

Az angiogén faktorok szerepe preeclampsziában

Alasztics Bálint dr. ■ Gullai Nóra dr.
Molvarec Attila dr. ■ Rigó János Jr. dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

A preeclampsia az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb terhességi kórkép, kezelése a mai napig a szüléset nagy kihívása. A kórkép pontos etiológiája az elmúlt évtizedek kutatásainak ellenére nem teljesen tisztázott. A 2000-es évek elején a preeclampsia kórélettanának kutatása az angiogenezist befolyásoló faktorok felé irányult. A legtöbbet vizsgált molekula a méhlepényi eredetű növekedési faktor és a szolúbilis fms-like tirozin-kináz-1, amelyek szerepét a betegség patomechanizmusában számos tanulmány igazolta. Az eddigi vizsgálatok az antiangiogén faktorok szintjének emelkedését és a proangiogén faktorok szintjének csökkenését mutatták ki már a preeclampsia klinikai tüneteinek megjelenése előtt. Jelenlegi ismereteink szerint az antiangiogén fehérjék felelőssé a preeclampsziában kialakuló endothelkárosodásért. A méhlepényi eredetű növekedési faktornak és a szolúbilis fms-like tirozin-kináz-1-nek a betegség előrejelzésében és kezelésében fontos szerepe lehet. A két fehérje szérumszintjének meghatározására gyors tesztek állnak rendelkezésünkre. Az antiangiogén hatású szolúbilis fms-like tirozin-kináz-1-nek az anyai vérkeringésből történő kivonása új terápiás lehetőséget jelenthet a jövőben a preeclampsziás betegek számára. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(47), 1860–1866.

Kulcsszavak: preeclampsia, placenta, placentáris növekedési faktor, angiogenezis

The role of angiogenic factors in preeclampsia

Preeclampsia is one of the most common and most serious complications of pregnancy and the management of this condition still challenges obstetricians. Despite intensive research the etiology of preeclampsia still remains unclear. At the beginning of the 2000s preeclampsia-related research was directed towards factors that influence angiogenesis. Most studies have been carried out on the placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1. Most publications confirm the increased concentrations of antiangiogenic factors and decreased concentrations of proangiogenic factors in maternal blood samples in preeclampsia even before the onset of clinical symptoms. According to our current knowledge antiangiogenic proteins are responsible for the endothelial dysfunction in the symptomatic stage of the disease. Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 may have important roles in the prediction and treatment of the disease. The point of care detection of placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 may be used to predict preeclampsia. Rapid tests are available to determine the serum levels of the two proteins. Removal of soluble fms-like tyrosine kinase-1 from maternal circulation is a potential treatment option for early onset preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, placenta, placental growth factor, angiogenesis

Alasztics, B., Gullai, N., Molvarec, A., Rigó, J. jr. [The role of angiogenic factors in preeclampsia]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(47), 1860–1866.

(Beérkezett: 2014. szeptember 20.; elfogadva: 2014. október 9.)

Rövidítések

Flk = fetal liver kinase; Flt = fms-like tyrosine kinase; PDGF = vérlemezke-eredetű növekedési faktor; PlGF = placentáris növekedési faktor; sFlt = soluble fms-like tyrosine kinase; sVEGFR = a vascularis endothelialis növekedési faktor szolúbilis re-

ceptora; TAF = tumorangiogenezis-faktor; TGF = transzformáló növekedési faktor; VEGF = vascularis endothelialis növekedési faktor; VEGFR = a vascularis endothelialis növekedési faktor receptora; VPF = vascularis permeabilitási faktor

A praeclampsia gyakori és súlyos terhességi kórkép, amely világszerte az anyai és magzati morbiditás és mortalitás egyik vezető oka, a várandósok 2-8%-ánál fordul elő [1]. Az intenzív kutatások ellenére a praeclampsia pontos etiológiája nem tisztázott. A modern szülészeti egyik legfontosabb feladata, hogy e kórkép patogenezisét felderítse és megtalálja a megfelelő prognosztikai, diagnosztikai eszközöket, illetve terápiás célpontokat.

Az elmúlt években megjelent számos tudományos közleményben beszámoltak arról, hogy praeclampsiaiban a pro- és antiangiogén faktorok mennyisége megváltozik az élettani terhességben mért értékekhez képest. Az antiangiogénelmélet a praeclampsia fő kóreltani elemeinek magyarázatára képes, és ezen túlmenően a betegség előrelézésében és célzott kezelésében ígéretes lehetőségeket nyújt.

Az angiogenezist befolyásoló anyagok története

Az első angiogenezist szabályozó molekulát *Folkman és munkatársai* írták le 1971-ben. Tumorszövet homogenizálását követően a legkifejezettebb angiogén aktivitással rendelkező molekulaként egy 100 kDa nagyságú glikoproteint azonosítottak, amelyet tumorangiogenezis-faktor (TAF) névre kereszteltek [2].

