

Orsaken till preeklampsi på väg att klarläggas

Fetalt hemoglobin kan vara nyckeln till prediktion, diagnostik och behandling

STEFAN R HANSSON, professor, överläkare, kvinnokliniken, Malmö
stefan.hansson@med.lu.se
ULRIK DOLBERG ANDERSON, specialistläkare, kvinnokliniken, Lund; båda Skånes universitetssjukhus
MAGNUS CENTLOW, PhD; samtliga avdelningen för obstetrik

och gynekologi, institutionen för kliniska vetenskaper i Lund, Biomedicinskt centrum, Lunds universitet
MAGNUS G OLSSON, PhD
BO ÅKERSTRÖM, professor; båda avdelningen för infektionsmedicin, Biomedicinskt centrum, Lunds universitet

Havandeskapsförgiftning, preeklampsi, drabbar varje år 3–7 procent av alla gravida kvinnor. Globalt uppskattas omkring 8 500 000 blivande mödrar i världen drabbas varje år, varav 5 000 i Sverige. Preeklampsi är en av de ledande dödsorsakerna under graviditeten hos både mödrar och foster. I dag finns inga etablerade undersökningar eller laboratorieprov som på ett tidigt stadium kan identifiera de kvinnor som löper ökad risk för att utveckla preeklampsi.

Sjukdomen definieras som hypertoni och proteinuri som debuterar efter 20:e graviditetsveckan. Symtomen är diffusa, vilket gör den kliniska bilden svårbedömd. I dag finns endast symtomatisk blodtrycksbehandling, och den enda kurativa åtgärden är att avbryta graviditeten genom att förlösa modern. Optimal tidpunkt för förlösning bestäms genom att beakta både barnets och moderns välmående [1].

Preeklampsi orsakar 15 procent av alla prematura födslar och leder dessutom till intrauterin tillväxthämning i ca 25 procent av fallen. Sammantaget bidrar preeklampsi till stort lidande och hög mortalitet för såväl mor som barn. De årliga värdkostnaderna för sjukdomen har globalt uppskattats till 30 miljarder dollar.

Tvästegsmodellen ger generellt vedertagen förklaring

Preeklampsi kallas teoriernas sjukdom, eftersom ett flertal olika hypoteser och teorier har förts fram genom åren. Det faktum att bortförskaffande av moderkakan, placentan, är nödvändigt för att symtomen ska gå i regress, har lett till den i dag förhärskande teorin att placentan är orsak till uppkomsten av preeklampsi [1]. Tvästegsmodellen är den förklaringsmodell som i dag är generellt vedertagen [2, 3].

Steg 1 börjar med en defekt placentabildning kännetecknad av yttlig inväxt av placentans celler, trofoblasterna, i deci-

■ fakta 1. Oxidativ stress

Oxidativ stress är en obalans mellan uppkomst av oxidativa substanser och kroppens antioxidationsförsvar. Oxidativa skador på DNA, proteiner och membran orsakas av alltför hög koncentration av oxidanter. Exempel är DNA-brott, nedbrutna eller tvärbundna proteiner och lipidperoxider. Fria radikaler (reactive oxygen species [ROS] och reactive nitrogen species [RNS]) är de vanligaste oxidanterna.

De medfödda antioxidanterna superoxiddismutas (SOD), hemoxygenas (HO) och katalas är enzymatiska antioxidanter, och glutation, tioredoxin, NADH och NADPH är icke-enzymatiska antioxidanter; samtliga är cellulära. Alfa-1-mikroglobulin (A1M) är både enzymatisk och icke-enzymatisk och finns både intra- och extracellulärt.

duan i livmoderslemhinnan och ofullständig omvandling av spiralartärerna [4]. Detta leder till försämrad genombildning av placentan och till ojämn syrgastransport, vilket i sin tur bidrar till bildning av ischemi/reperfusionsskador och bildning av fria syrgasradikaler.

Höga nivåer av fria syrgasradikaler ger oxidativ stress och kan skada placentans struktur och funktion. Oxidativ stress (Fakta 1) kan definieras som en obalans mellan uppkomsten av oxidativa substanser och det kroppsegna försvarssystemet mot oönskad oxidation. Oxidanterna är ofta fria syrgasradikaler som normalt bildas i små mängder, bl.a. i mitokondriernas andningskedja, men som bildas i högre grad vid ischemi/reperfusion. Dessa oxidanter är starkt reaktiva och kan orsaka strukturella och funktionella skador på cellens DNA, proteiner och cellmembran [5, 6].

