

Choroba len pre tehotné – PREEKLAMPSIA

Mgr. Lucia Striešková^{1,2}

¹Univerzita Komenského v Bratislave, Prírodovedecká fakulta, Katedra molekulárnej biológie, Bratislava

²Geneton, s. r. o., Bratislava

Preeklampsia (PE) je multisystémové ochorenie postihujúce 2 – 8 % všetkých tehotných žien a je jednou z hlavných príčin maternálnej a fetálnej mortality a morbidoty. Celosvetovo PE a s ňou spojené ochorenia ročne spôsobujú smrť 76 000 tehotných žien a počet detí, ktoré zomrú ako následok tohto ochorenia, je ročne príliš vysoký. V súčasnosti neexistuje žiadny spoľahlivý parameter skorej diagnostiky PE, no symptómami nástupu ochorenia sú hypertenzia a proteinúria po 20. týždni tehotenstva. Aj keď patomechanizmus PE zostáva zatiaľ neznámy, ustálenou hypotézou sa stala narušená funkcia placenty v skorom štádiu tehotenstva. Počas tehotenstva existuje úzke spojenie medzi maternálnym a fetálnym systémom pomocou placenty. Takže hľadanie prediktívnych markerov v krvi matky je pre toto prepojenie extrémne náročné, pretože markery môžu byť odvodené buď len z maternálnych zdrojov, len z fetálnych zdrojov alebo z oboch.

Kľúčové slová: preeklampsia, mimobunková fetálna DNA, hypertenzia, angiogénne faktory

Disease just for pregnant women – PREECLAMPSIA

Preeclampsia (PE) is a multisystemic disease complicating about 2-8% of all pregnancies and remains a leading cause of maternal and perinatal mortality and morbidity. Worldwide PE and related hypertensive disorders cause the death of 76,000 pregnant women each year and a number of babies who die from these disorders are annually too high. There is currently not a reliable marker for early detection of PE, but symptoms of the disease onset are hypertension and proteinuria after the 20th week of gestation. Although the mechanism of PE remains unknown, an established hypothesis involves a disrupted function of the placenta during early pregnancy. During pregnancy, there are close interactions between the maternal system and the foetal system via the placenta. Looking for predictive biomarkers in maternal blood is extremely complicated due to close interactions and such markers may be derived from not only maternal, but also placental sources or both.

Key words: preeclampsia, cell-free foetal DNA, hypertension, angiogenic factors

NewsLab, 2017; roč. 8(1): 53 – 56

Úvod

Objav extracelulárnej fetálnej DNA (cffDNA) spôsobil revolúciu v oblasti neinvazívnej prenatalnej diagnostiky a otvoril nové možnosti v oblasti pôrodnického výskumu. Zvýšené koncentrácie fetálnej DNA sú úzko spojené s rôznymi patológiami v tehotenstve, pričom najzávažnejšie sú preeklampsia a trizómia 21. chromozómu⁽¹⁾.

Novšie štúdie naznačili, že hlavným zdrojom cffDNA sú bunky trofoblastu, ktoré sú uvoľnené zo syncytiotrofoblastu vo forme syncyriálnych uzlov. Tieto bunky podliehajú apoptóze a nukleové kyseliny nachádzajúce sa vnútri vrátane RNA a DNA sú uvoľnené do matkinho obehu. Okrem apoptických mechanizmov, ktoré prebiehajú v dôsledku normálneho starnutia syncytiotrofoblastu, náhodné poškodenie alebo nekroza môžu byť tiež jednou z príčin uvoľňovania mimobunkových nukleových kyselín⁽²⁾.