Dvorak és munkatársai 1983-ban tumoros kísérleti állatok asciteséből azonosítottak egy 34–42 kDa közötti fehérjét, amely nagymértékben növelte a kapillárisok permeabilitását és az extravasációt, ezért vascularis permeabilitási faktornak (VPF) nevezték el [3]. *Ferrara és Hensel*, valamint *Plouet és munkatársai* 1989-ben egy specifikusan endothelsejtek osztódását serkentő mitogén azonosítottak, és a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) nevet adták neki [4, 5]. Hamarosan kiderült, hogy a VPF megegyezik a VEGF-fel [6]. Az 1990-es évek elején több VEGF-izoformát valamint három VEGF-receptort azonosítottak. Mindhárom receptor tirozin-kináz-aktivitással rendelkezik, elnevezésük VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flk-1, illetve VEGFR-3/Flt-4. A VEGFR-1 és a VEGFR-2 elsősorban a véredények endotheliumán található, míg a VEGFR-3 a nyirokkeringés ereire jellemző receptor [7].

Keshet, Plate és munkatársai megfigyelése szerint a tumorokban a VEGF expressziója az ischaemiás részek közelében a legnagyobb, amiből arra következtettek, hogy a hypoxia a tumorok angiogenezisének kiváltó tényezője [8, 9].

A nápolyi Genetikai és Biofizikai Intézetben 1991-ben *Persico és munkacsoportja* egy, a VEGFR-1 (Flt-1) receptorhoz kötődő új ligandumot azonosított, amelyet placentáris növekedési faktornak (PlGF) neveztek el [10]. Aminosavainak sorrendje a VEGF-fel 53%-ban homológ, a vérlemezke-eredetű növekedési faktornal (PDGF) távolabbi rokonságot mutat [11].

Carmeliet és munkatársai állatkísérleteik során heterozigóta VEGF-deficiens egerek abnormalis érfejlődését és

intrauterin elhalását figyelték meg. Ebből következett a felismerés, hogy a VEGF és receptora nemcsak patológias érfejlődéssel jellemezhető, kóros állapotokban és kifejezett egyedek fiziológiásan funkcionáló szöveteiben jelenik meg, hanem nélkülözhetetlen a szerepe az egyedfejlődés során, már méhen belüli állapotban is [12].

Zhou és munkatársai az abnormalis placentáció és a csökkent trofoblasztvándorlás hátterében az angiogén molekulák szabályozásának zavarát feltételezték. Egészséges szülők és súlyos praeclampsiaiban szenvedők placentaágy-biopsziás mintáinak immunhisztokémiai vizsgálatával a patológias csoportban a VEGF és VEGF-receptor (VEGFR, Flt-1) gyengébb, az sFlt-1 erősebb festődését észlelték [13].

Karumanchi és kutatócsoportja 2003-ban, mérföldkönek számító munkájukban kimutatták, hogy a VEGF-receptor szolubilis formája (sVEGFR vagy sFlt-1) – amely a VEGF-receptor ligandkötésre alkalmas, membránhoz nem kötött alternatív hasítási terméke – a praeclampsias nők méhlepényében nagyobb mennyiségben termelődik, és vérükben nagyobb koncentrációban kering. Az sFlt-1 a VEGF-et és PlGF-et megköti, csökkenti biológiai hatékonyságukat és ezektől megfosztva az endothelium működése károsodik. Az endothelialis diszfunkció következtében kialakul a praeclampsia tüneteinek klasszikus triálsa, a hipertonia, proteinuria és oedema. Az sFlt szérumszintje a szülés után napokon belül csökken, párhuzamosan a klinikai tünetek enyhülésével. Az sFlt hatásai in vitro antagonizálhatóak VEGF-fel és PlGF-fel [14]. Az sFlt a kísérleti állatok vérkeringésébe juttatva hipertóniát, proteinuriát és glomeruláris endotheliosist okoz, utóbbi a praeclampsia jellemző kórszövettani eltérés a vesében [15]. Közleményük jelentős következtetése, hogy az sFlt lehet a fő kapcsolóelem a méhlepény hibás működése és a szisztémás endotheldiszfunkció között [14].

Levine és munkatársai 2004-ben, a Calcium for Preeclampsia Prevention Trial keretén belüli eset-kontroll vizsgálatukba egészséges, először terhes nőket vontak be. Azokhoz a vizsgálati alanyokhoz, akiknél később hipertonia alakult ki, egy egészséges kontrollt rendeltek hozzá. Százhusz ily módon kialakított párnál vizsgálták a szérum totál sFlt-1, szabad PlGF és szabad VEGF szintjeit a várandósság folyamán. Megállapították, hogy egészségeseknél a terhesség utolsó két hónapjában az sFlt-1 szérumszintje szignifikánsan emelkedett és a PlGF szérumszintje szignifikánsan csökkent. Ezek a változások korábban következtek be, és jóval kifejezettebbek voltak azoknál, akiknél később praeclampsia fejlődött ki. Az sFlt-1 szérumszintjének emelkedése körülbelül 5 héttel megelőzte a praeclampsia tüneteinek kialakulását. A klinikai betegség idején az sFlt-1 szintje háromszor magasabb volt az egészségesek azonos terhességi korban mért értékeinél. Már a 13–16. gestációs hét között alacsonyabb volt a PlGF szérumszintje azoknak a vérben, akiknél később praeclampsia alakult ki. A legnagyobb

különbség a betegség kialakulása előtti hetekben mutatkozott, párhuzamosan az sFlt-1 szérumszintjének emelkedésével. A vizsgált anyagok szintjének változása kifejezettebb volt korai kezdetű és méhen belüli sorvadással szövődött praeclampsziában [16]. Két évvel később ez a kutatócsoport beszámolt arról, hogy az sFlt-1/PIGF hányadost és az sEng szérumszintjét mérve a három fehérje szintjének együttes értékelése minden önálló paraméternél megbízhatóbban tudja előre jelezni a későbbi betegség kialakulását [17].

