

STAND VAN ZAKEN

Nieuwe inzichten in pathogenese van pre-eclampsie

DE ROL VAN ANGIOGENESEREMMENDE FACTOREN

Koen Verdonk, Willy Visser, Eric A.P. Steegers, Mariëtte H.W. Kappers, A.H. Jan Danser en Anton H. van den Meiracker

- De pathogenese van pre-eclampsie kent 2 fasen. De eerste fase wordt gekenmerkt door insufficiënte placentatie, de tweede fase door een verhoogde afgifte uit de placenta van 2 angiogeneseremmende factoren, namelijk vrij circulerende vormen van fms-achtig tyrosinekinase 1 (sFlt-1) en van endogline (sEng).
- In de maternale circulatie remmen sFlt-1 en sEng de effecten van de vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF) en transformerende groeifactor β (TGF β). Dit resulteert in endotheelcelactivatie en inflammatie en leidt uiteindelijk tot het klinisch beeld van pre-eclampsie.
- De stijging van de plasmaconcentraties van sFlt-1 en sEng gaat 6-8 weken vooraf aan het optreden van pre-eclampsie.
- Onderzocht wordt of de stijging in plasmaconcentraties van sFlt-1 en sEng in combinatie met een dalende concentratie placentaire groeifactor een bruikbare voorspeller voor pre-eclampsie vormen.

Pre-eclampsie, gekenmerkt door hypertensie en proteïnurie, is de belangrijkste oorzaak van maternale morbiditeit en sterfte tijdens de zwangerschap in de westerse wereld.¹ Er begint tegenwoordig meer inzicht te komen in het ontstaan van pre-eclampsie. Bij het ontstaan speelt een verhoogde placentaire productie van 2 angiogeneseremmende factoren een belangrijke rol, zo heeft recent onderzoek laten zien. Deze factoren zijn de oplosbare vormen van de receptor voor vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF) en van endogline ('soluble endoglin', sEng). Algemeen wordt aangenomen dat insufficiënte placentatie leidt tot verhoogde productie van deze factoren, die de angiogenese remmen.¹⁻⁴

In dit artikel gaan wij in op insufficiënte placentatie en de pathofysiologische rol van de angiogeneseremmende factoren. Ook bespreken wij de rol van auto-antistoffen tegen de angiotensine II-type 1-receptor bij het ontstaan van pre-eclampsie. Tevens wordt een verband gelegd met het optreden van een pre-eclampsie-achtig syndroom bij patiënten die behandeling ondergaan met angiogeneseremmers wegens kanker.

INSUFFICIËNTE PLACENTATIE

Gestoorde placentatie wordt gezien als een belangrijke factor bij het ontstaan van pre-eclampsie. Normaal wordt de placentatie gereguleerd door een samenspel van een groot aantal groeifactoren en cytokines met bijbehorende receptoren.⁴ Voor een adequate bloedtoevoer naar de placenta is remodelering van de uteriene spiraalarteriën essentieel.⁵ De remodelering vindt plaats door migratie en differentiatie van foetale cytotrofoblastcellen in de

Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.
Sector vasculaire geneeskunde en farmacologie,
afd. Inwendige geneeskunde: drs. K. Verdonk,
arts-onderzoeker; drs. M.H.W. Kappers en
dr. A.H. van den Meiracker,
internisten-vasculair geneeskundigen;
prof.dr. A.H.J. Danser, farmacoloog.
Afd. Verloskunde en Vrouwenziekten:
dr. W. Visser, internist-vasculair geneeskundige,
prof.dr. E.A.P. Steegers, gynaecoloog.
Contactpersoon: dr. A.H. van den Meiracker
(a.vandenmeiracker@erasmusmc.nl).

