 2002) (figuur 3). Daarnaast zorgen ze, via de vorming van hemangioblasten, voor de vorming van hematopoietische cellen (Risau, 1997) (figuur 3). Hematopoietische cellen zijn weer voorlopers van alle verschillende bloedcellen. Uiteindelijk vindt er remodeling plaats van de maternale vaten (de spiraalarteriën) wat zorgt voor een verbinding tussen de bloedvaten van de moeder en de placenta (Khankin et al., 2010). Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat vascular endothelial growth factor (VEGF) en zijn receptoren KDR en Flt-1 de grootste rol spelen in dit proces (Ferrara, Davis-Smyth, 1997; Shibuya, 1995; Mustonen, Alitalo, 1995; Shibuya et al., 1999).



Figuur 3: De drie stappen die betrokken zijn in de vaatformatie tijdens embryogenese: vasculogenese, angiogenese en vaatremodeling. Naast VEGF met de receptoren KDR en Flt-1 zijn de systemen PDGF-PDGF en Angiopoietin-Tie betrokken (Risau, 1997).

Bloed van de foetus naar de placenta stroomt door vaten in de navelstreng (Khankin et al., 2010). De foetale circulatie in de placenta is een vertakte structuur met afnemende vaatdiameter van myometrium naar endometrium. De spiraalarteriën zijn sterk opgerold in de basale laag en de onderste laag van de functionele laag. Ze monden uiteindelijk uit in de capillaire plexus die net onder het epitheel ligt (Burton et al., 2009) (figuur 4).



Figuur 4: De opbouw van het endometrium. Onder het endometrium ligt het myometrium. <http://www.mum.org/endvaspa.jpg> , 27-06-2010.

Een maand na conceptie en tot het einde van het eerste trimester veranderen de endotheliale buissegmenten in de placenta villi in primitieve capillaire netwerken. De endotheliale buissegmenten zijn gevormd door vasculogenese en veranderen door het verlengen (niet-vertakkende angiogenese) en het vertakken (kiemende angiogenese) van de bestaande buizen. In de derde maand bereiken sommige endotheliale buizen een diameter van meer dan 100 μm (Khankin et al., 2010). Hierna vormen ze media- en adventitia-achtige structuren en vervolgens is er expressie van de gladde spiercellen myosine (Demir et al., 1989; Kohnen et al., 1996). Vanaf week 25 postconceptie verandert de angiogenese van een vertakkende structuur in een niet-vertakkende structuur door proliferatieve verlenging. Er is hierbij een reductie in trofoblasten en een verhoging in endotheliale proliferatie over de gehele lengte van de vaten. Uiteindelijk bereiken deze perifere capillairen een lengte van minimaal 4000 μm (Kaufmann et al., 1985; Kaufmann et al., 1987). De capillairen groeien sneller dan de villi en rollen zich op. Elke villus bevat minimaal een capillaire spoel en heeft als buitenlaag een extreem dunne laag (minder dan 2 μm) van syncytiotrofoblasten. Op deze manier ontstaan er vasculo-syncytiale membranen die de belangrijkste plaatsen zijn waar diffusie van gassen tussen moeder en foetus plaatsvindt (Khankin et al., 2010).

Wanneer de bloedvaten in de placenta niet goed ontwikkelen door afwijkingen in de vaatformatie treden er ernstige complicaties op. Pre-eclampsie is hier een voorbeeld van.

sFlt-1 en sEng veroorzaken endotheeldysfunctie

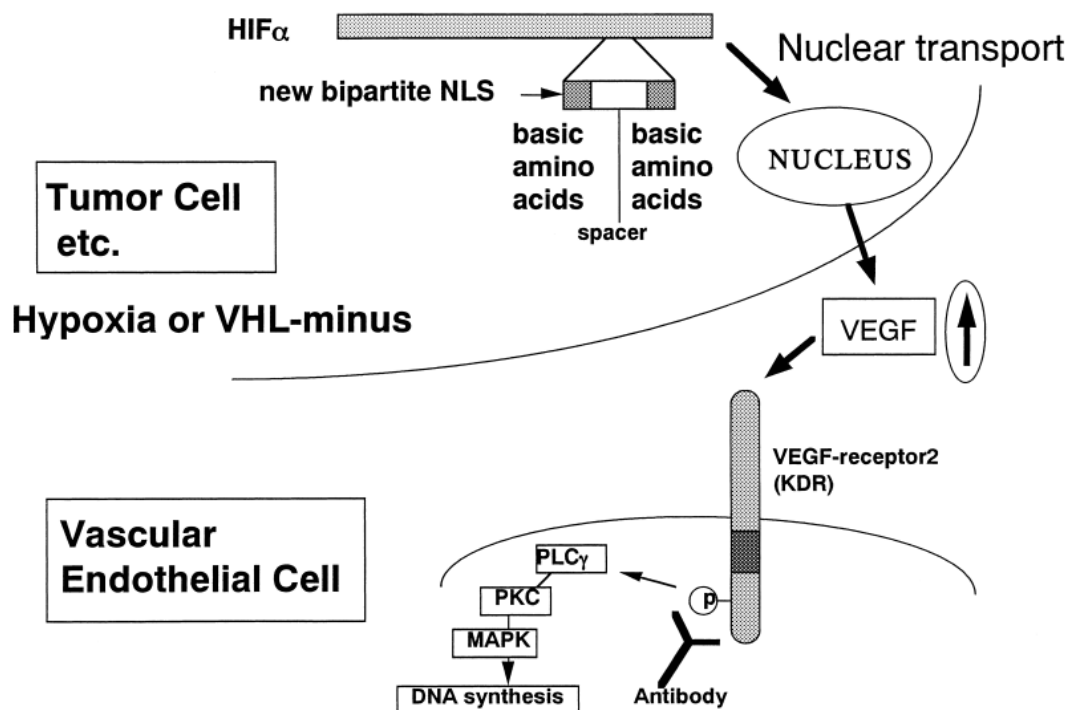
Er is ontdekt dat pre-eclampsie te maken heeft met een inbalans van circulerende angiogenese factoren die resulteert in endotheeldysfunctie (Mutter, Karumanchi, 2008). Deze endotheeldysfunctie is een overkoepelende complicatie van pre-eclampsie (Easterling et al., 1990). De exacte onderliggende mechanismen van endotheeldysfunctie zijn onduidelijk. Een verklaring zou kunnen zijn dat door de slechte ontwikkeling van de vaten er bepaalde hormonen of chemische stoffen vrijkomen die het endotheel beschadigen aan de binnenkant van de vaten. Daarnaast zouden deze stoffen ook veranderingen in het metabolisme bewerkstelligen, inflammatie veroorzaken en nog andere reacties veroorzaken (Rang et al., 2004). Roberts denkt dat endotheelschade een