A rosszindulatú daganatok kezelésében használt bevacizumab (humanizált rekombináns monoklonális IgG típusú antitest) a vérkeringésben lévő VEGF-et megkötve az angiogenezist és a tumornövekedést gátolja. Néhány esetben nem terhes nőkben a gyógyszer alkalmazásakor praeclampsziászerű tünetek alakultak ki. Hirtelen vérnyomás-emelkedés, fehérjevizelés, központi idegrendszeri tünetek (fejfájás, látászavar, epilepsziás roham), laboreltérések (emelkedett transzaminázértékek, thrombocytopenia) a koponya-MRI-n posterior reverzibilis leukoencephalopathia szindrómának megfelelő kép volt megfigyelhető. Mindezek a gyógyszer abbahagyásakor, tüneti kezelés mellett normalizálódtak [18].

Ezek a kutatások megalapozták az angiogenezist befolyásoló anyagok szerepét a praeclampsia kórélettanában, a betegség előrejelzésében, kórismézésében és lehetséges kezelési célpontként jelölték meg őket. A kutatások folytatódtak további, terhességi hypertoniát okozó, az angiogenezist befolyásoló anyagok azonosításának érdekében.

Venkatesha és munkatársai a placentából származó szolubilis endoglin emelkedett szérumszintjét észlelték praeclampsziában. Az sEng szérumszintje egyenes arányban áll a betegség súlyosságával és gyorsan csökken a szülés után. *In vitro* a kapillárisok kialakulását gátolja. Állatkísérletekben az erek átteresztőképességét növeli és hypertoniát okoz, sFlt-1-vel együtt adva HELLP-szindrómára jellemző kórképet, súlyos mértékű fehérjevizelést és méhen belüli sorvadást vált ki [19].

Az előző kutatások megállapításait árnyalja *Solomon és Seely közleménye*, amelyben arról számolnak be, hogy magas sFlt-1 és alacsony PIGF-szérumszintek mellett nem mindig, azonban más esetekben alacsony sFlt-1 és magas PIGF-szint mellett kialakult a praeclampsia [20]. Szinte bizonyos, hogy az antiangiogén fehérjéken kívül más tényezők közrejátszására is szükség van a praeclampsia kialakulásához, ez azonban a praeclampsia antiangiogén elméletének jelentőségét nem csökkenti.

A pro- és antiangiogén faktorok molekuláris jellemzői

A méhlepényi eredetű növekedési faktor (PIGF) a terhesség teljes időtartamában termelődik, szintézisének fő forrása a trofoblasztsejt. A PIGF a 14. kromoszóma hosszú karján lévő PIGF-génről szintetizálódik, tagja a vasculáris endothelialis növekedési faktor (VEGF) családnak

[21]. Jelenleg négy PIGF-izofórmát ismerünk, amelyek ugyanarról a génről, alternatív splicing segítségével jönnek létre. Az ismert PIGF-izofórmák két diszulfidhíd által összekötött, glikozilált homodimerként szekreálódnak a sejtekből. Bár a PIGF aminosavsorrendje csak hozzávetőleg felelészben mutat azonosságot a VEGF-A-val, háromdimenziós struktúrájában jelentős a hasonlóság a két molekula között [22]. A PIGF proangiogén hatását a VEGFR-1- (Flt-1-) receptor foszforilálásán keresztül fejt ki. Irodalmi adatok szerint a PIGF egyrészt közvetlenül képes aktiválni az Flt-1-receptort, ezáltal közvetlenül kifejtve angiogén hatását, másrészt indirekt módon képes leválasztani a már bekötött VEGF-molekulákat az Flt-1-receptorról és elősegíteni azok bekötését a VEGFR-2- (Flk-1-) receptorba. Ennek állatkísérletes bizonyítékául szolgál, hogy VEGF és PIGF együttes adása mellett, mesterségesen előidézett akut ischaemia hatására, növekedett az angiogenezis mértéke azokban az erekben is, amelyek egyedül adott VEGF mellett nem adtak a regeneráció szempontjából kielégítő angiogén választ [23]. A PIGF másik tulajdonsága, hogy amennyiben egy sejtben egyszerre termelődik PIGF és VEGF, akkor a két molekula heterodimert képes alkotni, amely heterodimer a VEGF homodimer hatásánál 20–50-szer gyengébb angiogén potenciállal bír. Ez a hatás az angiogenezist szabályozó endogén mechanizmus része lehet, azonban ennek pontos megértése további vizsgálatokat tesz szükségessé [24].

