

Ny kunnskap om mekanismer bak preeklampsi

Sammendrag

Denne artikkelen er basert på nye forskningsresultater som kan bidra til å belyse mulige mekanismer knyttet til utvikling av preeklampsi. Immunreaksjoner i overgangssonen mellom mor og foster samt genetiske forhold med betydning for mors disposisjon for utvikling av preeklampsi, er viet spesiell interesse.

Utviklingen av preeklampsi kan betraktes som en totrinnsprosess. Overflattisk trofoblastinvasjon ligger til grunn for den placentære iskemi/hypoksi, som er første trinn. Avvikende uttrykk av membranproteiner på invaderende trofoblaster, økt angrep fra materielle immunkompetente celler eller en kombinasjon av begge er rapportert. Den utilstrekkelige blodforsyningen til placenta forårsaker frigjøring av faktorer til den materielle sirkulasjon, med aktivering av karendotel og preeklampsiske symptomer til følge (trinn 2). Bindeleddet mellom den placentære sykdom og det materielle syndrom antas å være økt oksidativt stress og/eller en økt inflammatorisk respons. Om den gravide kvinne reagerer på signalene fra placenta med å utvikle preeklampsi, synes i stor grad å være genetisk betinget. Koblingssøk i det humane genom tyder på at et locus på kromosom 2 er involvert.

Preeklampsi utvikler seg i et samspill mellom placenta og kvinnekroppen. Immunologiske reaksjoner synes å ligge til grunn for placentasykdommen, mens kvinnens disposisjon for preeklampsi ser ut til å henge sammen med genetiske forhold.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Rigmor Austgulen

rigmor.austgulen@medisin.ntnu.no
 Institutt for kreftforskning og molekylær medisin
 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
 7489 Trondheim

Preeklampsi er en dominerende årsak til sykdom og død hos gravide kvinner og foster, med en insidens på 1–5 % på verdensbasis (1, 2). Til tross for at sykdommen har vært gjenstand for intens og økende interesse gjennom et helt århundre, er det fortsatt uklart hvordan den oppstår. I dag regnes det for sannsynlig at det preeklampsiske sykdomsbildet er resultat av en rekke forskjellige patogenetiske og patofysiologiske mekanismer med ett felles utgangspunkt; placentavev må være til stede (3).

Tidsskriftet publiserte en oversiktsartikkel om dette temaet i 2000 (2). Nye metoder innen molekylærbiologi og genteknologi har gitt ny viten, og denne artikkelen er basert på forskningsresultater, fremkommet de siste par år, som kan bidra til å belyse mulige sykdomsmekanismer.

Sykdomsutviklingen – en totrinnsprosess?

Det kan være hensiktsmessig å tenke på utviklingen av preeklampsi som en totrinnsprosess (3). Startpunktet, eller trinn 1, er en placenta med redusert blodgjennomstrømning (fig 1) (3). Under graviditet står de uterine spiralarteriene for blodforsyningen til det intervilløse rom i placenta. Normalt øker disse sterkt i diameter og mister sin følsomhet for vasoaktive substanser. Dette skyldes at karendotel og glatt muskulatur brytes ned eller blir erstattet av invaderende trofoblaster (fig 2) (4). Den dårlige blodforsyningen til placenta ved preeklampsi karakteriseres av mangelfull trofoblastinvasjon og utilstrekkelig eller fraværende omdanning av uterine kar (fig 3) (4, 5).