verhoogde gevoeligheid geeft bij de gladde spiercellen voor vasopressoren (zoals noradrenaline), vasoconstrictie en aanzetten van coagulatie waardoor het pre-eclampsie veroorzaakt (Roberts, 1998). Pre-eclampsie is ook geassocieerd met verlaagde niveaus van prostacyclines (Mills, 1999).

Pre-eclampsie verdwijnt bij verwijdering van de placenta, maar men zag dat de ziekte aanhield bij patiënten wanneer er nog enig placentamateriaal aanwezig was. Verondersteld werd dat een of meerdere circulerende factoren, geproduceerd door de placenta, bijdragen aan het ontstaan van de ziekte (Mutter, Karumanchi, 2008). mRNA microarrays hebben inderdaad aangetoond dat twee circulerende eiwitten in grotere hoeveelheden aanwezig zijn in patiënten met pre-eclampsie: soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1 of sFlt-1) en soluble endoglin (sEng). Deze anti-angiogene factoren dragen bij aan de endotheeldysfunctie, laten het klinische beeld (hypertensie, proteinuria en glomerulaire endotheliose) zien in een ratmodel en kunnen de ontwikkeling van de ziekte voorspellen (Maynard et al., 2003; Venkatesha et al., 2006).

sFlt-1

De familie van VEGF heeft, zoals al eerder vermeld, de grootste rol in het complexe proces van vaatvorming (Ferrara, Davis-Smyth, 1997; Shibuya, 1995; Mustonen, Alitalo, 1995; Shibuya et al., 1999). VEGF gen expressie wordt gereguleerd door verschillende stimuli waaronder hypoxie (figuur 5). Onder hypoxische toestand worden de transcriptiefactoren HIF1 α en HIF2 α (hypoxia inducible factor 1) gestabiliseerd en getransloceerd naar de nucleus. In de nucleus werkt het samen met HIF β om VEGF te activeren via een specifiek deel HRE (hypoxia response element). Een eendelig type NLS (nuclear localization signal) wordt gebruikt voor de translocatie van HIF1 α en HIF2 α door de nucleus (Shibuya, 2001). Recent is ontdekt dat er ook een tweedelig type NLS betrokken is bij de nucleaire translocatie van HIF1 α en HIF2 α (Luo, Shibuya, 2001). Het VHL eiwit is direct betrokken bij de degradatie van VEGF onder normoxische (normale zuurstofniveaus) condities. Wanneer VHL niet goed meer functioneert, is er een upregulatie van VEGF (Shibuya, 2001).



Figuur 5: Regulatie van VEGF gen expressie en de signaal transductie van KDR. KDR reguleert de endotheelcel signalering via de PLC- γ -PKC-MAP kinase pathway (Takahashi et al., 1999).

De VEGF familie bestaat uit VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E en placental growth factor (PlGF). Dat VEGF belangrijk is in de vaatvorming in de placenta blijkt wel uit de bevinding dat bij inactivatie van een enkel VEGF gen de embryonale consequenties lethaal zijn op dag 11 en 12 en dat er significante defecten zijn in de vasculatuur (Ferrara, Davis-Smyth, 1997). VEGF-A is een endotheel-specifiek mitogen en overlevingsfactor (Khankin et al., 2010). De receptor tyrosine kinases van VEGF-A zijn VEGF-R1 en VEGF-R2, ook wel bekend als Flt-1 en Flk/KDR (Shibuya, 2001). KDR reguleert groei en permeabiliteitsacties van VEGF (Khankin et al., 2010). KDR reguleert de endotheelcel signalering voor endotheelcelgroei via de PLC- γ -PKC-MAP kinase pathway (Takahashi et al., 1999) (figuur 5). Flt-1 kan echter negatief werken door zich voor te doen als een receptor of door de signalen van KDR te onderdrukken (Khankin et al., 2010). VEGF-B bindt alleen Flt-1. VEGF-C en VEGF-D binden VEGF-R3 (Flt-4) en in bepaalde mate KDR. Deze laatste twee soorten zijn belangrijke regulatoren van lymfangiogenese (Joukov et al., 1996; Jeltsch et al., 1997). VEGF-E bindt alleen KDR (Ogawa et al., 1998). PlGF is als eerste gezien als een soortgelijke groeifactor als de VEGF familie en men ontdekte dat het een hoge expressie heeft in de placenta. PlGF bindt, net als VEGF-B, alleen Flt-1 en niet KDR (Persico et al., 1999). PlGF versterkt zo de angiogenese activiteit van VEGF (Khankin et al., 2010). sFlt-1 ontstaat uit een alternatieve splice variant mRNA dat geen cytoplasmatisch en transmembraan domein heeft, maar wel het ligand-bindend domein van Flt-1 bezit (Kendall, Thomas, 1993).