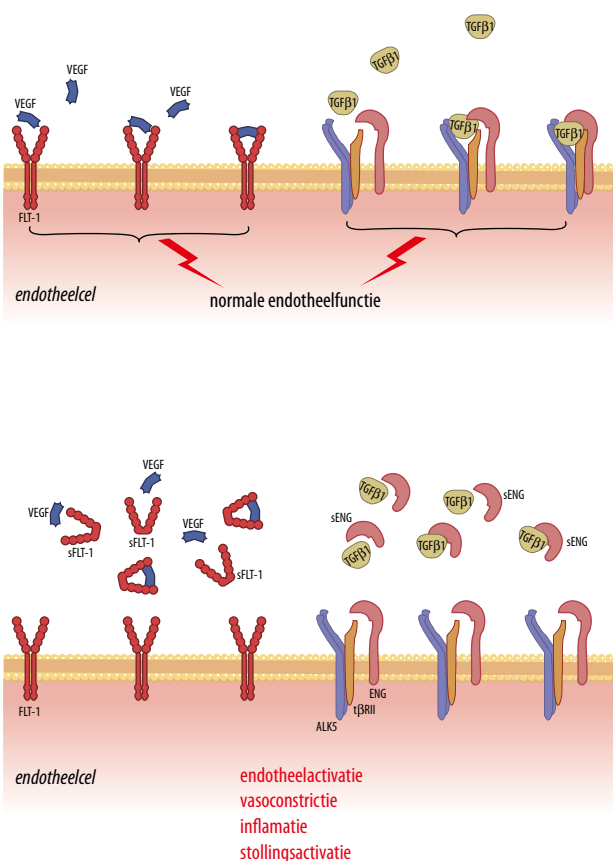
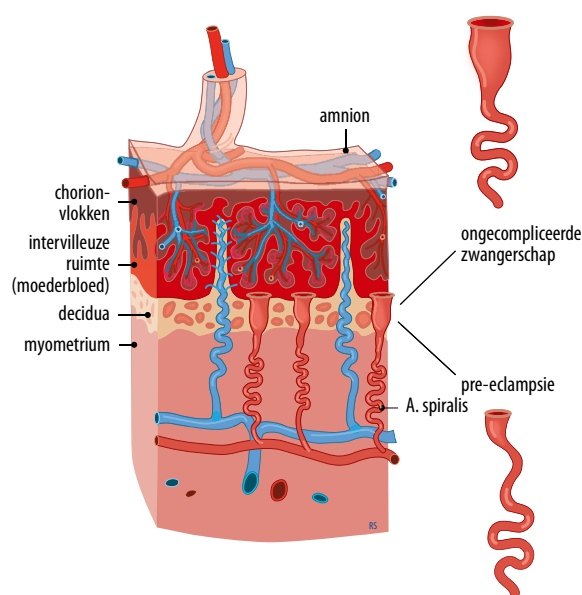
spiraalarteriën, die daardoor veranderen van relatief nauwe weerstandsvaten in wijde capaciteitsvaten (figuur 1). Tijdens deze invasie verandert de cytotrofoblastcel fenotypisch van een epitheelcel in een endotheelcel.

Het mechanisme achter deze migratie en differentiatie is nog niet volledig opgehelderd. Wel staat vast dat placentaire zuurstofspanning en deciduale 'natural killer'(NK)-cellen bij de placentatie zijn betrokken.⁶

Bij pre-eclampsie zijn de invasie en differentiatie van cytotrofoblastcellen in de spiraalarteriën gestoord. Hierdoor schiet de gewenste adaptatie van de spiraalarteriën tekort.⁶ Dit leidt via opeenvolgende episodes van ischemie en reperfusieschade tot oxidatieve stress en endoplasmatisch-reticulumstress in de placenta.⁷ Hierdoor en door de hypoxie zelf nemen de expressie en productie van ontstekingsfactoren en angiogeneseremmende fac-

toren in de placenta sterk toe. Het vrijkomen van deze factoren in de maternale circulatie veroorzaakt gegeneraliseerde endotheelcelactivatie, die leidt tot vasoconstrictie, inflammatie en stollingsactivatie, wat bijdraagt aan het klinisch beeld van pre-eclampsie.

Insufficiënte placentatie wordt veroorzaakt door genetische, immunologische, vasculaire en omgevingsfactoren.⁴ Vasculaire factoren verklaren waarom pre-eclampsie vaker voorkomt bij zwangerschap op oudere leeftijd en bij zwangeren met onderliggende microvasculaire problematiek, zoals diabetes mellitus, chronische hypertensie en systemische lupus erythematoses (SLE). Hierbij moet worden aangetekend dat insufficiënte placentatie niet altijd leidt tot pre-eclampsie, maar bijvoorbeeld ook gepaard kan gaan met alleen intra-uteriene groeivertraging of zelfs een normaal verlopende zwangerschap.