Preeklampsia

Preeklampsia je definovaná ako nový nástup hypertenzie a proteinúrie v druhej polovici tehotenstva u predtým zdravých žien. Gestačná hypertenzia je diagnostikovaná v prípade, ak je systolický krvný tlak ≥ 140 mmHg a/alebo diastolický krvný tlak ≥ 90 mmHg aspoň vo dvoch po sebe nasledujúcich meraniach v priebehu 4-6 hodín. Proteinúria je

definovaná, ak je u tehotnej ženy zaznamenaná prítomnosť ≥ 300 mg proteínov v moči zbieranom 24 hodín. Ťažká preeklampsia sa vyznačuje hypertenziou so systolickým krvným tlakom minimálne 160 mmHg a/alebo s diastolickým krvným tlakom najmenej 110 mmHg alebo proteinúriou s vylučovaním aspoň 1 g proteínov počas 24 hodín⁽³⁾. Avšak hypertenzia alebo proteinúria nie sú prítomné u 10 – 15 % žien, u ktorých sa vyvíja HELLP syndróm (hemolýza, zvýšené hodnoty pečeneých enzýmov a nízky počet krvných doštičiek)⁽⁴⁾. Hoci už existujú smernice pre skríning a včasnú detekciu tohto ochorenia, žiaľ, neexistuje jeden univerzálny skorý marker preeklampsie.

Rizikové faktory

Vzhľadom na to, že etiopatogenéza preeklampsie stále zostáva neznáma, je ťažké nájsť prevládajúce znaky medzi tehotnými ženami postihnutými týmto ochorením, pretože príznaky medzi jednotlivými ženami sa výrazne líšia. Je však známych niekoľko rizikových faktorov. Preeklampsia v predchádzajúcom tehotenstve je významným rizikovým faktorom v každom ďalšom tehotenstve u danej ženy⁽⁵⁾. Opätovný výskyt preeklampsie je asi 14 %, okrem toho je až 7-násobne vyššie riziko vzniku preeklampsie u žien, u ktorých sa toto ochorenie už vyskytlo, v porovnaní so ženami, ktoré predtým

preeklampsiu nemali. Ženy, u ktorých sa v predchádzajúcom tehotenstve vyskytla ťažká forma preeklampsie, sú rizikovou skupinou žien, ktoré by mali byť pod príslym lekársnym dohľadom už na začiatku každého ďalšieho tehotenstva. U žien, ktoré trpia chronickou hypertenziou, je frekvencia výskytu ochorenia vyššie až o 25 %, u žien, ktoré majú diabetes mellitus, je to 22 % a 14 % u žien, u ktorých sa preeklampsia vyskytla v predchádzajúcom tehotenstve⁽⁵⁾. Pri druhom tehotenstve sú u žien významnými rizikovými faktormi: dlhší interval medzi jednotlivými pôrodmi, predčasný pôrod v predchádzajúcom tehotenstve, a teda nízky gestačný vek novorodenca v predchádzajúcom tehotenstve, obličkové ochorenie, chronická hypertenzia, diabetes mellitus, obezita, nedostatočná prenatálna starostlivosť a iné⁽⁶⁾. Rizikovou skupinou sú aj prvoroďičky, u ktorých je až 26 % riziko výskytu preeklampsie oproti ženám, ktoré rodili už viackrát.

Obezita je tiež definovaná ako riziko pre preeklampsiu, ktoré rastie so zvýšením indexu telesnej hmotnosti (BMI > 30) v porovnaní so ženami s normálnou hmotnosťou⁽⁷⁾. Niektoré štúdie uvádzajú súvislosť medzi vekom a preeklampiou, a to najmä u žien vo veku 40 rokov. Tieto ženy mali takmer 2-násobné riziko vzniku preeklampsie v porovnaní s mladšími ženami⁽⁵⁾. K vyššiemu veku matky sa viaže ďalší rizikový faktor, a to dlhší interval medzi jednotlivými tehotenstvami. Ak je interval medzi dvomi tehotenstvami 10 a viac rokov, vedie to k vyššiemu riziku preeklampsie. Rovnako tak aj tehotenstvá nesúce mužský plod sa zdajú spojené s preeklampiou, čo by mohlo byť v dôsledku zvýšenej hladiny testosterónu⁽⁸⁾.