Hypoxie stimuleert de expressie van pro-angiogene eiwitten, zoals VEGF (Shweiki et al., 1992) (figuur 5) en Flt-1 (Gerber et al., 1997), in endotheelcellen. Verlaagde zuurstofdruk in explanten van placenta villi bijvoorbeeld geeft een verhoogde expressie van sFlt-1 wat aangeeft dat hypoxie de productie van sFlt-1 stimuleert (Ahmad en Ahmed, 2004). Een verhoging van sFlt-1 heeft te maken met verlaagde niveaus van vrij VEGF en PlGF in serum. sFlt-1 kan aan deze pro-angiogene factoren binden. Het kan voorkomen dat deze groeifactoren binden aan hun receptor (Flt-1 resp. Flk/KDR) (Kendall et al., 1996). Wanneer sFlt-1 meer tot expressie komt, terwijl vrij VEGF en PlGF laag zijn, is er een netto anti-angiogene balans. Niet-zwangere ratten met een verhoogd niveau van sFlt-1 lieten hetzelfde ziektebeeld zien (Mutter, Karumanchi, 2008) wat ook aangeeft dat de werking van deze stoffen direct is en niet afhankelijk is van de aanwezigheid van een placenta (Khankin et al., 2010). Bij een overexpressie van VEGF-R2 (sFlk-1), die antagonist is van VEGF en niet van PlGF, waren er niet dergelijke afwijkingen. Dit wijst erop dat ook PlGF (en dus beide factoren) geblokkeerd moet worden om pre-eclampsie te ontwikkelen (Maynard et al., 2003). Een meer recente bevinding is dat uteroplacentale ischemie resulteert in pre-eclampsie symptomen gecombineerd met verhoogde expressie van circulerend sFlt-1 (Makris et al., 2007). Dit laat zien dat placentale ischemie/hypoxie al voldoende is voor de ontwikkeling van pre-eclampsie met verhoogde niveaus van sFlt-1. Of placentale ischemie noodzakelijk is voor de ontwikkeling van pre-eclampsie is onduidelijk (Mutter, Karumanchi, 2008). Overexpressie van sFlt-1 is waarschijnlijk niet genoeg om alle manifestaties van pre-eclampsie mee te verklaren. sFlt-1 komt hoog tot expressie vanaf ongeveer 6,5 weken voor het ontstaan van de ziekte (Hertig et al., 2004). Onderzoeken naar de voorspellende waarde van verhoogde sFlt-1 niveaus en daarmee verlaagde PlGF niveaus lieten weten dat deze niveaus tijdens het derde trimester geassocieerd zijn met pre-eclampsie, maar dat er meer onderzoek nodig is om deze niveaus te gebruiken als screening testen (Widmer et al., 2007).

Er is sterk bewijs dat het capillaire endotheel van de nieren erg gevoelig is voor VEGF. Dit zou kunnen verklaren waarom renale disfunctie een van de eerste en belangrijkste ziektebeelden is van pre-eclampsie. In niet-zwangere muizen is een reductie van 50% in de expressie van VEGF genoeg voor de ontwikkeling van glomerulaire endotheliose en proteinuria (Eremina et al., 2003). Deze daling in expressie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de hogere niveaus van sFlt-1 (Mutter, Karumanchi, 2008). VEGF is dus belangrijk in de regulatie van bloeddruk, maar ook voor goede werking van de nieren (Khankin et al., 2010).

sEng

Endoglin is een receptor voor TGF- β op endotheelcellen (Hertig et al., 2010). TGF- β is, net als VEGF, een cruciale factor in angiogenese (Venkatesha et al., 2006). Endoglin heeft een hoge expressie in vasculaire endotheelcellen (Cheifetz et al., 1992) en syncytiotrofoblasten (Gougos et al., 1992). Het regelt de vaatspanning door interacties met endotheel NO synthase (eNOS) (Toporsian et al., 2005). eNOS is een krachtige vasorelaxant die bijdraagt aan de regulatie van systemische bloeddruk, vaatpermeabiliteit en angiogenese. Het extracellulaire domein van Endoglin kan afgestaan worden en in het serum wordt het soluble Endoglin (sEng) genoemd. sEng remt de vorming van de endotheel capillaire buis en stimuleert vaatpermeabiliteit. sEng remt TGF- β gemedieerde NOS-afhankelijke dilatatie, remt het binden en seinen van TGF- β 1 in endotheelcellen en remt TGF- β 1 gemedieerde activatie van eNOS. Voor sEng geldt ook dat het bij overexpressie zorgt voor proteinuria en hypertensie. Deze zijn echter milder dan bij sFlt-1 alleen. Wanneer deze beide tot overexpressie komen in ratten ontwikkelen de ratten ernstige proteinuria, hypertensie, intrauterine groeirestrictie en symptomen van het HELLP syndroom (Venkatesha et al., 2006). sEng is verhoogd aanwezig in het maternale serum vanaf 2-3 maanden voordat de ziekte zich ontwikkelt (Levine et al., 2006). Overproductie van sEng wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verhoogde proteolytische splijting (Munaut et al., 2008).

sFlt-1 en sEng veroorzaken op een verschillende manier endotheeldysfunctie (Mutter, Karumanchi, 2008). sFlt-1 en sEng blokkeren de pro-angiogene werking van VEGF resp. TGF- β 1 (Venkatesha et al., 2006) en werken op deze manier samen om het klinische beeld van pre-eclampsie te bewerkstelligen (Mutter, Karumanchi, 2008). Het is duidelijk dat er onderzoek gedaan moet worden naar de werking van deze stoffen in pre-eclampsie.