Placentans och blodkärlens celler utgör blod-placentarriären, som effektivt skiljer den fetala och maternella cirkulationen. Transport av gaser och näringsämnen över barriären sker normalt mycket välreglerat, men vid barriärskador uppstår ett ospecifikt läckage mellan de båda cirkulationerna. Oxidativ stress och vävnadsskada leder till att en eller flera faktorer frigörs från placentan och läcker över till den maternella cirkulationen.

I steg 2 ger detta läckage av foster- och placentaderiverat material upphov till en maternell endotelskada och systemisk inflammation [5, 7, 8]. Sådana läckande faktorer, som alltså binder samman steg 1 med steg 2, benämns traditionellt som faktor X, syftande på att »X:et« ännu är oidentifierat.

De klassiska kliniska manifestationerna vid preeklampsi,

■ sammanfattat

Gen- och proteinprofileringsstudier har oberoende av varandra visat att fritt fetalt hemoglobin (HbF) bildas och ansamlas i placentan vid preeklampsi.
Redan i första trimestern kan förhöjda nivåer av HbF uppmätas i maternellt blod.
HbF-nivåerna korrelerar senare i graviditeten med blodtrycksnivån hos kvinnor med preeklampsi.
Fritt HbF fungerar som både

prediktiv och diagnostisk markör, och arbete pågår att introducera metoden i kliniken.
Ex vivo-data visar att det kroppsegna hembindande proteinet, alfa-1-mikroglobulin (A1M), kan motverka Hb-inducerade skador på placentan och till och med återställa placentans barriärfunktion.
A1M har stor potential som framtida farmakologisk behandling vid preeklampsi.

■ fakta 2. Hemoglobin

Hemoglobin är uppbyggt av fyra globinkedjor och fyra hemgrupper. Det finns flera olika globinkedjor; de tre vanligaste är α , β och γ . Adult hemoglobin (HbA) består av två α - och två β -kedjor. HbA utgör >95 procent av hemoglobinmängden hos människor äldre än ca 6 månader. Fetalt hemoglobin (HbF) består av två α - och två γ -kedjor och är den huvudsakliga Hb-formen hos foster mellan ungefär gestationsvecka 10 och födseln. HbF utgör <1 procent

av hemoglobinmängden hos vuxna människor. Hemgruppen, till vilken syrgasmolekylen binds, innehåller en tvåvärd järnatom (Fe^{2+}), vars redox-aktivitet är grunden till Hb-molekylens starka oxidativa reaktivitet i fri form, dvs när Hb vid hemolys läcker ut i blodplasman och vävnaderna. Fritt tvåvärt Hb är en stark bindare av den vasodilaterande substansen NO, vilket indirekt leder till en vasokonstringerande effekt av fritt Hb.

hypertoni, ödem och proteinuri [9], bottenar i en endotelskada [7, 10]. Ett dysfunktionellt blodkärlsändotel resulterar i ökad vasokonstriktion, ödem, proteinuri och högt blodtryck. Cirkulerande endotelceller har påvisats som tecken på vasikulär skada [11]. Obalans mellan vasokonstringerande och vasodilaterande faktorer har beskrivits. Endotelderivade faktorer såsom endotelin, angiotensin II och tromboxan har visats vara förhöjda och prostacyclin och kväveoxid (NO) sänkta. Nettoeffekten av dessa förändringar blir ökad vasokonstriktion och hypertension [12-14].

Endotelskadan triggar även en aktivering av koagulations-systemet. Ökad trombocytaktivitet ses vid preeklampsi, vilket i svåra fall kan leda till disseminerande intravasal koagulation (DIC) [15]. Trombos i placentans kärl försämrar perfusionen ytterligare, vilket leder till en negativ sjukdomsspiral. Till detta kan läggas att de läckande foster- och placenta-faktorerna oftast är kroppsförämmande för mammans immunförsvar, varför en inflammation induceras som också bidrar till en generell endotelskada.

Eftersom inte alla gravida kvinnor med dysfunktionell placenta utvecklar preeklampsi, har tvåstegsmodellen modifierats med avseende på steg två [3]. Konstitutionella faktorer hos modern gör henne mer eller mindre benägen att reagera på de utsöndrade placenta-faktorerna. Endotelskada är en gemensam konvergenspunkt för de flesta fallen, varför kvinnor med systemsjukdomar med endotelskada är predisponerade för att utveckla preeklampsi.

