



Speelt het geslacht een beschermende rol bij aorta-aandoeningen?

| Jean-Paul VANKEERBERGHEN, wetenschappelijk journalist

Deze vraag wordt gesteld door een Gentse vorser. Zij bestudeert het verband tussen seksuele hormonen, zwangerschap en cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met een Marfan-syndroom, een genetische aandoening van het bindweefsel.

Meer en meer biomedisch onderzoek heeft interesse voor de verschillen tussen man en vrouw bij diverse ziekte-toestanden. Op dit vlak is er inderdaad een achterstand in te halen, want lange tijd heeft de geneeskunde de effecten van de diverse aandoeningen als identiek beschouwd voor iedereen, onafhankelijk van specifieke eigenschappen, waaronder het geslacht. Vaak waren de type-patiënten mannen, met als gevolg dat vrouwen soms minder goed werden behandeld dan mannen. Er zijn hierover diverse voorbeelden bekend in het domein van de cardiovasculaire aandoeningen.

Een vorser van de Universiteit Gent (UGent), Marjolijn Renard, wenst nu een eigen bijdrage te leveren aan deze nieuwe oriëntatie van het biomedisch onderzoek, via studie van een heel bijzonder domein dat aan de oorsprong kan liggen van ernstige complicaties: een vrij zeldzame genetische aandoening, het syndroom van Marfan (zie kader op volgende blz.). Zij stelt de volgende vraag: heeft het geslacht een al dan niet beschermende invloed bij cardiovasculaire

aandoeningen gebonden aan dit syndroom?

Aorta-aneurysmata en aorta-dissecties

De morbiditeit en mortaliteit gebonden aan het syndroom van Marfan betreffen vooral de aantasting van arteriële vaten: het aorta-aneurysma (plaatselijke dilata-tie met risico van ruptuur en overlijden), aorta-dissectie (scheuren van de wand), verzakking van de mitralisklep (controleert de bloedflux tussen linkervoorkamer en linkerventrikel), cardiomyopathie (hartspieraandoeningen) en aritmie (hartritmestoornissen).

Geslachtsgebonden verschillen zijn al langer bekend bij personen met een Marfan-syndroom. Zo werd bij mannen jonger dan 30 jaar aangetoond dat ze een hoger risico hebben van aorta-aandoeningen dan vrouwen. Er werd ook aangetoond dat zwangerschap een risicofactor is voor aortadissectie, vooral bij vrouwen bij wie het syndroom van Marfan nog niet was gediagnosticeerd en die dus geen adequate opvolging hadden gekregen. Anderzijds werden er meer gevallen van aortadilatatie tijdens de zwangerschap

MARFAN: EEN BINDWEEFSELZIEKTE

Het syndroom van Marfan is een genetische aandoening van het bindweefsel. Het werd voor de eerste maal beschreven in 1896 door een Franse pediater, Antoine Marfan. Deze erfelijke aandoening is vrij zeldzaam: zij treft een persoon op vijfduizend.

De overdracht is autosomaal-dominant: als een van beide ouders drager is van het defecte gen, is de kans dat het kind dat zal geboren worden eveneens ziek is 1 op 2; indien beide ouders drager zijn, stijgt de kans tot 3 op 4. De ziekte treft zowel mannen als vrouwen. Een derde van de gevallen is echter te wijten aan spontane, niet erfelijke mutaties.

De mutatie treft een gen dat voor fibrilline-1 codeert, een molecule die een van de componenten is van bindweefsel. Het is een van de belangrijkste elementen voor de elasticiteit van de bloedvaten. Het syndroom van Marfan is een

aandoening die meerdere orgaansystemen treft. De voornaamste aantastingen betreffen het cardiovasculaire systeem, het skelet, de ogen, de longen en de huid.

Complicaties kunnen de aorta treffen (aneurysmata evoluerend tot een dissectie) naast de hartspier of de kleppen. Het syndroom van Marfan tast de intermediaire laag (media) van de arteriële wand aan. Van nature resistent, verzwakt deze als gevolg van een defect van de elastische vezels. De media bestaat uit elastisch bindweefsel en collageen.

Er bestaat momenteel geen mogelijkheid om de onderliggende oorzaak van het syndroom van Marfan te genezen. Men beschikt echter over behandelingen en specifieke opvangmethoden voor de uitingen van de ziekte, om de symptomen te beperken en te voorkomen en om de levenskwaliteit te verbeteren.