Selv om en placentær iskemi betraktes som et sine qua non i patogenesen av preeklampsi, er det ikke slik at iskemi nødvendigvis fører til utvikling av preeklampsiske symptomer. Det er velkjent at placenta fra svangerskap med prematur fødsel og/eller intrauterin vekstretardasjon kan vise patologiske endringer svarende til dem som påvises i forbindelse med preeklampsi (6). Dette innebærer at utviklingen av preeklampsi synes å være avhengig av den gravide kvinnens respons på den placentære iskemien. Konstitusjonelle faktorer ser ut til å være av

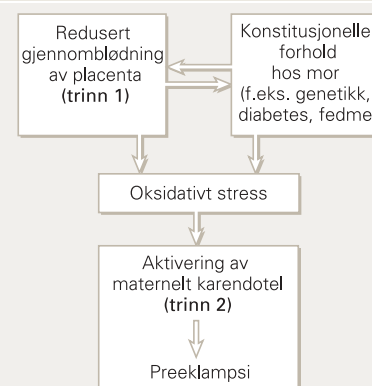
betydning for den materielle responsen. Økt preeklampsirisiko har vært påvist hos kvinner med nedsatt antioksidantaktivitet, økt følsomhet for oksygenradikaler eller økt tendens til endotel aktivering (7).

Et normalt fungerende karendotel frigjør en rekke faktorer som bidrar til å opprettholde kantonus og permeabilitet, hemme leukocyttadhesjon og -migrasjon, samt hindre trombocyttaktivisering og -aggregering. Aktivisering av maternelt endotel er en forutsetning for at preeklampsiske manifestasjoner skal utvikle seg (3, 7) og regnes som trinn 2 i sykdomsutviklingen. Forbindelseslinjen mellom placentasykdommen og aktivisering av maternelt karendotel er ikke endelig avklart; både økt oksidativt stress (3, 7) og/eller patologisk forhøyet inflammatorisk respons (8) har vært fremført som mulige forklaringer.