Predchádzajúci potrat alebo zdravé tehotenstvo s rovnakým partnerom sú, naopak, spojené so zníženým rizikom preeklampsie, aj keď tento ochranný účinok sa stráca so zmenou partnera⁽⁹⁾.

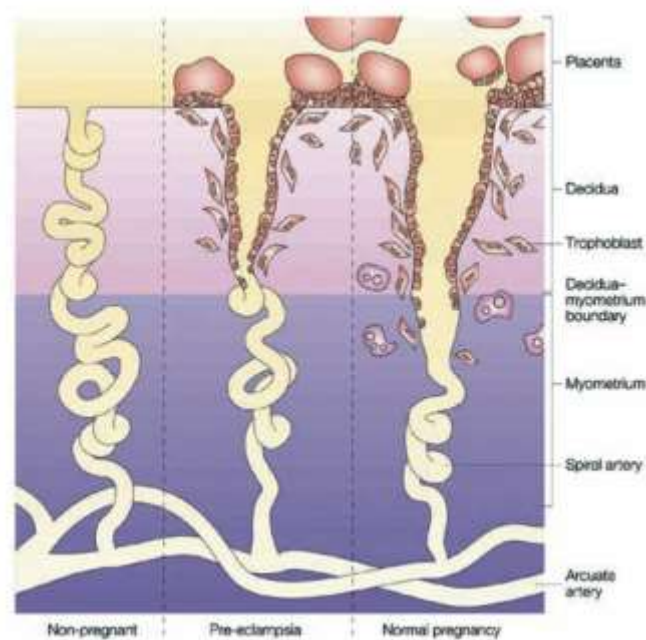
Napriek množstvu nepriaznivých účinkov fajčenia, vrátane obmedzenia rastu plodu, predčasného pôrodu, narodenia mŕtveho plodu a abrupcie placenty, 12 – 15 % všetkých tehotných žien počas tehotenstva fajčí. Paradoxne, mnoho štúdií prináša informáciu, že fajčenie je spojené so zníženým rizikom preeklampsie. Na druhej strane je tu možnosť, že fajčenie môže viesť k predčasnému pôrodu, a tak môže znižovať výskyt preeklampsie. Takže fajčenie počas tehotenstva môže byť nepriamo spojené s rizikom preeklampsie⁽¹⁰⁾.

Patogenéza preeklampsie

Vysoký výskyt preeklampsie u prvoroďičiek odráža „neskúsenú“ imunitnú odpoveď matky na tehotenstvo. Bežné rizikové faktory preeklampsie zahŕňajú chronickú hypertenziu, diabetes, vek matky, obezitu, predchádzajúcu preeklampsiu, trombofiliu, autoimunitné ochorenie, vaskulárne ochorenie a iné. Predchádzajúce rizikové faktory hrajú dôležitú úlohu pri zmene citlivosti voči adaptačným zmenám podieľajúcim sa na tehotenstve, a tým zvyšujú náchylnosť na preeklampsiu. Patogenéza preeklampsie zatiaľ nie je celkom objasnená pre svoju heterogénnu multisystémovú povahu. Boli navrhnuté rôzne teórie, aby vysvetlili patogenézu preeklampsie, ktorá zahŕňa genetickú predispozíciu, dysfunkciu regulácie imunitného systému, placentárnu ischémiu, zápal a ďalšie. Avšak sľubným vysvetlením patogenézy je zlyhanie fyziologickej transformácie špirálnej artérie a nedostatočná invázia trofoblastu⁽¹¹⁾ (obrázok 1). Počas normálneho te-