Sökandet efter faktor X

Faktor X, länken mellan steg 1 och steg 2 i utvecklingen av preeklampsi, är något av en helig graal inom preeklampsi-forskningen. I likhet med legenden är den, trots intensiv forskning, ännu inte funnen. Modern molekylärbiologi har under de senaste tio åren bidragit till att man med hjälp av gen- och proteinprofileringsstudier har kunnat isolera ett flertal faktorer som i dag studeras. Komponenter från den skadade placentan och fostret har påvisats i den maternella cirkulationen: fritt fetalt DNA [16-18], fragment av syncytiotrofoblasternas basalmembran (STMB) [19] och mikropartiklar [20] är några av de faktorer som studeras.

Ökad expression av fetalt Hb i placenta vid preeklampsi

Vårt eget sökande efter faktor X inleddes med jämförande undersökning av gen- och proteinuttrycket i placenter från patienter med preeklampsi och normalgravida med hjälp av

mikromatris- (microarray-) och proteomikteknik. Mikromatristeknik jämför genuttryck i två populationer, och gener som är uppreglerade (starkare signal) respektive nedreglerade (svagare signal) identifieras i respektive grupp.

För att minimera bakgrundsbruset av gener med oförändrad signalstyrka skapade vi ett subtraktionsbibliotek. Då gener som uttrycks i friska placentor subtraherades bort från gener som uttrycks i preeklampsiplacentor återstod endast de gener som skilde de två grupperna åt. Totalt isolerades och identifierades 750 preeklampsiassocierade gener, vilka användes för tillverkning av analyschip till mikromatris [21]. Vid analys av preeklampsiplacentor med dessa chip kunde vi påvisa en generell ökad expression av gener involverade i inflammation, apoptos och oxidativ stress.

Mer specifikt såg vi ökad expression av fetalt hemoglobin (HbF) (Fakta 2) i form av förhöjda mRNA- och proteinnivåer. För att lokalisera cellerna som bildar HbF i placentan användes in situ-hybridisering och immunhistokemi. Cellerna identifierades som hematopoetiska stamceller lokaliserade till kärllumen (Figur 1).

Fritt hemoglobin orsakar oxidativ stress

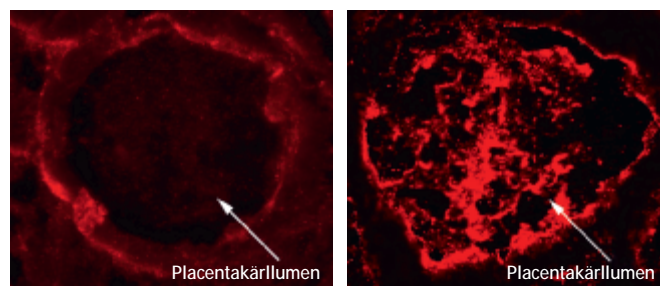
Fritt Hb är hemoglobin som hamnat utanför de röda blodkropparna. Oxi-Hb, dvs Hb med bundet syre, genererar spontant fria syrgasradikaler, tex superoxidanjoner, varvid det bildas aggregerade och oxiderade former av molekylen, nedbrytningsprodukter, fritt järn (Fe^{2+}) och fria hemgrupper. Hemoglobin och dess nedbrytningsprodukter har toxiska egenskaper som orsakar oxidativ stress (Fakta 1), hemolys, vasokonstriktion, njur- och kärlendotelskador [22].

Kroppen har ett flertal skyddsmekanismer, som normalt skyddar mot de skadliga effekterna av fritt Hb. Antioxidanter såsom vitamin C och E skyddar mot oxidativ stress. Viktiga bindarproteiner (sk scavenger-proteiner) är haptoglobin och hemopexin som finns i blodplasma, där de binder fritt Hb och fria hemgrupper, varpå de elimineras från blodet genom cellulärt upptag via specifika receptorer på makrofager och i levern [23, 24].