→ Het onderliggende mechanisme van geslachtsgebonden verschillen bij patiënten met een Marfansyndroom is nog steeds onduidelijk.

genoteerd, en een studie suggereert dat de zwangerschap op lange termijn het risico verhoogt van aorta-complicaties bij vrouwen met een syndroom van Marfan.

“Ondanks die vele klinische observaties, zijn de mechanismen aan de basis van deze geslachtsgebonden verschillen nog grotendeels onbekend, constateert Marjolijn Renard. Men is nog niet in staat te bepalen of vrouwen met een Marfansyndroom van beschermende factoren genieten en of mannen belastende factoren vertonen. Studies op diermodellen in dit domein zijn veelbelovend en efficiënt in deze context. Ik denk dat geslacht-specifieke gegevens bij muizen belangrijke verduidelijking kunnen brengen over het mechanisme van deze ziekte, en dit zou dan kunnen leiden tot nieuwe therapeutische opties voor alle patiënten, zowel mannen als vrouwen. Analooq wens ik het gebrek aan kennis aan te vullen over de impact van de zwangerschap op patiënten met een Marfansyndroom.”

Marjolijn Renard werkt in het Centrum voor Medische Genetica van de UGent, onder leiding van Prof. Julie De Backer, cardioloog en specialist in de genetica. Dit centrum beschikt over een van de beste expertises in België voor de diagnose en behandeling van patiënten met een erfelijke bindweefselaandoening. Het tracht onder meer gepersonaliseerde therapieën te ontwikkelen die rekening houden met de bijzondere eigenschappen van elke patiënt. In haar onderzoeksactiviteiten heeft het centrum meerdere modellen ontwikkeld van genetisch gewijzigde muizen en een protocol voor cardiovasculaire beeldvorming door ultrageluid voor de studie van meerdere fenotypes van deze muizen.

Hormonale hypothese

Een van de hypothesen van Marjolijn Renard is dat het verschil tussen mannen en vrouwen in het kader van het Marfansyndroom te wijten is aan hormonale factoren. Een eerste studie die ze heeft uitgevoerd toont inderdaad dat bij muizen, zoals bij de mens, mannelijke Marfanmuizen vaker aorta-aandoeningen vertonen dan wijfjesmuizen. Ze heeft bovendien in vitro aangetoond dat het vrouwelijke hormoon 17β -oestradiol de gladde spiercellen van de aorta aanzet tot productie van fibrilline-1, dat een belangrijke rol speelt voor de elasticiteit van de bloedvaten.

Dit voordeel wordt echter slechts waargenomen voor nullipare muizen. Muizen die meerdere zwangerschappen hebben gehad en mannelijke muizen vertonen een vrij vergelijkbare aortadiameter en fragmentatie van de elastische lamellen van de aorta. Ondanks het hoge 17β -oestradiol-peil tijdens de zwangerschap, moeten andere veranderingen gebonden aan de zwangerschap dus de ernst van de aorta-aandoening mede bepalen.

De studie van Marjolijn Renard draagt dus een eerste steen bij tot de hypothese van een beschermend effect van oestrogenen bij vrouwen met een Marfansyndroom. “Indien dit later bevestigd wordt, zegt ze, zou dit de deur kunnen openen voor therapeutische aanpak via toename van de synthese van fibrilline-1 als mogelijke behandeling voor aorta-aneurysmata. Verder onderzoek is dus gewettigd.”

Deze eerste studie werpt echter andere vragen op die Marjolijn Renard wenst te onderzoeken in een nieuwe studie, waarvan de financiering deels verzorgd wordt door het Fonds voor Hartchirurgie.

Deze nieuwe studie gaat twee kanten uit. Enerzijds wordt getracht beter de rol van seksuele hormonen te begrijpen bij de aortaziekte gebonden aan het Marfansyndroom. De ploeg van Marjolijn Renard onderzoekt onder meer de rol van endogene seksuele hormonen bij mannetjes- en wijfjes-Marfanmuizen.