hotenstva vyvíjajúci sa plod prijíma výživu a zásobu kyslíka cez špirálne artérie matrice. Aby sa prispôbili zvýšenej potrebe kyslíka a výživy, artérie podstupia vaskulárnu remodeláciu. Proces vaskulárnej remodelácie sa začína v prvom trimestri a končí sa v 18. – 20. týždni tehotenstva. Cieľom remodelácie je zmeniť špirálne artérie matrice z vysokorezistentných, nízkokapacitných krvných ciev na nízkorezistentné, vysokokapacitné cievy. Vaskulárna remodelácia trvá 8 – 12 týždňov tehotenstva, počas ktorých extravilové bunky trofoblastu napádajú decíduálnu časť špirálnych artérií⁽¹²⁾. Predpokladá sa, že pri preeklampsii je obmedzená invázia trofoblastu, čím sa zabráni správnej transformácii špirálnych artérií, a teda nedochádza k zmene fenotypu elastického svalstva. Nedostatočná invázia trofoblastu spôsobuje hypoperfúziu a hypoxiu v placente. Druhé štádium je charakterizované hypoxiou a hypoperfúziou sprostredkovanou systémovou zápalovou odpoveďou, ktorá uvoľňuje rôzne zápalové, angiogénne a vazoaktívne faktory do obehu. Tieto faktory vedú k materskej systémovej endotelovej dysfunkcii, t. j. dochádza k aktivácii koagulačného systému, vazokonstrikcii, hemolýze, čo má za následok proteinúriu a hypertenziu, ktoré sú charakteristickými klinickými príznakmi preeklampsie⁽¹³⁾.

Obrázok 1. Zlyhanie fyziologickej transformácie špirálnych artérií sa podieľa na preeklampsii.



a) Špirálna artéria u netehotej ženy.

b) V normálnom tehotenstve dochádza k fyziologickej transformácii špirálnej artérie v myometriálnom segmente. Bunky trofoblastu sa rozširujú aj na decíduálny segment, aj do jednej tretiny segmentu myometria špirálnej artérie. Artéria a endotel sú zničené trofoblastom, a premenené na artérie so širokým prietokom a zvýšeným príjmom krvi do intervillového priestoru.

c) V tehotenstvách ovplyvnených preeklampiou, kde dochádza k zlyhaniu fyziologickej transformácie špirálnej artérie, je problémom nedostatočná invázia trofoblastu do myometriálneho segmentu špirálnej artérie. Výsledný nedostatok transformácie krvných ciev má za následok úzke špirálne artérie, narušený prietok krvi a zníženie prekrvenia placenty⁽²⁰⁾.

A tak nedostatok účinných diagnostických a terapeutických liečebných zámkov robí preeklampsiu veľkou výzvou pre lekárov. Pôrod plodu a zároveň placenty tak zostáva jedinou účinnou liečbou na ustúpenie symptómov preeklampsie⁽¹⁴⁾.

Angiogénne faktory

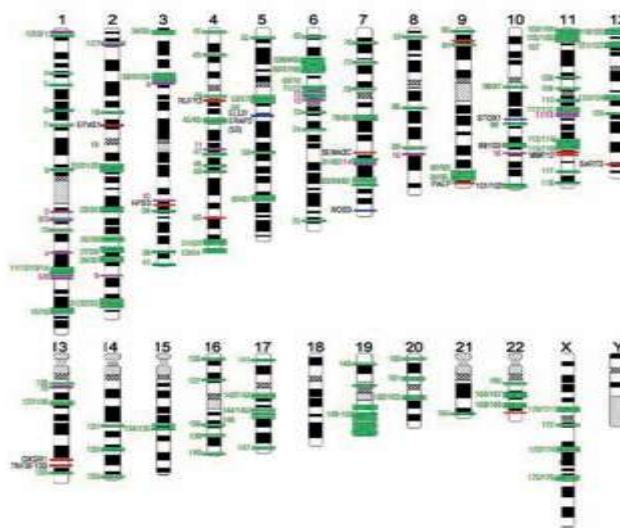
V patogenéze preeklampsie si značnú pozornosť získali aj angiogénne rastové faktory, najmä placentárny rastový faktor (PlGF), vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF) a antiangiogénny rozpustný VEGF receptor 1 (solubilná tyrozínkináza podobná fms alebo sFlt-1). Angiogénne rastové faktory hrajú pravdepodobne dôležitú úlohu vo vaskulárnej funkcii a v remodelácii materského cievneho systému počas tehotenstva vrátane maternicovej špirálnej artérie prechádzajúcej placentou. Rozpustný Flt-1 viaže VEGF a PlGF, súťaží s nadväzovaním receptorov, ktoré sú umiestnené na endotele, a je spojený so zníženou funkciou ciev. Levine a spol. zaznamenali významné rozdiely v týchto angiogénnych faktoroch, ktoré predchádzajú klinickým prejavom preeklampsie. Zvýšené hladiny angiogénnych faktorov, ako je placentárna solubilná tyrozínkináza podobná fms (sFlt-1) a solubilný endoglin (sEng) sú zaznamenané v prípadoch preeklampsie už v 12. týždni tehotenstva, ale slabé prediktívne hodnoty týchto markerov v nasledujúcich štádiách prekážajú ich klinickému použitiu ako prediktívne markery. Konkrétne bola zaznamenaná nižšia koncentrácia PlGF, zatiaľ čo koncentrácia sFlt-1 bola zvýšená. Naopak, nedávne dôkazy naznačujú, že fajčenie cigariet počas tehotenstva môže koncentráciu maternálneho sFlt-1 znížiť⁽¹⁵⁾.