Hoofdstuk 3: Angiogenese factoren en trofoblastinvasie

Pseudovasculogenese

Voor de formatie van het maternale deel van de placenta (decidua, eerst endometrium) is remodeling van de spiraalarteriën nodig (Khankin et al., 2010). Normaliter leveren de spiraalarteriën bloed aan het endometrium stroma en de klieren ter voorbereiding van innesteling door de blastocyt. Tijdens de menstruatie zorgen ze voor beperkt bloedverlies door hun mogelijkheid om samen te trekken. Bij zwangerschap moeten ze echter niet samentrekken, maar dilateren. Embryogenese eist dat er veel bloedtoevoer is naar de foetus. In het tweede trimester is een grotere bloedtoevoer nodig om aan de eisen van de foetus te voldoen. Tegen het einde van de zwangerschap komt het preciezer vanwege de groei van de foetus. Hiervoor is het noodzakelijk dat de spiraalarteriën zich aanpassen en zo zorgen voor meer bloedtoevoer bij de juiste snelheid en druk. Deze fysiologische verandering (ook wel pseudovasculogenese genoemd) is noodzakelijk voor een succesvolle zwangerschap (Burton et al., 2009).

Spiraalarteriën leveren bloed aan de endometriumlaag en in de zwangere baarmoeder omspannen ze het myometrium en de decidua. Door trofoblastinvasie ondergaan deze arteriën de noodzakelijke verandering. De endotheelcellen waarmee de spiraalarteriën bekleed zijn, worden vervangen door de trofoblasten (Nagamatsu et al., 2004). De spiraalarteriën veranderen van vaten met een hoge weerstand en een lage bloeddorstroom in sterk gedilateerde vaten met een verhoogde bloeddorstroom bij een lagere weerstand (Burton et al., 2009). Deze laatste verandering treedt op doordat er verlies optreedt van de gladde spiercellen en de elastische laag van de vaatwand (Whitley, Cartwright, 2010). In de niet-zwangere staat bevatten de arteriën grote hoeveelheden gladde spiercellen die autonoom geïnnerveerd zijn. Ze reageren daarom sterk op exogene en endogene

stimuli (Adamsons, Myers, 1975; Ramsey, Donner, 1980). In de zwangere staat is deze innervatie niet meer aanwezig waardoor de vaten open blijven staan (dilateren) en zo veranderen in slappe vaten (Burton et al., 2009). Hierbij is het heel belangrijk dat de circulatie naar de placenta ononderbroken is zodat er geen risico is op spontane vasoconstrictie en zo op een onderbroken perfusie. Als de spiraalarteriën van de uterus, die normaal zorgen voor beperkt bloedverlies tijdens menstruatie, niet meedoen in deze circulatie heeft de zwangere vrouw een verhoogde kans op post-partum bloedingen (Burton et al., 2009). Een experiment (Harper et al., 1989) laat zien dat patiënten met hoge niveaus van catecholamines door phaeochromocytoma waarschijnlijk een groter aantal miskramen hebben door constrictie van de vaten. Het is dus erg belangrijk dat de spiraalarteriën dilateren. Als ze dat niet doen, kunnen de gevolgen fataal zijn. Spiraalarteriën verkeren op deze manier tijdens de zwangerschap in een andere toestand dan tijdens de menstruatie.

Trofoblastinvasie is dus nodig om meer bloeddoorstroom te krijgen door de placenta. Extravilleuze trofoblasten (trofoblasten die groeien van de placenta in de gedecidualiseerde uterus) kunnen op twee manieren spiraalarteriën invaderen: interstitieel door de placenta of endovasculair via de distale einden van de spiraalarteriën. Op deze laatste manier gaat de invasie tegen de bloedstroom in. Interstitiele trofoblastinvasie bereidt de cellen van de vaatwand voor op de endovasculaire invasie (Meekins et al., 1994). Endovasculaire invasie faciliteert interacties met het endotheel (Burton et al., 2009). Hierbij trekken de endovasculaire extravilleuze trofoblastcellen langs het lumen van de spiraalarteriën en de interstitiële trofoblastcellen door het stroma van het endometrium waarbij ze de vaatwanden vanaf de buitenkant binnentreden. Normaal gesproken trekken de interstitiële trofoblastcellen door tot in het binnenste derde deel van het myometrium. Hier veranderen ze in onbeweeglijke reuscellen. Beide manieren hebben te maken met de fysiologische verandering die de spiraalarteriën ondergaan (Kaufmann et al., 2003). De mate van verandering is verschillend tussen plaatsen in het placentale bed. De grootste verandering treedt op waar trofoblastinvasie het omvangrijkst is (Brosens, 1988). Harris en Ramsey hebben uitgebreid onderzoek gedaan naar deze laatste bevinding (Harris, Ramsey, 1966). Zij stelden vast dat spiraalarteriën dilateren, maar dat dit niet uniform gebeurt. Ook ontdekten ze veel variatie in doorsnede tussen verschillende arteriën in een persoon en over de lengte van een arterie. De belangrijkste waarneming was dat de uiteinden van spiraalarteriën wel een diameter van 2-3 mm. konden bereiken na remodeling (Harris, Ramsey, 1966). Normaliter hebben myometrium spiraalarteriën een diameter van ongeveer 200 µm (8 in 8). Door de verwijding zorgen deze delen voor een trechterachtige vorm van de spiraalarteriën (Nagamatsu et al., 2004). Waarom alleen de uiteinden dilateren, is niet duidelijk. Het zou te maken kunnen hebben met de mate van endovasculaire invasie van de vaten in het begin van de zwangerschap (Burton et al., 2009). Al met al verandert er veel in de bloedtoevoer en daarmee is er een tien keer zo grote bloedtoevoer naar het fetoplacentale deel in het derde trimester vergeleken met een niet-zwangere uterus (Moll et al., 1975).