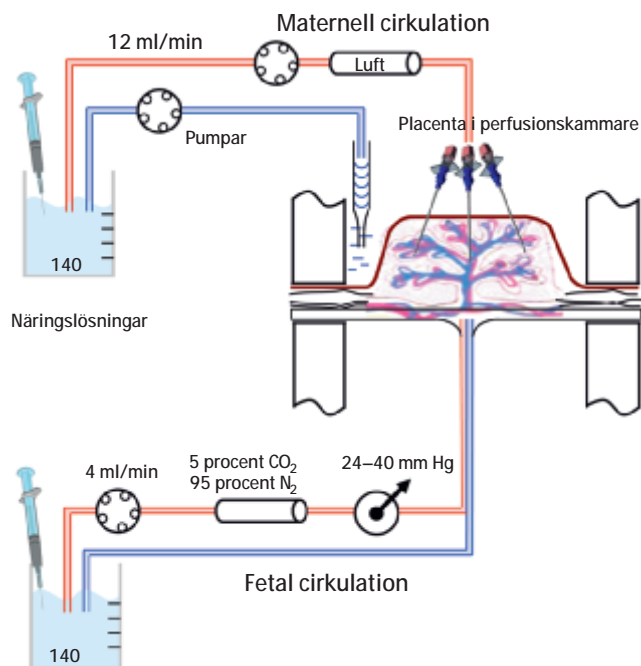
Alfa-1-mikroglobulin (A1M) är ett litet protein som deltar i försvaret mot fritt Hb, som både antioxidant och bindarprotein av fria radikaler och hemgrupper [25-27]. Produktionen av A1M sker i kroppens alla organ, dock huvudsakligen i levern, varifrån det utsöndras via blodet till kroppens extracellulärvätska. Syntesen av A1M stimuleras (uppregleras) av fritt Hb och dess nedbrytningsprodukter hem och fria radikaler [28]. Proteinet förhindrar oxidation och oxidativa skador på celler och matrixmolekyler samt avlägsnar hemgrupper från cellmembran och cytosol [27].

Fritt hemoglobin orsakar placentaskador

Då vi hade funnit förhöjt genuttryck av HbF i preeklampsiplacentor och en massiv förekomst av detta protein i lumen i pla-



Figur 1. Ackumulering av fritt fetalt hemoglobin (HbF) i placenta-kärllumen vid preeklampsi. Modifierad från Centlow et al [21].



Figur 2. Skiss över placenterperfusionsmodellen. Placenta monterar i perfusionskammaren, som håller en jämn temperatur på ca 37 °C. En buffrad näringslösning pumpas runt i den maternella respektive den fetala cirkulationen med reglerade pumphastigheter. Trycket i den fetala cirkulationen registreras kontinuerligt. Näringslösningen i den maternella cirkulationen syresätts med luft. Gasbalansen i den fetala cirkulationen hålls konstant med koldioxid och kvävgas. Modifierad från May et al [30].

centakärlen, ställde vi upp hypotesen att HbF deltar i patogenesen av preeklampsi genom att både orsaka placentaläckaget och fungera som faktor X, dvs HbF läcker över till det maternella blodloppet.

För att utvärdera vilka toxiska effekter fritt HbF har på placentalvävnad vid preeklampsi använde vi oss av placenterperfusionsmodellen, ett väldokumenterat ex vivo-system som används för att studera placentalfunktion med avseende på näringstransport, omhändertagande av gifter och läkemedel [29]. Modellen kan liknas vid en artificiell livmoder, där en funktionell del av placenta, en kotyledon, hålls levande genom att en näringslösning, som ersätter blod, pumpas runt i placentalans blodkärl i två blodlopp, moderns och fostrets (Figur 2). Modellen efterliknar den gravida in vivo-situationen bättre än placentalcellskulturer och djurförsök [31] (Fakta 3).

Fritt HbF tillsattes den fetala cirkulationen. Redan inom 10 minuter uppstod en preeklampsiliknande situation i form av snabb stegring av blodtrycket. Efter ca 1 timme uppstod ett läckage av näringslösning från fostercirkulationen till den maternella cirkulationen, ett tecken på att placentalbarriären tagit skada (Figur 3, grafen). Vävnadsskadorna bekräftades med elektronmikroskopi. De placentor som perfunderats med fritt Hb i fostercirkulationen uppvisade stora skador på extracellulärmatris, och kollagenfilamenten som upprätthåller vävnadsstrukturen försvann nästan helt (Figur 3, till vänster och i mitten). Vidare sågs utbredda cellulära förändringar med skador på membran, kärnor och mitokondrier samt bildning av apoptotiska blåsor och vakuoler. Placentor perfunderade med fritt Hb uppvisade, förutom samma strukturella skador som vid preeklampsi, även motsvarande genprofil.

Sammantaget talar dessa ex vivo-fynd för att fritt Hb spelar en viktig roll i sjukdomsetiologin [30, 33].

A1M motverkar placentskador orsakade av fritt Hb

För att evaluera den potentiella behandlingseffekten av A1M perfunderades placentorna med fritt Hb i den fetala cirkulationen (som tidigare beskrivits) samtidigt som A1M tillsattes den maternella cirkulationen. Syftet var att simulera en potentiell framtida intravenös behandling. Effekterna av A1M var tydliga: Hb-läckaget från den fetala till den maternella cirkulationen upphörde helt (Figur 3, grafen), och de strukturella skadorna kunde inte påvisas efter A1M-behandling (Figur 3, längst ner till höger).