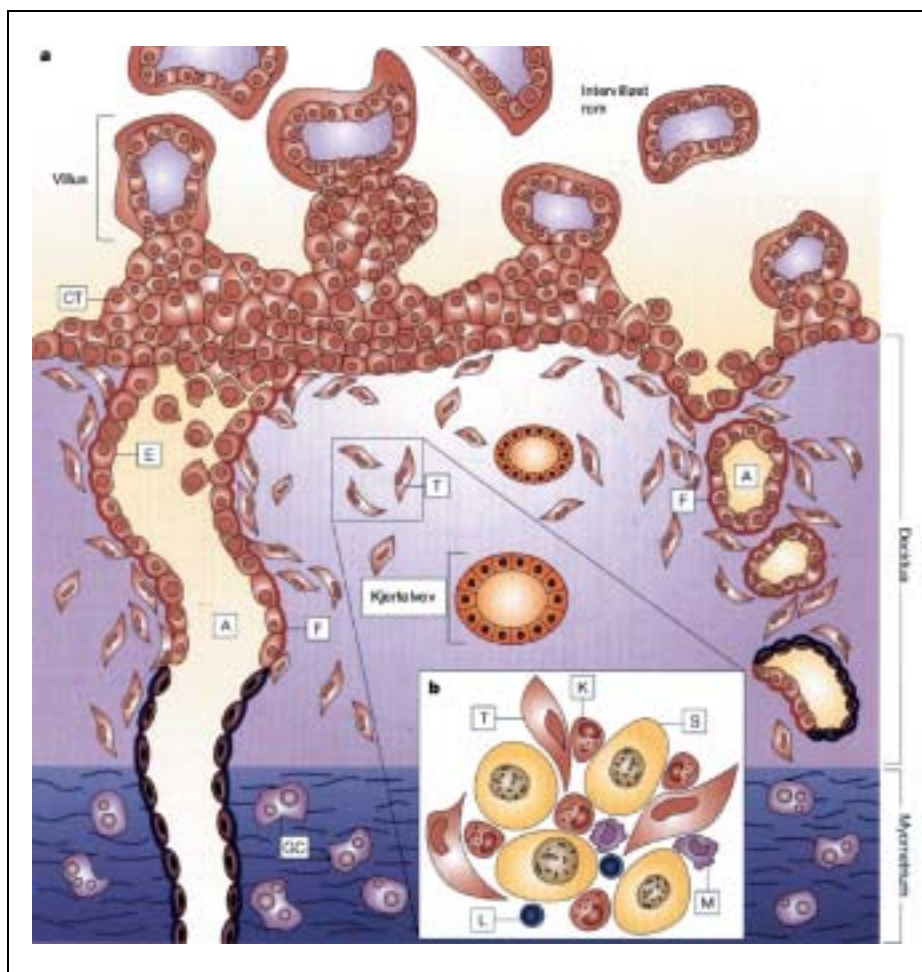
Immunologiske forhold ved implantasjon

Trofoblastene er byggesteinene til placenta. Disse cellene er av føtal opprinnelse. På grunn av arv fra far kan enheten foster/placenta i prinsippet betraktes som et semiallograft i mors organisme. I grensesonen mellom føtalt og maternelt vev kommer trofo-

Figur 1



Det er antatt at preeklampsi utvikler seg som resultat av en totrinnsprosess (3). Placentasykdom med redusert gjennomblødning representerer trinn 1. Den materielle responsen på placentasykdommen med aktivisering av karendotel utgjør trinn 2. Konstitusjonelle forhold hos mor er bestemmende for om hun reagerer på placentasykdommen med utvikling av preeklampsiske symptomer, og genetiske faktorer har stor innvirkning



Figur 2 Trofoblastinvasjon i overgangssonen mellom føtalt og maternelt vev (4). a) Villøse cytotrofoblaster (CT) vokser ut i enkelte områder og danner forankringsøyler til maternelt vev. Ekstravilløse trofoblaster (T) invaderer decidua og bryter ned muskellaget i spiralarteriene, som erstattes med fibrinoid materiale (F). Deretter vandrer endovaskulære trofoblaster (E) på innsiden av kar og erstatter endotelcellene. Trofoblastene vandrer dypt inn i myometriet, der de smelter sammen til kjempeceller (GC). b) Skematisk fremstilling av deciduallt stroma i forbindelse med implantasjon. Interstitielle trofoblaster (T) ses mellom stromaceller (S), maternelle drepeceller (K), makrofager (M) og spredte T-celler (L)

blaster i direkte kontakt med maternelle leukocytter, og mangelfull implantasjon og utvikling av placenta kan sannsynligvis i mange tilfeller tilskrives immunologiske reaksjoner generert av møtet mellom føtale og maternelle celler, med hemmet trofoblastinvasjon som resultat. Naturlige drepeceller (natural killer cells; NK-celler) utgjør bortimot 80 % av leukocyttpopulasjonen i decidua i første trimester (4, 5). Drepeceller i

decidua er fenotypisk forskjellige (CD56+/CD16-) fra drepeceller i perifert blod (CD56+/CD16+) og viser lavere cytotoxiskitet (4). Drepecellene regulerer sannsynligvis trofoblastenes invasjon i uterint vev gjennom interaksjon med antigener på trofoblastenes overflate, med påfølgende cytokinproduksjon (4, 5). En rekke cytokiner er påvist i grensesonen mellom maternelt og føtalt vev (9).

Nivået av cytokiner påvirker ekspresjonen av adhesjonsmolekyler i maternelt vev. En synkronisert ekspresjon av adhesjonsmolekyler er nødvendig for adekvat trofoblastinvasjon og angiogenese. En rekke rapporter melder om endrede nivåer av cytokiner intrauterint i forbindelse med preeklampsi og/eller føtal vekstretardasjon (10). Disse endringene kan ligge til grunn for den abnorme ekspresjonen av adhesjonsmolekyler og integriner som er påvist i decidua fra svangerskap med mangelfull placenta utvikling og preeklampsi og bidra til å forklare den utilstrekkelige angiogenesen (11).