A VEGF és PIGF receptoraként funkcionáló VEGFR-1 (Flt-1) fehérjét kódoló FLT-gén emberben a 13. kromoszómán helyezkedik el. A kész Flt-1-molekula hét extracelluláris immunglobulinszerű doménnel, egy transzmembrán és két intracelluláris tirozin-kináz doménnel rendelkezik. A hét immunglobulinszerű extracelluláris domén felelős a megfelelő ligandum megkötéséért és a receptor dimerképzéséért, így a foszforilációért. Az Flt-1-receptor a VEGF és a PIGF kötésére egyaránt képes. Az Flt-1 elsősorban véredények endothelsejtjeinek felszínén expresszálódik, de jelenlétét kimutatták trofoblasztsejteken [25], mesangialis sejteken [26] és monocytákon is [27]. Az sFlt-1 az Flt-1-molekula forrásaként szolgáló VEGFR-1-gén splice-variánsa. Tekintettel arra, hogy az sFlt-1 nem membránhoz kötött forma, a vérkeringésben jelen lévő VEGF-et és PIGF-et megkötve, ezáltal a szabadon keringő faktorszinteket csökkentve az angiogenezis endogén inhibitoraként működik. Az sFlt-1 keringésben mért mennyiségét emelkedettnek írták le praeclampsia esetén, de összefüggésbe hozták más kórállapotokkal is, például vesetranszplantáció esetén a graft működésének kedvezőtlen változásaival [28].

A PIGF és az sFlt-1 expressziójának változása praeclampsziában

Az angiogenezis és praeclampsia kapcsolatának vizsgálatai során a legtöbb közlemény a méhlepényi eredetű növekedési faktorról (PIGF), illetve annak funkcionális

inhibitorával, a szolúbilis fms-like tirozin kinázzal (sFlt-1) kapcsolatban jelent meg. A két molekula vizsgálata során olyan eredmények kerültek publikálásra, amelyek reményt adnak arra, hogy a klinikai gyakorlatba történő átvitelükkel még a klinikai tünetek és a magzati, illetve anyai veszélyállapot megjelenése előtt előre lehessen jelezni a terhességi hipertóniák legsúlyosabb formáját, a praeclampsziát.

Az sFlt-1 a PIGF szolúbilis receptora, a vérkeringésben jelen lévő PIGF-et megköti, ezáltal a szabadon keringő PIGF szérumszintjét csökkenti, így módon az sFlt-1 és a PIGF szérumszintje egymással ellenkező irányban változik. Az elmúlt években számos közlemény erősítette meg, hogy praeclampsia esetében csökken a proangiogén hatású PIGF szintje, míg antiangiogén hatású szolúbilis receptorának, az sFlt-1-nek az anyai vérkeringésben mért szintje magasabb az élettani terhességhez viszonyítva [14, 29]. Munkacsoportunk eredményei alapján a terhességi hipertónia valamennyi formájában az adott terhességi korhoz tartozó élettani plazma-PIGF-szintnél szignifikánsan alacsonyabb az anyai vérkeringésben mérhető PIGF-szintje. A legalacsonyabb értékeket praeclampsia és HELLP-szindróma esetén észleltük. Megerősítettük, hogy a plazma PIGF-szintje összefüggést mutat a betegség súlyosságával. Megfigyeltük, hogy azoknál a terhes nőknél, akiknek a terhességét a betöltött 37. terhességi hét előtt kényszerültünk lezárni, szignifikánsan alacsonyabb volt a szérum-PIGF-szintje. A vizsgálatba csak azokat a gravidákat vontuk be, akiknek terhességét a praeclampsia talaján kialakuló fenyegető magzati vagy anyai veszélyállapot miatt kényszerültünk lezárni. Azon terhes nők esetében, akiknek a terhességét a 35. terhességi hét előtt fejeztük be, a PIGF-szint csökkenése még kifejezettebbnek bizonyult [30].

A PIGF-nek és az sFlt-1-nek a betegség etiológiájában lévő szerepét támasztja alá, hogy szülést követően a két angiogenezist szabályozó faktor szintjének normalizálódásával párhuzamosan javulnak a praeclampsziára jellemző klinikai tünetek, a magas vérnyomás és a proteinuria [14, 31].

Állatkísérletes modelleken igazolták, hogy ha az uteroplacentáris keringést mesterségesen csökkentik, a praeclampsia tünetei figyelhetőek meg a patkányokban, és az emberben észleltekhöz hasonlóan növekszik a vérkeringésben az sFlt-1 mennyisége [23].

Egy másik állatkísérletben sFlt-1-et tartalmazó adenovírusokat juttattak vemhes egerekbe, amelyek vérnyomás-emelkedéssel és vérlemezkeszám-csökkenéssel válasszoltak, ami alátámasztja az sFlt-1 praeclampsia etiológiájában betöltött szerepét [32]. A praeclampsia súlyossága és az angiogén faktorok koncentrációja között is több munkacsoport összefüggést mutatott ki [33, 34].

A legtöbb vizsgálat szerint a terhesség azon szakaszában is kimutatható az élettani értékhez képest magasabb PIGF- és alacsonyabb sFlt-1-szint, amikor a praeclamp-

sia klinikai tünetei még nem állnak fenn [16, 35]. Az anyai vérkeringésben mért PIGF, sFlt-1, illetve e két fehérje szérumszintjének aránya felhasználható a praeclampsia kialakulásának előrejelzésére, illetve azon várandós nők kiemelésére, akik nagyobb valószínűséggel számíthatnak terhességük során praeclampsia megjelenésére [16, 36].

Widmer és munkatársai összefoglaló munkájukban 184 közlemény adatait dolgozták fel. Eredményeik alapján a praeclampsziás nőkben a betöltött 25. terhességi hetet követően a PIGF vérszintjének csökkenése és az sFlt-1 szintjének emelkedése szignifikáns eltérést mutatott az élettani terhességhez képest [37].