Behandling med A1M ledde även till uppreglering av gener som kodar för de strukturella komponenterna i extracellulärmatris, vilket indikerar att en läkningsprocess initierats av A1M.

Fritt HbF och A1M – prediktiva och diagnostiska biomarkörer

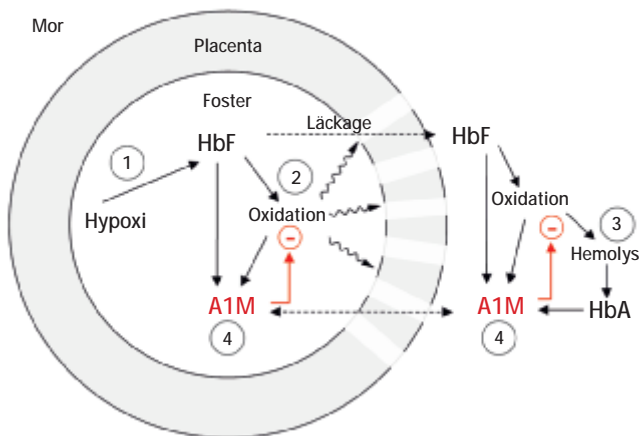
Eftersom fritt HbF läcker över till den maternella cirkulationen och A1M naturligt bildas i kroppen, antog vi att nivåerna av dessa proteiner borde stiga vid preeklampsi. För att få stöd för denna hypotes mätte vi halterna av proteinerna i blodplasma hos kvinnor med preeklampsi och jämförde med nivåerna hos normalgravida. I den första studien analyserades provtagna från 28 patienter med preeklampsi och 27 friska kontroller i samband med förlossning. Resultaten bekräftade hypotesen: plasmakoncentrationerna av både HbF och A1M var förhöjda. Intressant nog uppmättes även förhöjningar av fritt adult Hb (HbA), dvs fritt hemoglobin som kommit från mammas hemolyserade blodkroppar [34]. Nivåerna av både HbF och HbA kunde korreleras till patienternas blodtryck och speglade därmed indirekt sjukdomens svårighetsgrad.

För att utvärdera den prediktiva potentialen av HbF som biomarkör undersöktes nivåerna av proteinet i maternellt blod i tidig graviditet. En kohort bestående av 96 patienter följdes under hela graviditeten, och ett serumprov togs i graviditetsvecka 10–16. Resultaten visade en signifikant skillnad ($P < 0,0001$) mellan kontrollgruppen och de som senare utvecklade preeklampsi. För att ytterligare förbättra prediktionsvärdet kombinerade vi HbF med A1M, för vid sensitiviteten blev 69 procent när nivån av falskt positiva sattes till 5 procent. Optimal sensitivitet, 90 procent, erhöles vid 23 pro-

■ fakta 3. Placenterperfusionsmodellen

Placenterperfusionsmodellen utvecklades av Maurice Panigel på INSERM-institutet, St Antoine-sjukhuset i Paris, i slutet av 1960-talet och optimerades sedan i samarbete med Henning Schneider [29]. Modellen har genom sin enkla utformning (Figur 2) möjliggjort fysiologiska studier som bättre representerar trofoblastfunktionen än vad studier på cellkulturer gör. Modellen har använts för att studera aktiv transport av aminosyror, andra metaboliter, läkemedel och toxiner. Vidare har effekten av oxidativ stress och bildning av

mikropartiklar studerats. Modellen har även använts för att studera effekterna av malarialinficerade blodkroppar på placentalfunktionen [32]. Eftersom modellen är tekniskt avancerad och svårbejästrad, är det i dag få laboratorier som har den uppsatt. I syfte att skapa ett nätverk mellan de grupper som använder modellen arrangerades för första gången ett internationellt möte om placenterperfusion i Lund 2008. I år hålls det fjärde mötet i Paris, staden där det en gång började.