Vevsforlikelighetsantigener

En rekke mekanismer bidrar til at fosteret er beskyttet mot maternelle forsvarsmekanismer. At det føtale semiallograft er totalt innkapslet av trofoblaster, er sannsynligvis av vesentlig betydning. Trofoblastpopulasjonen som invaderer maternelt vev (ekstravilløse trofoblaster), uttrykker HLA-C av de klassiske HLA-klasse I-molekylene, og HLA-E og HLA-G av den ikke-klassiske varianten (4) (fig 2). I den menneskelige organisme uttrykkes HLA-G ellers bare av celler i amnion og thymus. HLA-G har sannsynligvis liten immunstimulerende effekt på grunn av få alleler (4). HLA-C, HLA-E og HLA-G samvirker med reseptorer, såkalte drepecelleimmunoglobulinlignende reseptorer (killer cell immunoglobulin-like receptors, KIR) og CD94/NG2, som uttrykkes av drepeceller og enkelte subgrupper av T-lymfocytter (tab 1) (4). Binding av HLA-C, HLA-E og HLA-G til disse reseptorene medfører at hemmende eller stimulerende signaler utløses (4). Det stimuleres til produksjon av cytokiner med immunempende effekter, som normalt fører til en dreining av den gravide kvinnens T-lymfocyttespons (fra Th8 til Th2) (12). Interaksjonen mellom trofoblaster og drepeceller foregår i et komplekst samvirke mellom HLA-C, HLA-E og HLA-G (4).

Trofoblastenes HLA-C kommuniserer sannsynligvis fars identitet, HLA-E inngår trolig som ledersekvens i bindingen av HLA-G (og bidrar til at signalene blir hemmende), mens HLA-G signaliserer at en placenta er under utvikling (tab 1) (4). In vitro studier viser at HLA-G beskytter mot drap av drepeceller (13), og høye nivåer av løselig HLA-G er påvist hos gravide (12). Det er antatt at de høye konsentrasjonene av løselig HLA-G også bidrar til å dreie immunresponsen i Th2-retning under graviditet (12). En rekke studier tyder på at fars/fosterets genotype er av betydning for at preeklampsi utvikler seg (1). Analyser av arvelighetsmønstret kan tyde på at det er selve interaksjonen mellom den maternelle og den paternelle genotypen som er den underliggende prosess (1, 7). Ifølge nye forskningsresultater skjer dette kanskje innenfor rammen av samspillet mellom trofoblast HLA-C og reseptorer på drepecellene (KIR).

Ekstravilløse trofoblaster fra preeklampstiske svangerskap viser redusert eller fraværende ekspresjon av HLA-G (14) og økt drepecellecytotoxiskitet (15). Dette kan innebære at trofoblastenes møte med drepecellene ved denne tilstanden ender med drap og en overflatisk trofoblastinvasjon i maternelt vev.

Induksjon av apoptose

Grensesonen mellom føtalt og maternelt vev er utstyrt med spesielle immunbeskyttelsesmekanismer. Induksjon av apoptose, programmert celledød, er en mekanisme som bidrar til immunbeskyttelse. Apoptose kan induseres ved binding av såkalte dødsli-

Hovedbudskap

- Placenta sykdommen ved preeklampsi skyldes sannsynligvis immunologiske reaksjoner mellom mor og foster
- Om signalene fra den syke placenta fører til utvikling av preeklampsi, bestemmes av den maternelle respons. Responsen er i stor grad bestemt av genetiske forhold

der til de respektive reseptorer. En rekke av dødsligandene tilhørende tumornekrosefaktor (TNF)-familien deltar. Disse kan inducere apoptose ved å binde seg til reseptorer av TNF-reseptor (TNFR)-superfamilien. Fas (CD95) og TRAIL (TNF Related Apoptosis Inducing Ligand)-R er eksempler på overflateprotein som tilhører TNFR-superfamilien. Aktiverte leukocytter uttrykker Fas og TRAIL-R. Trofoblaster uttrykker ligandene for Fas og TRAIL-R (FasL, TRAIL), og apoptose induseres i aktiverte leukocytter (som uttrykker Fas og TRAIL-R) ved kontakt (16).