Genetické markery

Veľké množstvo výskumov však poukazuje na to, že na rozvoj tohto ochorenia má vplyv multifaktoriálna polygénna dedičnosť, preto bolo skúmaných veľa kandidátnych génov a polymorfizmov vo vzťahu s preeklampsiou (**obrázok 2**). Z epidemiologického hľadiska mnohé štúdie ukazujú, že preeklampsia je ochorenie so silnou rodinnou predispozíciou. Bolo zistené, že ženy, ktorých prvostupňové príbuzné mali preeklampsiu, majú 5-násobne vyššie riziko vzniku ochorenia, zatiaľ čo tie s druhostupňovými príbuznými majú len 2-násobné riziko⁽¹⁶⁾. Okrem toho sa predpokladá, že otcovské gény hrajú tiež dôležitú úlohu vo vývoji preeklampsie⁽¹⁷⁾.

Napriek tomu existujú viaceré celogenómové asociačné štúdie, v ktorých sa zatiaľ nepodarilo preukázať asociáciu skúmaných genetických variantov s preeklampsiou. Avšak nové moderné technológie, sekvenovanie novej generácie, otvárajú možnosti v objasňovaní genetických poškodení, ktoré spôsobujú dedičné ochorenia predovšetkým v prípadoch s nejednoznačnou klinickou diferenciálnou diagnostikou.

Obrázok 2. Prehľad lokalizácie všetkých génov, ktoré boli opísané v spojení s preeklampsiou, na chromozómoch⁽²¹⁾.



Záver

Preeklampsia je jedna z najčastejších a najnebezpečnejších komplikácií tehotenstva. Aj keď presná etiológia nie je ešte objasnená, predpokladá sa, že najväčší vplyv má placenta a/alebo vaskulárny systém matiek. Preto je extrémne náročné objasnenie, prevencia a predikcia tohto ochorenia, pretože je potrebné vziať do úvahy príliš veľa parametrov.

Ukázalo sa, že zvýšenie fetálnej DNA v krvnom obeh matky v skorom štádiu tehotenstva je tiež znakom rozvoja preeklampsie. Kvantitatívne zmeny mimobunkovej fetálnej DNA v materskej plazme sú indikátorom pre fetálne poruchy. Zmena koncentrácie fetálnej DNA počas tehotenstva môže byť spôsobená v dôsledku placentárnej nekrózy alebo apoptózy, alebo v dôsledku zníženého odstraňovania DNA. Zvýšené množstvo fetálnej DNA môže byť detegované už v skorom štádiu tehotenstva a nesie so sebou 8-násobne vyššie riziko vzniku preeklampsie⁽¹⁸⁾. Teda sa ukázalo, že koncentrácia fetálnej DNA je v preeklampsii podstatne vyššia ako v normálnych tehotenstvách, a to ešte pred nástupom prvých klinických symptómov⁽¹⁹⁾. Z toho dôvodu sú potrebné široko použiteľné a cenovo dostupné testy, ktoré umožnia skoré diagnostikovanie ešte pred výskytom klinických symptómov. Takže kvantifikácia fetálnej DNA v krvnom obeh matky v skorom štádiu tehotenstva by mohla byť skriningovým testom.