Hoezo? Door verhindering van de productie van deze hormonen via ovariëctomie (wegnemen van de ovaria) bij wijfjes en via orchidectomie (wegnemen van de testikels) bij mannetjes. Zo kan men evalueren in welke mate de inhibitie van de productie oestrogenen bij wijfjes het risico van aortaziekte verhoogt, met dus a contrario bevestiging van de beschermende rol van deze hormonen, en of, omgekeerd, het onderbreken van de productie van androgenen bij mannetjes het risico van aortaziekte vermindert.

In een tweede tijd zal de ploeg het effect trachten te evalueren van een exogene hormoontherapie na de ingreep op deze muizen die hun endogene hormonen niet langer bezitten. Onderhuids zullen bij deze muizen hormooncapsules worden geïmplantéerd gedurende vijf à zes weken, waarna het effect op de aorta zal worden geëvalueerd.

→ Wij wensen het mechanisme van de ziekte te ontrafelen en de invloed van hormonen en hemodynamica op dit mechanisme te bepalen.

Tenslotte zal de ploeg van Marjolijn Renard het aortaweefsel wegnemen en een reeks genen en moleculen onderzoeken waarvan men weet of vermoedt dat ze een belangrijke rol spelen in de aortaziekte en dat ze door seksuele hormonen worden beïnvloed.

Het andere luik van dit onderzoeksproject zal trachten het mechanisme te identificeren dat aan de basis ligt van het negatieve effect van de zwangerschap op de aorta van wijfjes-Marfan-muizen. “Meerdere factoren hebben een impact op de aorta tijdens de zwangerschap, legt Marjolijn Renard uit. Naast de hormonale veranderingen inherent aan de zwangerschap, treden ook hemodynamische wijzigingen en veranderingen van

de fysieke eigenschappen van de bloedsomloop op. Bijvoorbeeld, een toename van het hartdebiet nodig voor een adequate placentaire perfusie. Of nog een toegenomen weerstand aan het uiteinde van de arteriële boom in de laatste stadia van de zwangerschap, als gevolg van de compressie van de abdominale aorta en de iliacale arteriën door de uterus. Het is mogelijk dat deze hemodynamische effecten het beschermend effect tenietdoen gebonden aan de vrouwelijke seksuele hormonen en zich uiten door een toename van de vorming van aneurysmata. Wij wensen de mechanismen te ontrafelen van de ziekte en de invloed bepalen van diverse factoren, zoals de hormonen en de hemodynamica, op deze mechanismen.” ■

PORTRET

Foto, van links tot rechts:
Dr. Laurence Campens, Dr.
Marjolijn Renard,
Prof. Julie De Backer,
Dr. Patrick Sips, Felke Steijns,
Dr. Laura Muiño-Mosquera.
Afwezige leden van de ploeg:
Liesbeth Wildero-Van Wouwe en
Anthony Demolder.



Een Gents parcours

Geboren in 1984 te Gent, heeft Marjolijn Renard bijna haar volledige studentenparcours en professioneel parcours gedaan in haar geboortestad. Na secundaire studies in de wetenschappen en moderne talen, behaalde ze met succes in 2006 een master in biotechnologie aan de Universiteit Gent. Vervolgens, in 2013, een doctoraat in de medische wetenschappen die toen al aan aneurysmata gewijd was. De titel van haar thesis was: “Studie over de moleculaire pathogenese van het thoracale aorta-aneurysma.”

Vervolgens ging ze de grote plas over en deed ze in Amerika meer dan een jaar lang postdoctoraal onderzoek in Portland (Oregon, Verenigde Staten), in het laboratorium van Prof. L. Sakai, in het Shriners Hospitals for Children. Daar begon ze het syndroom van Marfan te bestuderen.

Ze keerde vervolgens huiswaarts in 2013, naar het Centrum voor Medische Genetica van de UGent, waar ze haar onderzoekswerk verderzette over aneurysmata en dissectie van de thoracale aorta

gebonden aan het syndroom van Marfan, in het laboratorium voor onderzoek over erfelijke bindweefselaandoeningen. Onder leiding van Prof. Julie De Backer, is Marjolijn Renard verheugd te mogen werken in een ploeg en een onderzoekscentrum met samenwerking tussen klinische genetici en wetenschappers actief in het fundamenteel onderzoek, een activiteit verrijkt via een nauwe samenwerking met hospitaalploegen voor pediatrie cardiologie, cardiale chirurgie en vasculaire thoraxchirurgie van de UZ Gent. ■