Rizos és munkatársai 2013-ban megjelent közleményükben arról számoltak be, hogy a 20. terhességi hét után a PIGF szérumszintje szignifikánsan alacsonyabb, a terhesség 3. trimeszterében az sFlt-1 szintje szignifikánsan magasabb azon nők esetében, akiknél később praeclampsia fejlődik ki, azonban ezeknek a faktoroknak a szintje nem mutatott összefüggést a magzatok születési súlyával, illetve a növekedésbeli elmaradás gyakoriságával és mértékével [38].

A placentáris növekedési faktor a vizelettel választódik ki, ezért több munkacsoport vizsgálta az anyai vizeletben mért PIGF szintjének eltéréseit élettani terhességet viselő nők vizeletében mért értékekhez képest. Az eredmények egyelőre ellentmondóak: *Aggarwal és munkatársai* szerint praeclampsziás nők vizeletében szignifikánsan alacsonyabb a PIGF koncentrációja, valamint a PIGF/kreatinin arány értéke az élettani terhességet viselő terhes nők vizeletében mért értékekhez képest [39]. Egy másik munkacsoport terhes nők első trimeszterbeli vizeletében mérve a PIGF-szintet és a PIGF/kreatinin hányadost, nem talált szignifikáns különbséget a zavartalan terhességet viselő és a későbbiek során praeclampsziássá vált nők között [40]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a terhesség második trimeszterétől az anyai vérből történő PIGF- és sFlt-1-meghatározás előnyösebb, mint a vizeletben mérhető faktorok vizsgálata.

A várandósság alatti dohányzás a spontán vetélés, a méhen belüli elhalás, az idő előtti lepényleválás, a koraszülés és a méhen belüli növekedési elmaradás kockázatát növeli, azonban a praeclampsia kialakulásának kockázatát közel harmadával csökkenti [41]. Megfigyelték, hogy élettani terhességben a dohányzó várandósok szérumsFlt-1-szintje szignifikánsan alacsonyabb a nemdohányzó kontrollcsoportéhoz képest. A dohányzó praeclampsziások szérumsFlt-1-szintje szintén szignifikánsan alacsonyabb volt a nemdohányzókéhoz képest. Az egészséges, dohányzó várandósok szérum-PIGF-szintje magasabb volt a nemdohányzókéénál, azonban ez a különbség nem volt szignifikáns. Praeclampsziában a dohányzás a szérum-PIGF-szintet nem befolyásolta [42]. Ezekből arra következtethetünk, hogy a dohányzás az angiogenezis faktorain keresztül fejt ki protektív hatását a praeclampsziával szemben.

Az antiangiogén fehérjék eltávolítása mint a praeclampsia célzott kezelése

A prognosztikai lehetőségeken túl terápiás lehetőségként is szolgálhat a jövőben az antiangiogén faktorok, elsősorban az sFlt-1 anyai keringésből történő kivonása.

Korai kezdetű praeclampsia esetén a klinikusokat érintő legnehezebb kérdések közé tartozik annak az eldöntése, hogy a kedvezőtlen méhen belüli környezet mellett a terhesség továbbviselése vagy a terhesség befejezése okozza-e a kisebb kárt a magzat és az anya részére. Az újszülött életkilátásainak javítása tekintetében kulcsfontosságú előrelépést jelentene olyan kezelési módszerek kidolgozása, amelyek segítségével a terhesség befejezésének idejét későbbre tudnánk halasztani.

Az antiangiogén faktorok, elsősorban az sFlt-1, anyai keringésből történő kivonásával felvetődik annak lehetősége, hogy a praeclampsia rohamos progressziója nélkül a terhesség továbbviselhető, és így a korai kezdetű praeclampsias terheségből származó magzatok érettebben jöhetnek világra.

Tekintettel a fentebb ismertetett eredményekre, néhány centrumban megpróbálták mesterségesen csökkenteni az anyai vérben keringő sFlt-1 szintjét annak reményében, hogy ezzel időt tudnak nyerni a terhesség továbbviseléséhez.

A Harvard Egyetem munkatársai beszámoltak olyan korai kezdetű praeclampsias esetekről, amelyeknél extracorporalisan alkalmazott dextrán-szulfát cellulózalapú plazmaferézis segítségével kivonták az anyai vérkeringésből az sFlt-1-et. Egy kezelés során 5-6 liter vért megszűrve, a vérkeringésben lévő sFlt-1 plazmaszintje 25-35%-kal csökkent. Mellékhatásként az anyai szisztolés vérnyomás 20-30 Hgmm-es csökkenéséről és ezzel párhuzamosan a magzati szívfrekvencia átmeneti, mérsékelt csökkenéséről számoltak be, amelyek hidráló infúzió adását követően rövid idővel rendeződtek. Az anyai vérplazma fibrinogénszintje körülbelül 20%-kal csökkent, ami egy napon belül szintén spontán rendeződött. Egyetlen kezeléssel nem lehetett jelentősen prolongálni a terhesség időtartamát, azonban a kezeléseket számának növelésével sikerült fokozni a szülésig eltelt napok számát. A felvételtől számított legtöbb, 23 napot az a beteg töltötte el, aki négy plazmaferézisen esett át, szemben a kezeltlen és egyetlen kezelést kapott betegekkel, akiknél ugyanez az idő négy napnál kevesebbnek bizonyult [43]. Noha az sFlt-1 anyai keringésből történő kivonásának klinikai gyakorlatban történő, napi szintű alkalmazását egyelőre csak néhány centrumban, elsősorban tudományos vizsgálatok keretében végzik, mégis az eddig tapasztalt eredmények alapján biztató előrelépésnek tekinthetjük.