Når det gjelder preeklampsi, er det gjort interessante observasjoner vedrørende Fas/FasL. Det er rapportert om både økt antall drepeceller (17) og økt Fas-ekspresjon (18). Disse funnene kan tyde på at preeklampsi er assosiert med økt cytotoxiskitet rettet mot det føtale semiallograft. Videre ser det ut til at trofoblasterne har en redusert ekspresjon av FasL (19). Til sammen innebærer dette at trofoblasterne kan være mer utsatt for leukocytindusert apoptose i preeklampsi enn i normale svangerskap, og økt forekomst av apoptose blant ekstravilløse trofoblaster er rapportert (20). Slik kan trofoblastinvasjonen bli overflatisk og utviklingen av placenta rammes.

Trofoblastdefekt eller økt maternelt angrep?

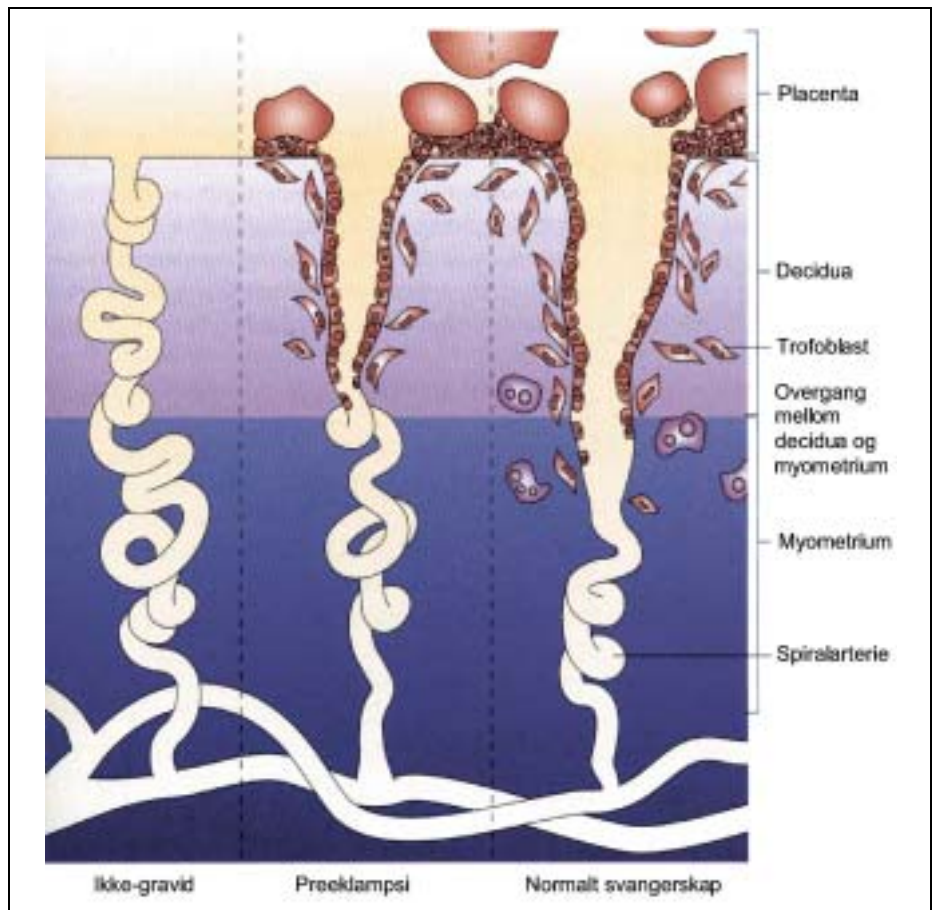
Enkelte resultater tyder på at de ekstravilløse trofoblasterne ved preeklampsi har egenskaper som kanskje kan forklare den mangelfulle invasjonen (14, 15, 19). Andre observasjoner tilsier at økt angrep fra det materielle immunsystem ligger under (15, 17, 18). Den rådende oppfatning nå er at det er *samvirket* mellom de ekstravilløse trofoblaster og materielle immunkompetente celler som er avgjørende; placentasykdommen oppstår som resultatet av den rekken av hendelser som utløses av denne interaksjonen.