Trofoblastinvasie en pre-eclampsie

Men is het met elkaar eens dat de myometriumdelen het meest aangetast zijn tijdens pre-eclampsie (Khong et al., 1986). Remodeling is beperkt tot de deciduale regio's (Brosens et al., 1972). Hoe het kan dat de remodeling niet volledig is, is onbekend (Khong et al., 1986). Angiogenese factoren zoals VEGF en PlGF lijken hier een rol in te spelen. Lage zuurstofspanning in de placenta reguleert de activiteit van cytotrofoblasten die nodig is voor de vaatremodeling en reguleert vervolgens de vaatstructuur in de placenta. Er is nog weinig bekend over de associatie tussen lage zuurstofspanning en de productie van angiogenese factoren door cytotrofoblasten. Het is ook onduidelijk wat de rol van deze factoren is in het proces van vaatremodeling. Nagamatsu et al. deden onderzoek hiernaar en vonden dat verminderde zuurstof de secretie van sFlt-1 deed toenemen. Daarnaast vonden ze dat de expressie van VEGF toegenomen was onder hypoxische omstandigheden in de cytotrofoblasten en dat verlaagde zuurstofniveaus het vrij PlGF in cultuur media verlaagden.

Dat de expressie van VEGF toeneemt terwijl secretie van sFlt-1 ook toeneemt, komt waarschijnlijk doordat de kracht van het VEGF systeem bepaald wordt door een balans tussen VEGF en sFlt-1. sFlt-1 productie overstemt de productie van VEGF en doet daarmee de effecten van VEGF teniet. De verlaging van vrij PIGF bij verlaagde zuurstofniveaus komt waarschijnlijk ook doordat de verhoogde sFlt-1 productie de vrij PIGF productie overstemt. Hiernaar is echter meer onderzoek nodig. Dat de cytotrofoblasten de productie van sFlt-1 doen toenemen bij hypoxie is controversieel. Dit lijkt niet te kloppen met de hypothese dat de expressie van VEGF gereguleerd wordt door hypoxie. Vaatremodeling is echter een specifieke gebeurtenis. Een interpretatie van de overproductie van sFlt-1 zou kunnen zijn dat sFlt-1 de angiogenese blokkeert van de maternale endotheelcellen om zo een goede conditie voor te bereiden voor vaatremodeling door cytotrofoblasten (Nagamatsu et al., 2004).

De veranderde uteroplacentale haemodynamiek levert een bijdrage aan de pathologie van pre-eclampsie. Soortgelijke veranderingen zijn ook gevonden in de spiraalarteriën van vrouwen die zwanger zijn van kinderen die te klein zijn voor hun gestatieleeftijd (Khong et al., 1986). Men verwacht dat de myometriumdelen gecontraheerd blijven en zo voor hypoperfusie in de placenta zorgen. Hypoperfusie heeft invloed op de locale zuurstofdruk en veroorzaakt placentaal hypoxie/ischemie. Uiteindelijk geeft het afwijkingen in het maternaal vasculair endotheel (Granger et al., 2002; Challier and Uzan, 2003). Er zijn echter verschillen gevonden tussen de interstitiële en de endovasculaire cellen. Defecten worden verwacht in de endovasculaire invasie, omdat er geen afwijkingen zijn gevonden in de interstitiële invasie (Pijnenborg et al., 1998). Een kanttekening hierbij is dat er minder interstitiële invasie gemeld is (Naicker et al., 2003; Kadyrov et al., 2003). De invasie is complex wat maakt dat er op verschillende plaatsen in het proces iets fout kan gaan. Zelfs bij voldoende invasie kunnen er afwijkingen zijn in de interactie met vaten en de remodeling van vaten (Whitley, Cartwright, 2010).

Conclusie

Dit literatuuronderzoek is opgezet om te onderzoeken wat de rol van de angiogenese factoren sFlt-1 en sEng in pre-eclampsie is. Er is veel onderzoek gedaan, maar er zijn nog veel onduidelijkheden over de onderliggende mechanismen van pre-eclampsie. Tijdens de zwangerschap zijn er veel veranderingen in de vaatstructuur van de moeder. Naast vasculogenese en angiogenese vindt er remodeling plaats van de spiraalarteriën. Hypoxie in de ontwikkelende placenta is een drijvende kracht voor de trofoblastinvasie (Genbacev et al., 1997) en angiogenese. Een goede circulatie is erg belangrijk en de trofoblasten zorgen voor een circulatie met een goede uitwisseling tussen moeder en kind. Als reactie op hypoxie produceren de cytotrofoblasten sFlt-1. Toch is het onzeker of de abnormale productie van sFlt-1 een oorzaak of een gevolg is van abnormale placentatie (Mutter, Karumanchi, 2008). sEng is, naast sFlt-1, een anti-angiogenese factor en samen zorgen ze voor een anti-angiogene toestand.

Te concluderen valt dat angiogenese factoren een belangrijke rol vervullen in angiogenese en trofoblastinvasie in de zwangerschap. Angiogenese zorgt voor een grotere vasculatuur en trofoblastinvasie zorgt ervoor dat de spiraalarteriën gedilateerd blijven waardoor de bloeddorstroom door de placenta vergroot wordt.