Egyéb angiogén faktorok szerepe praeclampsiaiban

A praeclampsia etiológiáját, patomechanizmusát vizsgáló kutatócsoportok egyéb, angiogenezist befolyásoló faktorokkal is végeztek vizsgálatokat. Ezek közül a szolúbilis endoglin (sEng) mint a kórosan beágyazódott méhlepényből felszabaduló TGF- β -koreceptor az egyik legtöbbet vizsgált antiangiogén hatású molekula. Az sEng szérumszintjét praeclampsias terheségben már a kórkép klinikai tüneteinek megjelenése előtt emelkedettnek írták le, az anyai vérben mért koncentrációja egyenesen arányos volt a betegség súlyosságával [17, 44]. A szolúbilis endoglin feltehetően gátolja a TGF- β -útvonalon történő jelátvitelt, az extravillosus trofoblasztszettek autofagocitózisát, valamint a trofoblasztinvázió mértékét, hozzájárulva a kóros vascularis remodelinghez és következményesen a praeclampsia kialakulásához [45]. További fontos szerepe, hogy csökkenti a regulátoros T-lymphocyták indukcióját, ezzel csökkenti az apai antigénnel szemben élettanilag szükséges immuntoleranciát és elősegíti a praeclampsia jellemző szisztémás gyulladási reakció létrejöttét, az anyai immunrendszer működésének proinflammatorikus irányba történő eltolódását [46].

Az apelin egy 1998-ban azonosított proangiogén molekula, amely az emberi szervezetben a X. kromoszómán elhelyezkedő APLN-génről szintetizálódik. Patogenetikai szerepét az elmúlt években egyre intenzívebben vizsgálják cardiovascularis kórképekben. Praeclampsia kialakulásában is felvetődött a szerepe, az anyai vérkeringésben mért apelin mennyiségét egyes munkacsoportok alacsonyabbnak találták [47]. Más tanulmány szerint praeclampsias terheségből származó placentában az apelin messenger RNS-ének és magának a fehérjének az expressziója is alacsonyabb, mint az élettani, kontrollcsoportokban [48]. Ezzel szemben magasabb apelinszérumszinteket is észleltek praeclampsiaiban, ami az apelin patogenetikai szerepét vitatja [49].

Munkacsoportunk az elmúlt években az anyai keringésben jelen lévő antiangiogén hatású thrombospondin-1 szérumszintjét vizsgálta, amely HELLP-szindróma terheségben egészséges kontrollcsoportokhoz viszonyítva szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, de praeclampsia esetén nem tudtunk számottevő különbséget kimutatni az egészséges kontrollgravidák eredményeihez képest [50].

Az antiangiogén hatású endostatin szérumszintjét praeclampsias terhes nőkben szignifikánsan emelkedett [51], amely különbség egyes források szerint már a 16-20. terhességi hét között megjelenik. Az endostatinszint nem mutatott összefüggést a méhen belüli növekedési retardáció előfordulási gyakoriságával és annak mértékével [52].

Az angiogenezist befolyásoló faktorok kimutatása gyorstesztsek segítségével

Tekintettel arra, hogy a legtöbb bizonyíték az anyai perifériás vérben keringő PIGF és sFlt-1 szintje és a praeeclampsia kapcsolatának igazolásával kapcsolatban gyűlt össze, az elmúlt években számos munkacsoport célozta meg olyan könnyen hozzáférhető, egyszerűen használható mérőeszköz kifejlesztését, amely hatékony prognosztikus és diagnosztikus segítséget nyújthat a klinikusok számára.

Ezek a gyorstesztsek a jövőben az anyai vérszérum felhasználásával megjósolhatják, hogy a terhes nő mekkora kockázattal bír praeeclampsia kialakulására, illetve krónikus vagy gesztációs magas vérnyomás fennállása esetén mekkora az esélye a proteinuria megjelenésének és a kórkép súlyosabb hypertoniaformába történő átalakulásának.

A szérumsFlt/PIGF arány automatizált gyorsteszt segítségével közel 20 perc alatt meghatározható. A hánycsökkentett értéke a praeeclampsia kockázati tényezője, mintegy 7–10 héttel a klinikai tünetek jelentkezése előtt magasabbá válik azokban, akiknél később praeeclampsia fejlődik ki [33].

A jövőben nagy esetszámú kutatások szükségesek annak megállapítására, hogy mekkora ezeknek a teszteknek a prognosztikus értéke.

A gyorstesztsek alkalmazásának klinikai jelentősége, hogy a terhes nőt gondozó egészségügyi személyzet megtervezheti a magas kockázatú terhes nő gondozásának további lépéseit, felkészülhet egy hirtelen kialakuló és nemritkán gyors lefolyású kórkép hatékony kezelésére, és idejekorán megszervezheti a magzat megfelelő cetrumba történő in utero szállítását.

Következtetések

A pro- és antiangiogén fehérjék szerepe a praeeclampsia patomechanizmusában igazoltnak tekinthető. A csökkent keringésű placentából hypoxia hatására sFlt szabadul fel és a szisztémás keringésbe jutva endotheldiszfunkciót okoz, aminek következtében kialakulnak a praeeclampsia tünetei. Az sFlt lehet a legfontosabb kapcsolóelem a károsodott méhlepény és a „praeeclampsia-szindróma” tünetei között. Emellett egyéb angiogén faktorok, az oxidatív stressz és trofoblaszt-mikropartikulumok összekötő szerepét is feltételezik.