Avšak preeklampsia je heterogénne multisystémové ochorenie, preto je tiež otázne, či hladina cfDNA môže byť použitá ako prediktívny faktor preeklampsie. A tak prichádza otázka, či je zvýšenie hladiny cfDNA príčinou alebo dôsledkom preeklampsie.

LITERATÚRA

- Lo YM. Fetal DNA in maternal plasma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 906: 141-147.
- Litton C, Stone J, Eddleman K, et al. Noninvasive prenatal diagnosis: past, present, and future. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2009; 76: 521-528.
- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-799.

- Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. *A Review. BMC pregnancy and childbirth* 2009; 9: 1-15.
- Trogstad L, Magnus P, Stoltenberg C. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models. *Best practice and research Clinical obstetrics and gynaecology* 2011; 25: 329-342.

6. Mostello D, Catlin TK, Roman L, et al. Preeclampsia in the parous woman: who is at risk?. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002; 187: 425-429.
7. Boghossian NS, Yeung E, Mendola P, et al. Risk factors differ between recurrent and incident preeclampsia: a hospital-based cohort study. Annals of Epidemiology 2014; 24: 871-877.
8. Shamsi U, Saleem S, Nishter N. Epidemiology and risk factors of preeclampsia; an overview of observational studies. Al Ameen Journal of Medical Sciences 2013; 6: 292-300.
9. Saftlas AF, Levine RJ, Klebanoff MA, et al. Abortion, changed paternity, and risk of preeclampsia in nulliparous women. American Journal of Epidemiology 2003; 157: 1108-1114.
10. Kawashima A., Koide K, Ventura W, et al. Effects of maternal smoking on the placental expression of genes related to angiogenesis and apoptosis during the first trimester. PloS one 2014; 9: 1-7.
11. George EM, Granger JP. Recent insights into the pathophysiology of preeclampsia. Expert Review of Obstetrics and Gynecology 2010; 5: 557-566.
12. Jadli A, Sharma N, Damania K, et al. Promising prognostic markers of preeclampsia: new avenues in waiting. Thrombosis Research 2015; 136: 189-195.
13. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. Seminars in Nephrology 2011; 31: 33-46.
14. Shennan AH, Redman C, Cooper C, et al. Are most maternal deaths from preeclampsia avoidable? Lancet 2012; 379: 1686-1687.
15. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. The New England journal of medicine 2006; 355: 992-1005.
16. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Preeclampsia. Lancet 2010; 376: 631-644.
17. Wikström AK, Gunnarsdóttir J, Cnattingius S. The paternal role in pre-eclampsia and giving birth to a small for gestational age infant; a population-based cohort study 2012; 2: 1-9.
18. Cotter AM, Martin CM, O'leary JJ, et al. Increased fetal DNA in the maternal circulation in early pregnancy is associated with an increased risk of preeclampsia. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2004; 191: 515-520.
19. Engel K, Plonka T, Bilar M, et al. The correlation between clinical characteristics of preeclampsia and the concentration of fetal DNA in maternal circulation. European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 2008; 139: 256-257.
20. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, et al. Pre-eclampsia part 1: current understanding of its pathophysiology. Nature Reviews. Nephrology 2014; 10: 466-480.
21. Jebbink J, Wolters A, Fernando F, et al. Molecular genetics of preeclampsia and HELLP syndrome — A review. Biochimica et Biophysica Acta 2012; 1822: 1960-1969.



Mgr. Lucia Striešková

Univerzita Komenského v Bratislave
Prírodovedecká fakulta, Katedra molekulárnej biológie
Ilkovičova 6, 842 15 Bratislava
e-mail: strieskova.lucia@gmail.com



The next era in sequencing
starts now