Genetisk disposisjon og arv

En rekke studier tyder på at genetiske faktorer spiller en viktig rolle for at preeklampsi oppstår (1, 7). Den sterkeste genetiske assosiasjonen synes å være knyttet til den materielle disposisjonen (1, 7). Assosiasjon mellom preeklampsi og mulige kandidatgener har vært studert, så som gener med betydning for blodtryksregulering og nivåene av lipoproteinlipase, metylentetrahydrofolatreduktase, faktor V Leiden, apolipoprotein E og protrombin, uten at resultatene gir grunnlag for sikre konklusjoner (7). Det er heller ikke påvist assosiasjon mellom disposisjon for preeklampsi og HLA-varianter på genotypenivå. Arvegangen foregår åpenbart ikke etter konvensjonelle regler (7), og det er i dag en gjengs oppfatning at denne er under multifaktorial kontroll (1, 7).

Koblingssøk i det humane genom

Koblingsstudier rettet mot det humane genom er en egnet innfallsvinkel ved tilstander med



Figur 3 Fremstilling av uterine spiralarterier hos ikke-gravid, under normal graviditet og ved preeklampsi (5). Trofoblastinvasjonen og den fysiologiske tilpasningen av kar i svangerskap med preeklampsi er mangelfull og bidrar til sviktende blodtilførsel utover i svangerskapet når kravene øker

sterk genetisk komponent uten kjent lokalisasjon. Dette er imidlertid en svært kostbar metode som forutsetter tilgang på materiale fra mange familier med flere affiserte. Det at tilstanden bare rammer det ene kjønn og at kategorisering som frisk/affisert kun kan gjøres etter gjennomgått svangerskap, gjør tilgangen på studier av nødvendig størrelse ytterst begrenset. I en studie ble det funnet kobling til 4q, men observasjonen ble ikke bekreftet i senere undersøkelser (7). Kobling mellom preeklampsi og 7q36 (som inneholder eNOS-locus knyttet til regulering av blodtrykk) er usikkert. Både positive og negative funn er rapportert (7). I en islandsk studie er det funnet kobling til 2p13,

noe som understøttes av australske data (1, 7). Den australske forskningsgruppen har foreslått å kalle den aktuelle region på kromosom 2 for PREG1 (Pre-eclampsia, Eclampsia Gene 1)-locus (7). I samarbeid med den australske forskningsgruppen planlegger vi å utdype disse funnene i en studie av familier med preeklampsi som inngår i Helseundersøkelsen i Nord-Trøndelag (HUNT II).

Placentasykdom og maternelt syndrom

Det er ikke avklart hvordan den mangelfulle placentautviklingen (trinn 1) gir opphav til endotel aktivering og det materielle syn-

Tabell 1 Trofoblastantigener og drepecellerreseptorer

Trofoblastantigen ¹	Drepecellerreseptor	Funksjon ²
HLA-C	KIR2DL1–3 KIR2DS	Kommuniserer fars identitet
HLA-G	ILT2 KIR2DL4	Forteller at en placenta er under utvikling
HLA-E	CD94/NKG2A CD94/NKG2C	Deltar i bindingen av HLA-G, hemmer drap av trofoblasterne

¹ Vevsforlikelighetsantigener på overflaten av ekstravilløse trofoblaster gjenkjennes av spesifikke reseptorer på uterine drepeceller. Gjenkjenning utløser stimulerende eller hemmende signaler (4)