Aangezien pre-eclampsie een complex syndroom is met diverse ziektebeelden, is het erg lastig om het onderliggende mechanisme te ontdekken. Het gebruik van knaagdieren als diermodel blijkt erg waardevol te zijn, maar er blijven beperkingen bij het vergelijken met mensen aangezien de diepte van de trofoblastinvasie en de mate van remodeling van spiraalarteriën significant verschillend is. Materiaal van menselijke uteri is alleen aan het begin van de zwangerschap toegankelijk aangezien

remodeling van de spiraalarteriën een proces van weken is. Materiaal kan ook verzameld worden van zwangerschappen die onderbroken zijn in het eerste of aan het begin van het tweede trimester (abortus, miskramen), van baarmoederbiopsies bij keizersnedes of van hysterectomie. Dit materiaal is echter minder representatief voor de normale ontwikkeling in de placenta gedurende de eerste weken van de zwangerschap. De placentacellen zijn namelijk blootgesteld aan verschillende stimuli en spanningen door de omstandigheden waardoor ze anders zullen reageren dan cellen van een normale zwangerschap in het eerste trimester. Tussen cellen van verschillende, normale zwangerschappen zullen al verschillen in respons zijn in het eerste trimester. Naast dat de verkregen materialen meestal op verschillende momenten in de zwangerschap geïsoleerd zijn, zijn deze materialen vaak afkomstig van zwangerschappen met complicaties (Whitley, Cartwright, 2010). Recent is er vooruitgang geboekt in de screening van baarmoederarteriën in de vroege zwangerschap door Doppler ultrasound. Placentacellen van het eerste trimester kunnen nu beter onderzocht worden in hun risico op het ontwikkelen van pre-eclampsie (Melchiorre et al., 2008). Na screening, kunnen verkregen placentacellen misschien toch gebruikt worden in een humaan model (ook al zijn ze afkomstig van een abnormale zwangerschap).

Primaire cellen geïsoleerd uit een in vivo omgeving of cellijnen afgeleid hiervan zijn niet bruikbaar in het verduidelijken van de aspecten van trofoblastinvasie. Hun interactie met vaatcellen is onmogelijk te bepalen met immunohistochemie. Wanneer echter de driedimensionale interacties met de matrix en de omringende cellen verbroken worden door isolatie en monolaag culturen verkregen worden, kan het gedrag van de cellen veranderen. Onderzoeksgroepen zijn bezig deze problemen te doorgronden om zo in vitro culturen samen met immunohistochemie te gebruiken als model voor trofoblastinvasie (Whitley, Cartwright, 2010). De onderzoekers Harris en Ramsey deden echter in 1966 al onderzoek met driedimensionale reconstructies van spiraalarteriën van materiaal verkregen door hysterectomie (Harris, Ramsey, 1966). Al met al is op dit gebied nog genoeg te onderzoeken. Ook op het gebied van andere factoren die de vaatvorming beïnvloeden, is nog genoeg te ontdekken. Zo moet nog beter onderzocht worden wat VEGFR-1 voor rol speelt in pre-eclampsie (of het een oorzaak of gevolg is van abnormale placentatie), wat de rol ervan is in de normale ontwikkeling van de placenta en hoe het kan dat het niet in alle patiënten met pre-eclampsie overgeproduceerd is (Khankin et al., 2010). Daarnaast kan er gekeken worden wat precies de reden is van overproductie in sEng.

Kortom: overproductie van sFlt-1 en sEng (afzonderlijk als samen) laat het klinische beeld van pre-eclampsie zien, namelijk hypertensie, proteinuria en endotheeldysfunctie. Ze zorgen voor een anti-angiogene balans. sFlt-1 is ook betrokken in de vaatremodeling. Het remt waarschijnlijk de angiogenese door de productie van VEGF en PlGF te overstemmen. Trofoblastinvasie is bij pre-eclampsie beperkt tot het binnenste derde deel van het myometrium waardoor er hypoperfusie in de ontwikkelende placenta ontstaat. Er is nog veel werk te verrichten voor de onderzoekers om precies te weten te komen wat er in pre-eclampsie aan de hand is. Klinische interventies die de balans van angiogenese factoren herstellen, kunnen preventief zijn of het beloop van pre-eclampsie wijzigen (Mutter, Karumanchi, 2008).

Referenties

- Adamsons K, Myers RE. 1975. Circulation in the intervillous space; obstetrical considerations in fetal deprivation. In: Gruenwald P, editor. The placenta and its maternal supply line. Effects of insufficiency on the fetus. Lancaster:Medical and Technical Publishing Co. Ltd. p. 158–77.
- Ahmad S, Ahmed A. 2004. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ. Res.* 95, 884–891.
- Am. Coll. Obstet. Gynecol. Comm. Obstet. Pract. 2002. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet. Gynecol.* 99:159–67.
- Barton JR, Sibai BM. 2008. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 112:359-72.
- Brosens IA. 1988. The utero-placental vessels at term – the distribution and extent of physiological changes. *Trophoblast Res.* 3:61–7.
- Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. 1972. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu.* 1:177e91.
- Burton GJ, Woods AW, Jauniaux E, Kingdom JCP. 2009. Rheological and Physiological Consequences of Conversion of the Maternal Spiral Arteries for Uteroplacental Blood Flow during Human Pregnancy. *Placenta* 30: 473–482.
- Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. 2005. A sister's risk: family history as a predictor of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193:965–72.
- Catalano PM. 2003. Obesity and pregnancy – the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab.* 88:3505-6.
- Challier JC, Uzan S. 2003. [The human placenta and its pathologies: focus on oxygen]. *Med Sci (Paris).* 19:1111–1120.
- Cheifetz S, Bellon T, Cales C, Vera S, Bernabeu C, Massague J, Letarte M. 1992. Endoglin is a component of the transforming growth factor-beta receptor system in human endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 267, 19027–19030.
- Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW et al. 1990. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 163: 453–459.
- Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM et al. 1995. Underlying disorders associated with severe early-onset pre-eclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 173: 1042–1048.
- Demir R, Kaufmann P, Castellucci M, Erbeni T, Kotowski A. 1989. Fetal vasculogenesis and angiogenesis in human placental villi. *Acta Anat (Basel).* 136(3):190–203.
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, Millard SP. 1990. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies: a longitudinal study. *Obstet Gynecol.* 76:1061-9.

Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. 2003. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J. Clin. Invest.* 111: 707–716.

Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, et al. 2001. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. *N. Engl. J. Med.* 344:867–72.

Ferrara N, Davis-Smyth T. 1997. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev.* 18(1):4–25.