A jövő klinikai gyakorlatában az angiogenezist befolyásoló anyagok szintjének meghatározása nagy jelentőséggel bírhat a betegség előrejelzésében és korai felismerésében. A betegágy melletti tesztek segítségével a praeeclampsia korai, gyorsabb és pontosabb kórismézése valósítható meg.

Az sFlt extracorporalis eltávolításával lehetővé válhat a súlyos, korai praeeclampsziában szenvedők esetében a terhesség prolongálása, ami kedvezőbb perinatalis eredményekhez vezethet.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A. B.: Irodalomkutatás, a kézirat szövegezése és véglegesítése. G. N.: Irodalomkutatás, a kézirat szövegezése. M. A.: A kézirat lektorálása, szakmai értékelése és kiegészítése. R. J.: Témafelvetés, a közlemény koncepciójának megalkotása, a szakirodalom kritikus értékelése, a kézirat lektorálása és szakmai értékelése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] *Ghulmiyyah, L., Sibai, B.*: Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia. *Semin. Perinatol.*, 2012, 36(1), 56–59.
- [2] *Folkman, J., Merler, E., Abernathy, C., et al.*: Isolation of a tumor factor responsible for angiogenesis. *J. Exp. Med.*, 1971, 133(2), 275–288.
- [3] *Senger, D. R., Galli, S. J., Dvorak, A. M., et al.*: Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science*, 1983, 219(4587), 983–985.
- [4] *Ferrara, N., Henzel, W. J.*: Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 161(2), 851–858.
- [5] *Plouët, J., Schilling, J., Gospodarowicz, D.*: Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by ArT-20 cells. *EMBO J.*, 1989, 8(12), 3801–3806.
- [6] *Rosenthal, R. A., Megyesi, J. F., Henzel, W. J., et al.*: Conditioned medium from mouse sarcoma 180 cells contains vascular endothelial growth factor. *Growth Factors*, 1990, 4(1), 53–59.
- [7] *Kukk, E., Lymboussaki, A., Taira, S., et al.*: VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development*, 1996, 122(12), 3829–3837.
- [8] *Shweiki, D., Itin, A., Soffer, D., et al.*: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 1992, 359(6398), 843–845.
- [9] *Plate, K. H., Breier, G., Weich, H. A., et al.*: Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature*, 1992, 359(6398), 845–848.
- [10] *Maglione, D., Guerriero, V., Viglietto, G., et al.*: Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1991, 88(20), 9267–9271.
- [11] *Majesky, M. W.*: A little VEGF goes a long way. Therapeutic angiogenesis by direct injection of vascular endothelial growth factor-encoding plasmid DNA. *Circulation*, 1996, 94(12), 3062–3064.
- [12] *Carmeliet, P., Ferreira, V., Breier, G., et al.*: Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*, 1996, 380(6573), 435–439.
- [13] *Zhou, Y., McMaster, M., Woo, K., et al.*: Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am. J. Pathol.*, 2002, 160(4), 1405–1423.
- [14] *Maynard, S. E., Min, J. Y., Merchan, J., et al.*: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J. Clin. Invest.*, 2003, 111(5), 649–658.