² De forskjellige antigenreseptorparene har trolig spesifikke funksjoner i interaksjonen mellom føtale og materielle celler (4)

drom (trinn 2). Den placentære iskemi/hypoksi fører sannsynligvis til at en rekke faktorer frigjøres til den materielle sirkulasjonen, med de karakteriske patofysiologiske endringene som resultat. En rekke studier tyder på at interaksjonen mellom placentære og materielle faktorer skaper en situasjon med økt oksidativt stress som bidrar til aktivering av karendotel (3, 7). Andre antar at aktiveringen forårsakes av en økt inflammatorisk respons, blant annet forårsaket av økt avskalling av syncytiale fragmenter inn i det intervilløse rom (8). Disse kan generere en inflammatorisk respons med frigjøring av cytokiner og endotelaktivert (8). I vår forskning har vi funnet økt forekomst av apoptose/nekrose i syncytialmembranen i forbindelse med preeklampsi, noe som understøtter antakelsen om at koblingen mellom placentasykdommen og det materielle syndrom kan ligge i dette vevet.

Preeklampsi utvikler seg med bidrag fra både placenta og den gravide kvinnens organisme. Den relative betydning av bidraget fra hver av dem vil variere. Hos noen kvinner med tilnærmet normale responser vil det dreie seg om en utbredt placentasykdom. Hos andre vil placentasykdommen være minimal. Summen av en lett placentær hypoksi og svangerskapet i seg selv kan imidlertid, hos kvinner med genetisk anlegg for abnorme im-

munresponser og lav terskel for endotelaktivert, representere en «stresstest» som overgår det kvinnen er i stand til å håndtere.

Litteratur

1. Lachmeijer AMA, Dekker GA, Pals G, Aarnoudse JG, ten Kate LP, Arngrimsson R. Searching for pre-eclampsia genes: the current position. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 105: 94–113.
2. Haram K, Bjørge L, Guttu K. Patofysiologi og kliniske manifestasjoner ved preeklampsi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1426–31.
3. Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet* 1999; 354: 788–9.
4. Moffett-King A. Natural killer cells and pregnancy. *Nature Immunol* 2002; 2: 656–63.
5. Loke YW, King A. Human implantation: cell biology and immunology. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
6. Khong TY, De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placental in pregnancies complicated by pre-eclampsia and small-for-gestational-age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 1049–59.
7. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53–6.
8. Redman CWG, Sargent IL. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 518–22.
9. Hunt JS, Petroff MG, Burnett TG. Uterine leukocytes: key players in pregnancy. *Semin Cell Dev Biol* 2000; 11: 127–37.
10. Benyo DF, Smarason A, Redman CWG, Sims C, Conrad KP. Expression of inflammatory cytokines in placentas from women with pre-eclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2505–12.
11. Fisher SJ. The placenta dilemma. *Semin Reprod Med* 2000; 18: 321–6.
12. Yokoyama WM. The mother-child union: the case of missing-self and protection of the fetus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5598–6000.
13. Hunt JS, Jadhav L, Chu W, Geraghty DE, Ober C. Soluble HLA-G circulates in maternal blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 682–8.
14. Goldman-Wohl DS, Ariel I, Greenfield C, Hochner-Celnikier D, Cross J, Fisher SJ et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. *Hum Reprod* 2000; 6: 88–95.
15. Emmer PM, Steegers EAP, Kerstens HMJ, Bulten J, Nelen WLD, Boer K et al. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17: 1072–80.
16. Runic R, Lockwood CJ, Ma Y, Dispasquale B, Guller S. Expression of Fas ligand by human cytotrophoblasts: implications in placental and fetal survival. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3119–22.
17. Stallmach T, Hebisch G, Orban P, Lu X. Aberrant positioning of trophoblast and lymphocytes in the feto-maternal interphase with pre-eclampsia. *Virchows Arch* 1999; 434: 207–11.
18. Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J. The expression and concentrations of Fas/APO-1 (CD95) antigen in patients with severe pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2001; 49: 153–64.
19. Hsu CD, Harirah H, Basheera H, Mor G. Expression of Fas ligand by pre-eclamptic placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 180: S43.
20. Genbacev O, DiFederico E, McMaster M, Fisher SJ. Invasive cytotrophoblast apoptosis in pre-eclampsia. *Hum Reprod* 1999; 14: 59–66.