Figur 4. Schematisk bild som visar länken mellan placentopatologi, skador på placentabariären och systemisk maternell patologi. En generellt reducerad placentaperfusion skapar ojämn syretillförsel – hypoxi (1). Mer fetalt hemoglobin (HbF) bildas, som i sin fria form inducerar oxidativ vävnadsskada (2). Skador på placentabariären leder till läckage av HbF till den maternella cirkulationen. Den oxidativa stressen bidrar även till att mammans blodceller hemolyseras (3), varvid fritt adult hemoglobin (HbA) också bidrar till den oxidativa stressen. Den oxidativa miljön, samt närvaro av fritt HbF och HbA, bidrar till bildning av alfa-1-mikroglobulin (A1M) (4). Endogent bildat och/eller exogent tillfört A1M fungerar som antioxidant och bindarprotein som förhindrar fortsatt skada (röd färg). Modifierad från Olsson et al [34].

cent falskt positiva. Areal under kurvan (AUC) för ROC-kurvan (receiver operating characteristics) var 0,89 om de båda markörerna kombinerades [35].

Resultaten i denna studie visade tydligt att nivåerna av HbF är förhöjda redan i första trimestern hos de kvinnor som senare utvecklar preeklampsi och att plasmakoncentrationen av HbF och A1M potentiellt kan användas som framtida screeningmarkörer redan i första trimestern.

Diskussion

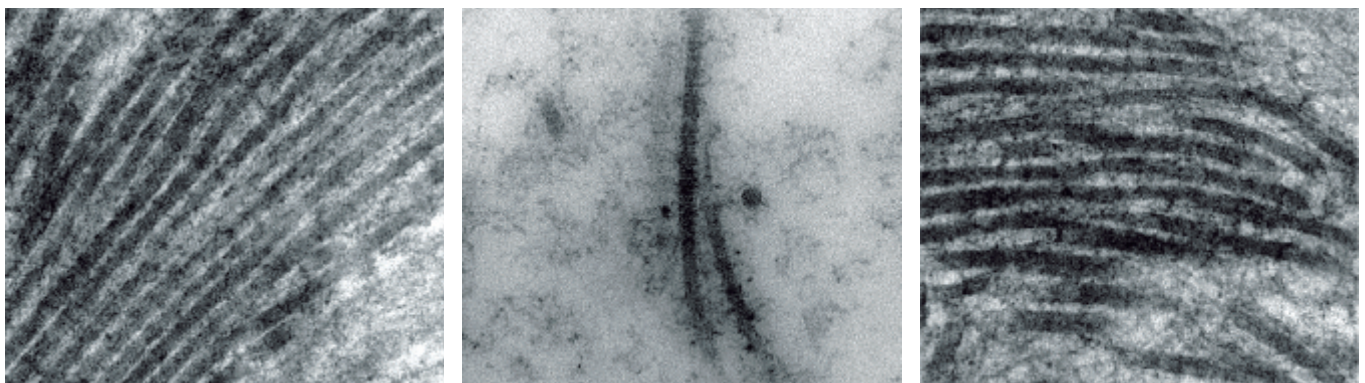
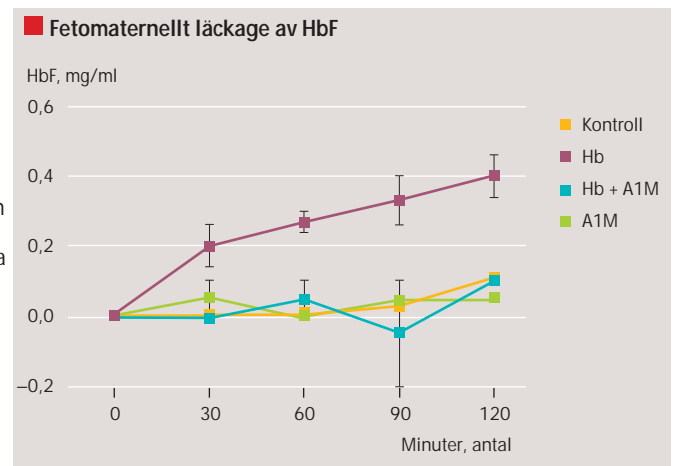
Etiologi. Våra resultat talar således för att fritt HbF kan ha en viktig roll i sjukdomens etiologi genom att orsaka skador på placentabariären. A1M-nivåerna ökade i placenta vid preeklampsi som ett tecken på att placentan uppreglerar sitt försvar mot ökad oxidativ stress [34]. När den endogena produk-

tionen av bindarproteiner och A1M inte räcker till uppstår skador på placentan. Fritt HbF läcker över placentabariären till den maternella cirkulationen och bidrar där till systemisk oxidativ stress, hemolys av maternellt blod, inflammation, endotelskada och vasokonstriktion som ger generell organpåverkan (Figur 4).