- [15] *Gaber, L. W., Spargo, B. H., Lindbeimer, M. D.*: Renal pathology in pre-eclampsia. *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.*, 1994, 8(2), 443–468.
- [16] *Levine, R. J., Maynard, S. E., Qian, C., et al.*: Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350(7), 672–683.
- [17] *Levine, R. J., Lam, C., Qian, C., et al.*: Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(10), 992–1005.
- [18] *Cross, S. N., Ratner, E., Rutherford, T. J., et al.*: Bevacizumab-mediated interference with VEGF signaling is sufficient to induce a preeclampsia-like syndrome in nonpregnant women. *Rev. Obstet. Gynecol.*, 2012, 5(1), 2–8.
- [19] *Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C., et al.*: Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat. Med.*, 2006, 12(6), 642–649.
- [20] *Solomon, C. G., Seely, E. W.*: Preeclampsia – searching for the cause. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350(7), 641–642.
- [21] *Magliome, D., Guerriero, V., Vignetto, G., et al.*: Two alternative mRNAs coding for the angiogenic factor, placenta growth factor (PlGF), are transcribed from a single gene of chromosome 14. *Oncogene*, 1993, 8(4), 925–931.
- [22] *Muller, T. A., Christinger, H. W., Keyt, B. A., et al.*: The crystal structure of vascular endothelial growth factor (VEGF) refined to 1.9 Å resolution: multiple copy flexibility and receptor binding. *Structure*, 1997, 5(10), 1325–1338.
- [23] *Gilbert, J. S., Babcock, S. A., Granger, J. P.*: Hypertension produced by reduced uterine perfusion in pregnant rats is associated with increased soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression. *Hypertension*, 2007, 50(6), 1142–1147.
- [24] *Cao, Y., Chen, H., Zhou, L., et al.*: Heterodimers of placenta growth factor/vascular endothelial growth factor. Endothelial activity, tumor cell expression, and high affinity binding to Flk-1/KDR. *J. Biol. Chem.*, 1996, 271(6), 3154–3162.
- [25] *Charnock-Jones, D. S., Sharkey, A. M., Boockvar, C. A., et al.*: Vascular endothelial growth factor receptor localization and activation in human trophoblast and choriocarcinoma cells. *Biol. Reprod.*, 1994, 51(3), 524–530.
- [26] *Takahashi, T., Shirasawa, T., Miyake, K., et al.*: Protein tyrosine kinases expressed in glomeruli and cultured glomerular cells: Flt-1 and VEGF expression in renal mesangial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1995, 209(1), 218–226.
- [27] *Barleon, B., Sozzani, S., Zhou, D., et al.*: Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*, 1996, 87(8), 3336–3343.
- [28] *Chapal, M., Néel, M., Le Borgne, F., et al.*: Increased soluble Flt-1 correlates with delayed graft function and early loss of peritubular capillaries in the kidney graft. *Transplantation*, 2013, 96(8), 739–744.
- [29] *Ahmad, S., Ahmed, A.*: Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ. Res.*, 2004, 95(9), 884–891.
- [30] *Gullai, N., Stenczer, B., Molvarec, A., et al.*: Evaluation of a rapid and simple placental growth factor test in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens. Res.*, 2013, 36(5), 457–462.
- [31] *Karumanchi, S. A., Epstein, F. H.*: Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int.*, 2007, 71(10), 959–961.
- [32] *Lu, F., Longo, M., Tamayo, E., et al.*: The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2007, 196(4), 396.e1–396.e7.
- [33] *Robinson, C. J., Johnson, D. D., Chang, E. Y., et al.*: Evaluation of placenta growth factor and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 receptor levels in mild and severe preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2006, 195(1), 255–259.
- [34] *Chaiworapongsa, T., Romero, R., Espinoza, J., et al.*: Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2004, 190(6), 1541–1547.
- [35] *Husse, S., Gottschlich, A., Schrey, S., et al.*: Predictive value of the sFlt1/PlGF ratio for the diagnosis of preeclampsia in high-risk patients. *Z. Geburtshilfe Neonatol.*, 2014, 218(1), 34–41.
- [36] *Verlooven, S., Herraiz, I., Lapaire, O., et al.*: The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2012, 206(1), 58.e1–58.e8.
- [37] *Widmer, M., Villar, J., Benigni, A., et al.*: Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors: a systematic review. *Obstet. Gynecol.*, 2007, 109(1), 168–180.
- [38] *Rizos, D., Eleftheriades, M., Karampas, G., et al.*: Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: a longitudinal study. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013, 171(2), 225–230.
- [39] *Aggarwal, P. K., Jain, V., Sahhujia, V., et al.*: Low urinary placental growth factor is a marker of pre-eclampsia. *Kidney Int.*, 2006, 69(3), 621–624.
- [40] *Savvidou, M. D., Akolekar, R., Zaragoza, E., et al.*: First trimester urinary placental growth factor and development of pre-eclampsia. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 2009, 116(5), 643–647.
- [41] *Conde-Agudelo, A., Althabe, F., Belizán, J. M., et al.*: Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1999, 181(4), 1026–1035.
- [42] *Jeyabalan, A., Powers, R. W., Durica, A. R., et al.*: Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am. J. Hypertens.*, 2008, 21(8), 943–947.
- [43] *Thadhani, R., Kisner, T., Hagmann, H., et al.*: Pilot study of extracorporeal removal of soluble fms-like tyrosine kinase 1 in preeclampsia. *Circulation*, 2011, 124(8), 940–950.
- [44] *Maynard, S. E., Karumanchi, S. A.*: Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin. Nephrol.*, 2011, 31(1), 33–46.
- [45] *Nakashima, A., Yamanaka-Tatematsu, M., Fujita, N., et al.*: Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy*, 2013, 9(3), 303–316.
- [46] *Saito, S., Nakashima, A.*: A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J. Reprod. Immunol.*, 2014, 101–102, 80–88.
- [47] *Bortoff, K. D., Qin, C., Runyon, S., et al.*: Decreased maternal plasma apelin concentrations in preeclampsia. *Hypertens. Pregnancy*, 2012, 31(4), 398–404.
- [48] *Inuzuka, H., Nishizawa, H., Inagaki, A., et al.*: Decreased expression of apelin in placentas from severe pre-eclampsia patients. *Hypertens. Pregnancy*, 2013, 32(4), 410–421.
- [49] *Simsek, Y., Celik, O., Yilmaz, E.*: Serum levels of apelin, salusin-alpha and salusin-beta in normal pregnancy and preeclampsia. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, 2012, 25(9), 1705–1708.
- [50] *Stenczer, B., Molvarec, A., Szabó, G., et al.*: Circulating levels of thrombospondin-1 are decreased in HELLP syndrome. *Thromb. Res.*, 2012, 129(4), 470–473.
- [51] *Thissier-Levy, S., Boucoiran, I., Luo, Z. C., et al.*: Endostatin levels and the risk of subsequent preeclampsia. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2013, 170(2), 396–400.
- [52] *Wathén, K. A., Ylikorkala, O., Andersson, S., et al.*: Maternal serum endostatin at gestational weeks 16–20 is elevated in subsequent pre-eclampsia but not in intrauterine growth retardation. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2009, 88(5), 593–598.

(Alasztics Bálint dr.,
Budapest, Baross u. 27., 1082
e-mail: dr.alasztics@gmail.com)