FIGUUR 1 De rol van vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF) en transformerende groeifactor β (TGF β) bij ongecompliceerde zwangerschap (boven) en pre-eclampsie (onder). In de ongecompliceerde zwangerschap veranderen spiraalarteriën van relatief nauwe weerstandsvaten in wijde capaciteitsvaten. Bij dit proces zijn foetale cytotrofoblastcellen betrokken, die veranderen in endotheelcellen. VEGF en TGF β zijn noodzakelijk voor de endotheelfunctie. Bij pre-

eclampsie is de verwijding van de spiraalarteriën gestoord. Er is een sterk verhoogde placentaire afgifte van 2 angiogeneseremmende factoren, namelijk vrij circulerende vormen van de VEGF-receptor ('soluble fms-like tyrosine kinase 1' (sFlt-1)) en van endogline (Eng). Deze factoren vangen VEGF en TGF β weg, wat leidt tot endotheelcelactivatie en inflammatie (Flt-1 = fms-achtig tyrosine-kinase 1; Alk5 = 'activin receptor-like'-kinase-5; T β RII = TGF β -receptor II).

ANGIOGENESEREMMENDE FACTOREN EN AUTO-ANTISTOFFEN

Zoals gezegd blijken 2 angiogeneseremmende factoren een belangrijke rol te spelen in de pathofysiologie van pre-eclampsie, namelijk sEng en een vrij circulerende vorm van een VEGF-receptor. Type 1-VEGF-receptor is een synoniem voor 'fms-like tyrosine kinase 1' (Flt-1), een membraangebonden receptor op onder andere de endotheelcel. Voor de vrij circulerende ('soluble') vorm hiervan gebruiken we de afkorting 'sFlt-1'. Flt-1 is een receptor die wordt gestimuleerd door VEGF en door de placentaire groeifactor (PLGF). Deze 2 groeifactoren worden, evenals sFlt-1, gesynthetiseerd door de placenta en zijn essentieel voor trofoblastfunctie en -overleving.

SFLT-1 VANGT GROEIFACTOREN WEG

De angiogeneseremmende factoren zijn ontdekt door genexpressieonderzoek van placenta's van zwangeren met en zonder pre-eclampsie. Uit dit onderzoek bleek dat de placentaire expressie van sFlt-1 en sEng bij pre-eclampsie sterk verhoogd is.^{8,9} Alternatieve 'splicing' (zie uitlegkader) van het DNA dat codeert voor Flt-1 leidt tot de vorming van de oplosbare vorm sFlt-1. Bij de oplosbare vorm ontbreken het transmembrane en intracellulaire domein van de receptor (zie figuur 1). Eenmaal in de maternale circulatie remt sFlt-1 de angiogenese door binding aan VEGF en PLGF (zie figuur 1).

Dat sFlt-1 een rol speelt bij het ontstaan van pre-eclampsie is aangetoond in gentransfectie-experimenten.⁸ Introductie van het gen voor sFlt-1 in zwangere ratten veroorzaakte hypertensie, proteïnurie en glomerulaire endotheliose, een nierafwijking die kenmerkend is voor pre-eclampsie.^{8,10} Toediening van VEGF kon dit beeld voorkomen, wat erop wijst dat de afwijkingen veroorzaakt werden door antagonisme van de effecten van VEGF.¹¹

In ongecompliceerde zwangerschappen is de plasmaconcentratie van sFlt-1 gedurende de eerste 7 maanden van de zwangerschap relatief constant, om de laatste 2 maanden van de zwangerschap te stijgen. Deze stijging is veel sterker bij zwangeren met pre-eclampsie.¹²

Angiogenese is onontbeerlijk voor tumorgroei. Daarom worden angiogeneseremmers, in de vorm van monoklonale antistoffen tegen VEGF of VEGF-receptorblokkers, tegenwoordig toegepast bij diverse vormen van kanker.¹³ Al snel na de introductie bleek onverwachts dat deze middelen bij een deel van de patiënten hypertensie, proteïnurie en de voor pre-eclampsie kenmerkende glomerulaire endotheliose veroorzaakten.¹⁴ Deze bevinding ondersteunt indirect de rol van angiogeneseremmende factoren bij het ontstaan van pre-eclampsie.

'Splicing' Bij dit proces worden introns uit pre-mRNA geknipt. Introns zijn stukjes DNA en pre-mRNA die niet worden gebruikt voor transcriptie. De stukken die wél worden gebruikt heten exons.