Andra biomarkörer. Kännetecknande för en bra sjukdomsbiomarkör är att den a) är involverad i sjukdomsmekanismerna, b) är mätbar före sjukdomsutbrottet, c) är korrelerad till sjukdomens allvarlighetsgrad och d) inte är mätbar eller endast uppvisar mycket låga nivåer vid ett normaltillstånd.

Ett flertal biomarkörer för preeklampsi har tidigare utvärderats. Två angiogenesrelaterade faktorer är speciellt väl studerade: lösligt fms-liknande tyrosinkinase (sFlt-1), som är en

Figur 3. Placentära effekter av fetalt hemoglobin (HbF). Grafen (till höger) illustrerar läckaget av HbF från fostercirkulationen till den maternella cirkulationen vid perfusion med fritt Hb i den fetala cirkulationen (vinröd kurva). Vid samtidig tillsats av alfa-1-mikroglobulin (A1M) till den maternella cirkulationen upphör läckaget (blå kurva). Kontrollerna perfunderades med buffrad näringslösning (gul kurva) eller med enbart A1M i den maternella cirkulationen (grön kurva). Nedan, vänster: Elektronmikroskopi visar intakta kollagenfibrer i placentaavvärd efter perfusion med buffrad näringslösning (n=3). Nedan, mitten: Efter tillsats av fritt Hb till den fetala cirkulationen förstörs majoriteten av kollagenfibrerna (n=6). Nedan, höger: Vid tillsats av A1M till den maternella cirkulationen återställs den ursprungliga ultramorfologin (n=4). Modifierad från May et al [30].



löslig VEGF-receptor (vaskulär endotel-tillväxtfaktor) och lösligt endoglin (sEng), en koreceptor för TGF-beta (tumörnekrosfaktor). Båda är förhöjda i maternell plasma vid preeklampsi [36-39]. Förhöjda nivåer av sFlt-1 har påvisats innan de kliniska symtomen uppträder. Nivåerna korrelerar med tiden för debut av de kliniska manifestationerna och delvis med sjukdomens svårighetsgrad. Tidigt debuterande (early onset) preeklampsi är oftast allvarligare och uppvisar högre nivåer av sFlt-1 [36, 37, 40, 41].

Vidare har man i djurexperiment kunnat inducera proteinuri och hypertension och en svårare form av preeklampsi, det sk HELLP-syndromet (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count), genom att infundera höga nivåer av sFlt och endoglin [42].

Dopplerultraljud. Som en konsekvens av dålig placentation och försämrad kärlfunktion i placentan är blodflödet i den uteroplacentära cirkulationen reducerad och ojämn. Kliniskt kan flödesmotståndet i placentan mätas med hjälp av dopplerultraljud [43]. Genom att mäta flödet i arteria uterina kan ett index som speglar kärlmotståndet beräknas. Vid ökat motstånd uppstår en sk notch (hack) på den registrerade flödeskurvan. Kvinnor som uppvisar ökat kärlmotstånd i båda uterusarterierna (bilateral notch) löper ökad risk att utveckla preeklampsi senare under graviditeten [44]. Bäst prediktivt värde för preeklampsi med dopplerultraljud erhålls om mätningarna görs i andra trimestern [45].

Dopplerultraljud har använts i kombination med ett flertal beskrivna markörer, framför allt kombinationen med placental growth factor (PLGF), sFlt och sEng, vilket givit en hög prediktionsnivå för tidigt debuterad preeklampsi [46, 47]. Trots detta är prediktionsvärdet för dessa markörer, i kombination med dopplerultraljud, lägre än för kombinationen av HbF och A1M utan dopplerultraljud.

Främsta nackdelen med dopplerultraljud är att det är en avancerad och dyr metod, som inte lämpar sig för generell screening, speciellt inte i u-länder där man saknar tillgång till avancerad teknologi. Vidare kan man inte med dopplerultraljud särskilja preeklampsi från intrauterin tillväxthämning utan preeklampsi. Samma nackdelar gäller för sFlt-1, där höga nivåer har påvisats vid intrauterin tillväxthämning utan preeklampsi [48].

Behandling. Oxidativ stress har föreslagits som orsaksmechanism till preeklampsi, och profylaktisk behandling med anti-oxidanterna vitamin C och E har studerats. Tyvärr har dessa studier inte kunnat påvisa någon skyddande effekt [49]. A1M har också antioxidativa egenskaper, men vid en jämförelse med vitamin C och E har A1M ytterligare egenskaper, t ex binder det hemgrupper, har högre molär kapacitet och effektiva clearance-mekanismer. Våra resultat visar förhöjd syntes av A1M i placentavävnad och ökad serumkoncentration vid preeklampsi. Detta talar för att A1M deltar i det naturliga försvaret mot den oxidativa stressen och den ökade nivån av fritt Hb. Vår behandlingshypotes, som bygger på att komplettera kroppens försvar med exogent tillfört A1M, stöds av resultaten från ex vivo-placentaperfusionsförsöken.