Genbacev O, Zhou Y, Ludlow JW, Fisher SJ. 1997. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 277(5332):1669–1672.

Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N. 1997. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J. Biol. Chem.* 272, 23659–23667.

Germain AM, Romanik MC, Guerra I, Solari S, Reyes MS, Johnson RJ, Price K, Karumanchi SA, Valdes G. 2007. Endothelial dysfunction: a link among preeclampsia, recurrent pregnancy loss, and future cardiovascular events? *Hypertension* 49: 90–95.

Gougos A, St Jacques S, Greaves A, O'Connell PJ, d'Apice AJ, Buhring HJ, Bernabeu C, van Mourik JA, Letarte M. 1992. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int. Immunol.* 4, 83–92.

Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. 2002. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation* 9:147–160.

Gratacos E, Casals E, Sanllehy C, Cararach V, Alonso PL, Fortuny A. 1996. Variation in lipid levels during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 75:896–901.

Hadley, ME and Levine JE. 2006. *Endocrinology*, 6th edition. 500.

Hanahan D. 1997. Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science.* 277:48–50.

Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, Hadden DR, Atkinson AB. 1989. Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol.* 96:594–606.

Harris JWS, Ramsey EM. 1966. The morphology of human uteroplacental vasculature. *Contrib Embryol.* 38:43–58.

Hertig A, Berkane N, Lefevre G, Toumi K, Marti HP, Capeau J, Uzan S, Rondeau E. 2004. Maternal serum sFlt1 concentration is an early and reliable predictive marker of preeclampsia. *Clin. Chem.* 50: 1702–1703.

Hertig A, Fort J, Lefevre G, Chabbert-Buffet N, Uzan M, Rondeau E, Rozenberg P. 2010. Soluble endoglin in preeclamptic patients with or without HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 202(6):594.e1-4.

- Hutchinson ES, Brownbill P, Jones NW, Abrahams VM, Baker PN, Sibley CP, Crocker IP. 2009. Utero-placental haemodynamics in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta*. 30(7):634-41.
- Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, Swartz M, Fukumura D, Jain RK, Alitalo K. 1997. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science*. 276: 1423-1425.
- Joukov V, Pajusola K, Kaipainen A, Chilov D, Lahtinen I, Kukk E, Saksela O, Kalkkinen N, Alitalo K. 1996. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J*. 15: 290-298.
- Kadyrov M, Schmitz C, Black S, Kaufmann P, Huppertz B. 2003. Pre-eclampsia and maternal anaemia display reduced apoptosis and opposite invasive phenotypes of extravillous trophoblast. *Placenta*. 24:540e8.
- Kaufmann P, Black S, Huppertz B. 2003. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*. 69:1-7.
- Kaufmann P, Bruns U, Leiser R, Luckhardt M, Winterhager E. 1985. The fetal vascularisation of term human placental villi. II. Intermediate and terminal villi. *Anat Embryol (Berl)*. 173(2):203-214.
- Kaufmann P, Luckhardt M, Schweikhart G, Cattle SJ. 1987. Cross-sectional features and three-dimensional structure of human placental villi. *Placenta*. 8(3):235-247.
- Kendall RL, Thomas KA. 1993. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 90(22):10705-10709.
- Kendall RL, Wang G, Thomas KA. 1996. Identification of a natural soluble form of the vascular endothelial growth factor receptor, FLT-1, and its heterodimerization with KDR. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 226, 324-328.
- Khankin EV, Royle C, Karumanchi SA. 2010. Placental vasculature in health and disease. *Semin Thromb Hemost*. 36(3):309-20.
- Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. 1986. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 93:1049-59.
- Knopp RH, Chapman M, Bergelin RO, et al. 1980. Relationship of lipoprotein lipids to mild fasting hyperglycemia and diabetes in pregnancy. *Diabetes Care*. 3:416-20.
- Kohnen G, Kertschanska S, Demir R, Kaufmann P. 1996. Placental villous stroma as a model system for myofibroblast differentiation. *Histochem Cell Biol*. 105(6):415-429.
- Lerberghe WV. 2005. *The world health report: make every mother and child count*. Geneva: World Health Organisation.
- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. 2006. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med*. 355, 992-1005.

Luo JC, Shibuya M. 2001. A variant of nuclear localization signal of bipartite-type is required for the nuclear translocation of hypoxia inducible factors (1 α , 2 α and 3 α). *Oncogene*, in press.

Makris A, Thornton C, Thompson J, Thomson S, Martin R, Ogle R, Waugh R, McKenzie P, Kirwan P, Hennessy A. 2007. Uteroplacental ischemia results in proteinuric hypertension and elevated sFLT-1. *Kidney Int.* 71, 977–984.

Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, et al. 2003. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.* 111, 649–658.

Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, Van Assche FA. 1994. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 101:669–74.

Melchiorre K, Wormald B, Leslie K, Bhide A, Thilaganathan B. 2008. First-trimester uterine artery Doppler indices in term and preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 32:133e7.

Mills JL, DerSimonian R, Raymond E, et al. 1999. Prostacyclin and thromboxane changes predating clinical onset of preeclampsia: a multicenter prospective study. *JAMA.* 282(4):356–362.

Moll W, Kunzel W, Herberger J. 1975. Hemodynamic implications of hemochorial placentation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 5:67e74.

Munaut C, Lorquet S, Pequeux C, Blacher S, Berndt S, Franckne F, Foidart JM. 2008. Hypoxia is responsible for soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) but not for soluble endoglin induction in villous trophoblast. *Hum Reprod.* 23(6):1407-15. Epub 2008 Apr 14.

Mustonen T, Alitalo K. 1995. Endothelial receptor tyrosine kinases involved in angiogenesis. *J. Cell Biol.* 129: 895-898.

Mutter WP, Karumanchi SA. 2008. Molecular mechanisms of preeclampsia. *Microvascular Research* 75: 1–8.

Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, Zou L, Yamashita T, Osuga Y, Momoeda M, Kozuma S, Taketani Y. 2004. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology.* 145(11):4838-45. Epub 2004 Jul 29.

Naicker T, Khedun SM, Moodley J, Pijnenborg R. 2003. Quantitative analysis of trophoblast invasion in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 82:722e9.

Najati N, Gojazadeh M. 2010. Maternal and neonatal complications in mothers aged under 18 years. *Patient Prefer Adherence.* 4:219-22.

Ogawa S, Oku A, Sawano A, Yamaguchi S, Yazaki Y, Shibuya M. 1998. A novel type of vascular endothelial growth factor: VEGF-E (NZ-7 VEGF) preferentially utilizes KDR-Flk-1 receptor and carries a potent mitotic activity without heparin-binding domain. *J. Biol. Chem.* 273: 31273-31282.

- Persico MG, Vincenti V, DiPalma T. 1999. Structure, expression and receptor-binding properties of placenta growth factor (PlGF). *Curr Top Microbiol Immunol.* 237:31–40.
- Pijnenborg R, Vercruyse L, Verbist L, Van Assche FA. 1998. Interaction of interstitial trophoblast with placental bed capillaries and venules of normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta.* 19:569e75.
- Ramsey EM, Donner MW. 1980. Placental vasculature and circulation. *Anatomy, physiology, radiology, clinical aspects, atlas and textbook.* Stuttgart: Georg Thieme. p. 101.
- Rang S, Wolf H, Van Montfrans GA, Karemaker JM. 2004. Serial assessment of cardiovascular control shows early signs of developing pre-eclampsia. *JHypertens.* 22:369-76.
- Ribatti D, Vacca A, Nico B, Ria R, Dammacco F. 2002. Cross-talk between hematopoiesis and angiogenesis signaling pathways. *Curr Mol Med.* 2:537–43.
- Risau W, Flamme I. 1995. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 11:73–91.
- Risau W. 1997. Mechanisms of angiogenesis. *Nature.* 386(6626):671–674.
- Roberts JM. 1998. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol.* 16(1):5–15.
- Roberts JM, Redman CW. 1993. Pre-eclampsia: More than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 341:1447–51.
- Said J, Dekker G. 2003. Pre-eclampsia and thrombophilia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 17(3):441-58.
- Shibuya M. 1995. Role of VEGF-Flt receptor system in normal and tumor angiogenesis. *Adv. Cancer Res.* 67: 281-316.
- Shibuya M. 2001. Structure and function of VEGF/VEGF-receptor system involved in angiogenesis. *Cell Struct Funct.* 26(1):25–35.
- Shibuya M, Ito N, Claesson-Welsh L. 1999. Structure and function of VEGF Receptor-1 and -2. *Curr. Topics Microbiol. Immunol.* 237: 59-83.
- Shirazian T, Raghavan S. 2009. Obesity and Pregnancy: Implications and Management Strategies for Providers. 76:539–545.
- Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E. 1992. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 359, 843–845.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. 2005. Pre-eclampsia. *Lancet* 365:785–99.
- Silverthorn DU. 2006. *Human Physiology*, 4th edition. 912.
- Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. 1994. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet. Gynecol.* 83:357–61.

Takahashi T, Ueno H, Shibuya M. 1999. VEGF activates protein kinase C-dependent, but Ras-independent Raf-MEK-MAP kinase pathway for DNA synthesis in primary endothelial cells. *Oncogene*. 18: 2221-2230.

Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. 1999. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 94, 543–550.

Toporsian M, Gros R, Kabir MG, Vera S, Govindaraju K, Eidelman DH, Husain M, Letarte M. 2005. A role for endoglin in coupling eNOS activity and regulating vascular tone revealed in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Circ. Res.* 96, 684–692.

Tromp M, Ravelli AC, Reitsma JB, Bonsel GJ, Mol BW. 2010. Increasing maternal age at first pregnancy planning: health outcomes and associated costs. *J Epidemiol Community Health*. Epub ahead of print.

Tubbergen P, Lachmeijer AM, Althuisius SM, Vlak ME, van Geijn HP, Dekker GA. 1999. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? *J. Reprod. Immunol.* 45:81–88.

Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, et al. 2006. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med.* 12, 642–649.

Villamor E, Cnattingius S. 2006. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: A population-based study. *Lancet* 368:1164-70.

Whitley GS, Cartwright JE. 2010. Cellular and molecular regulation of spiral artery remodelling: lessons from the cardiovascular field. *Placenta*. 31(6):465-74. Epub 2010 Mar 31.

Widmer M, Villar J, Benigni A, Conde-Agudelo A, Karumanchi SA, Lindheimer M. 2007. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 109, 168–180.

Wolf M, Sandler L, Munoz K, et al. 2002. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:1563-8.

World Health Organization. 1999. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

World Health Org. 2005. World health report: Make every mother and child count. Geneva: World Health Organization.

Voorpagina:

http://www.google.nl/imgres?imgurl=http://www.gezondheidsnet.nl/upload/zwangerschap/zwanger/zwanger_365x243.jpg&imgrefurl=http://www.gezondheidsnet.nl/medisch/nieuws/2352/vrouwen-na-pre-eclampsie-in-de-gaten-houden&usg=__3hb8cvTMLa6xwlbwnrwcJuSxgng=&h=243&w=365&sz=55&hl=nl&start=2&sig2=3rxWyg7D5Ilg2XwJbpoXuwg&um=1&itbs=1&tbnid=81tbC0p6uFxyPM:&tbnh=81&tbnw=121&prev=/imag

es%3Fq%3Dpre-
eclampsie%26um%3D1%26hl%3Dnl%26sa%3DG%26tbs%3Disch:1&ei=DFczTOMOI8iVOObOidAB,
05-07-2010.