Alternatieve splicing Bij alternatieve splicing worden ook een of meer exons uit het pre-mRNA geknipt. Door variatie in de exons die worden weggeknipt kan één gen uiteindelijk verschillende ('alternatieve') eiwitten opleveren, bijvoorbeeld een membraangebonden vorm en een vrij circulerende vorm.

ENDOGLINE

Endogline is een membraangebonden coreceptor voor transformerende groeifactor β_1 en β_3 , (TGF- β_1 en - β_3), met hoge expressie op syncytiotrofoblasten en endotheelcellen.¹⁵ Endogline moduleert de functie van TGF- β en speelt een rol bij de angiogenese en regulatie van de vaattonus door activering van het stikstofmonoxidesynthase. De oplosbare vorm, sEng, is een proteolytisch splitsingsproduct van het membraangebonden endogline.

In ongecompliceerde zwangerschappen stijgt de plasmaconcentratie van sEng in geringe mate tijdens de laatste maanden van de zwangerschap. Bij vroege pre-eclampsie is deze stijging veel sterker.¹⁶ Analoot aan de gentransfectie-experimenten met sFlt-1, veroorzaakte verhoogde expressie van sEng bij zwangere ratten hypertensie en proteïnurie.⁹

Los van de zwangerschap kunnen mutaties in het gen dat codeert voor endogline erfelijke hemorragische teleangiëctasie (ziekte van Rendu-Osler-Weber) veroorzaken.¹⁷ Dit is een autosomaal overervend ziektebeeld, gekenmerkt door arterioveneuze malformaties en focaal capillairverlies. Dit experiment van de natuur bevestigt de rol van endogline bij de angiogenese.

AUTO-ANTISTOFFEN STIMULEREN ANGIOTENSINE II-RECEPTOR

In 1999 werden voor het eerst bij pre-eclampsie IgG-auto-antistoffen beschreven die de angiotensine II-type 1-receptor (AT₁) stimuleren; bij gezonde zwangerschappen kwamen deze auto-antistoffen niet voor.¹⁸ Deze antistoffen waren gericht tegen een epitoom van de AT₁-receptor aan de buitenzijde van de celmembraan. Dat auto-antilichamen membraanreceptoren kunnen stimuleren is een bekend fenomeen. Een klassiek voorbeeld is de ziekte van Graves, waarbij stimulerende antistoffen tegen de thyroïdstimulerend-hormoon(TSH)-receptor op schildklierzellen hyperthyroïdie veroorzaken.

In een recente studie waren AT₁-auto-antistoffen (AT₁-AA) aantoonbaar bij 70% van de zwangerschappen gecompliceerd door pre-eclampsie, maar ook bij 20% van de gezonde zwangerschappen.¹⁹ AT₁-AA zijn ook aange-

toond bij zwangeren die geen pre-eclampsie ontwikkelden maar wel bij echodoppleronderzoek een verminderde uteroplacentaire doorbloeding hadden.²⁰ Ook bij ratten met verminderde uteroplacentaire doorbloeding, die model staan voor zwangeren met pre-eclampsie, zijn AT₁-AA aangetoond.²¹ Op grond van deze bevindingen concluderen wij dat AT₁-AA niet geheel specifiek zijn voor pre-eclampsie en dat de productie wordt gestimu-

leerd in situaties van uteroplacentaire hypoperfusie. Het is interessant dat AT₁-AA niet alleen zijn aangetoond bij pre-eclampsie, maar ook bij maligne hypertensie, afstoting van niertransplantaten en hypertensie.²²

IgG of gezuiverd AT₁-AA van vrouwen met pre-eclampsie en geïnjecteerd in zwangere muizen veroorzaakte pre-eclampsie, inclusief de kenmerkende glomerulaire afwijkingen.²³ De pre-eclampsie kon worden voorkomen door de angiotensine II-receptorblokker losartan.²³ Dit experimenteel onderzoek bevestigt dat AT₁-AA pre-eclampsie kunnen veroorzaken.