Framtida forskning. Fortsatta studier inriktas nu på att studera behandlingseffekten av A1M i olika djurmodeller. Intressant nog uppvisar inga djur spontant preeklampsi, vilket komplicerar utvärderingen av A1M som potentiell farmakologisk behandling. I får och möss kan emellertid preeklampsi induceras, varför dessa djurmodeller kommer att användas för att studera behandlingseffekterna av A1M.



■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Stefan R Hansson och Bo Åkerström har sökt patent för diagnostik och behandling av preeklampsi. Stefan R Hansson, Magnus G Olsson, Magnus Centlow och Bo Åkerström har grundat företagen Preelmina Diagnostics AB och AIM Pharma AB.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

3. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009;30 Suppl A:S32-7.
8. Redman CW, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response – a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A:S21-7.
17. Holzgreve W, Zhong XY, Burk MR, Hahn S. Enrichment of fetal cells and free fetal DNA from maternal blood: An insight into the Basel experience. *Early Pregnancy*. 2001;5(1):43-4.
20. Redman CW, Sargent IL. Circulating microparticles in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Placenta*. 2008;29 Suppl A:S73-7.
21. Centlow M, Carninci P, Nemeth K, Mezey E, Brownstein M, Hansson SR. Placental expression profiling in preeclampsia: local overproduction of hemoglobin may drive pathological changes. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1834-43.
22. Buehler PW, D'Agnillo F. Toxicological consequences of extracellular hemoglobin: biochemical and physiological perspectives. *Antioxid Redox Signal*. 2010;12(2):275-91.
26. Åkerström B, Lögdeberg L. In: Åkerström B, Borregaard N, Flower DR, Salier JS, editors. *Lipocalins*. Georgetown, TX: Landes Bioscience; 2006. p. 110-20.
27. Olsson MG, Olofsson T, Tapper H, Åkerström B. The lipocalin alpha1-microglobulin protects erythroid K562 cells against oxidative damage induced by heme and reactive oxygen species. *Free Radic Res*. 2008;42(8):725-36.
28. Olsson MG, Allhorn M, Olofsson T, Åkerström B. Up-regulation of alpha1-microglobulin by hemoglobin and reactive oxygen species in hepatoma and blood cell lines. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(6):842-51.
29. Schneider H, Huch A. Dual in vitro perfusion of an isolated lobe of human placenta: method and instrumentation. *Contrib Gynecol Obstet*. 1985;13:40-7.
30. May K, Rosenlöf L, Olsson MG, Centlow M, Mörgelin M, Larsson I, et al. Perfusion of human placenta with hemoglobin introduces preeclampsia-like injuries that are prevented by alpha(1)-microglobulin. *Placenta*. 2011;32(4):323-32.
32. May K, Grube M, Malhotra I, Long CA, Singh S, Mandaliya K, et al. Antibody-dependent transplacental transfer of malaria blood-stage antigen using a human ex vivo placental perfusion model. *PLoS One*. 2009;4(11):e7986.
33. Centlow M, Junus K, Nyström H, May K, Larsson I, Olsson MG, et al. Perfusion of the human placenta with red blood cells and xanthine oxidase mimics preeclampsia in-vitro. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2009;213(3):89-95.
34. Olsson MG, Centlow M, Rutardóttir S, Stenfors I, Larsson J, Hosseini-Maaf B, et al. Increased levels of cell-free hemoglobin, oxidation markers, and the antioxidative heme scavenger alpha(1)-microglobulin in preeclampsia. *Free Radic Biol Med*. 2010;48(2):284-91.
35. Anderson UD, Olsson MG, Rutardóttir S, Centlow M, Kristensen KH, Isberg PE, et al. Fetal hemoglobin and alpha-1-microglobulin as first trimester markers for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):520.e1-5.
37. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al; CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355(10):992-1005.
41. Wikström AK, Larsson A, Eriksson UJ, Nash P, Nordén-Lindeberg S, Olovsson M. Placental growth factor and soluble FMS-like tyrosine kinase-1 in early-onset and late-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2007;109(6):1368-74.
43. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2002;12(2):78-88.
45. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BW, van der Post JA, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis. *CMAJ*. 2008;178(6):701-11.
49. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1282-91.