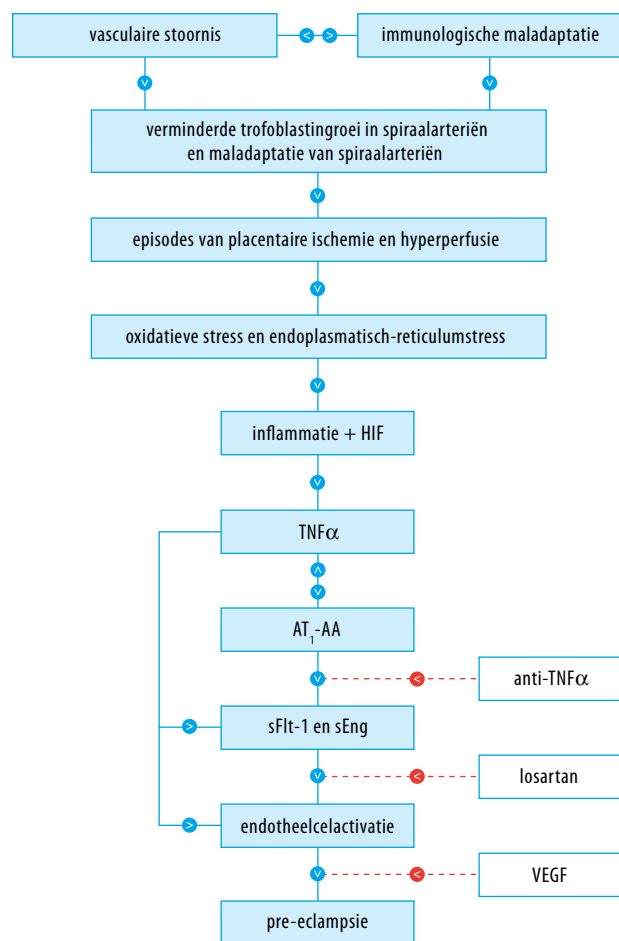
WAT ZET AAN TOT AANMAAK VAN SFLT-1, SENG EN AT1-AA?

Een voor de hand liggende vraag is hoe de placentaire productie van de angiogeneseremmende factoren sFlt-1 en sEng wordt aangezet. Op grond van experimenteel onderzoek kan geconcludeerd worden dat zowel hypoxie als ontstekingsmediatoren betrokken zijn bij de verhoogde productie van deze factoren en van AT₁-AA (figuur 2).

Hypoxie Insufficiënte placentatie is de initiële fase van pre-eclampsie. Men veronderstelt dat door insufficiënte placentatie de zuurstofspanning in de placenta periodiek daalt. Deze verminderde zuurstofspanning leidt middels verhoogde productie van de hypoxie-induceerbare transcriptiefactor-1 tot een toegenomen productie van angiogeneseremmende factoren.²⁴ In celkweken van cytotrofoblasten kon worden aangetoond dat de productie van sFlt-1, maar niet die van VEGF of PLGF, sterk toeneemt bij hypoxie, evenredig met de ernst van de hypoxie.²⁵

Tumornecrosisfactor α Er zijn ook aanwijzingen dat inflammatie, al of niet secundair aan de hypoxie, een rol speelt bij de toegenomen productie van sFlt-1 en sEng. Onderzoek in zwangere ratten heeft laten zien dat verminderde uteroplacentaire perfusie, geïnduceerd door het aanbrengen van clips om de aorta en ovariële arteriën, leidde tot een verhoogde productie van sFlt-1, sEng en AT₁-AA.²¹ In dit model werd ook een verhoogde productie van tumornecrosisfactor α (TNF α) aangetoond. TNF α is een cytokine dat vooral geproduceerd wordt door geactiveerde macrofagen. Deze ontstekingsmediator activeert endotheelcellen. Hierdoor komen adhesiemoleculen tot expressie die leukocyten binden. Daarnaast activeert TNF α T_H-helpercellen. In eigen onderzoek vonden we dat de plasmaconcentraties van TNF α hoger waren in zwangeren met pre-eclampsie dan in gezonde zwangeren met een vergelijkbare zwangerschapsduur.²⁶

Auto-antistoffen Zeer recent werd aangetoond dat AT₁-AA verkregen van vrouwen met pre-eclampsie en geïnjecteerd in zwangere muizen, leidden tot de vorming van sEng en sFlt-1.^{23,27} De vorming van deze factoren door blootstelling aan AT₁-AA was ook aantoonbaar in



FIGUUR 2 Pathogenese van pre-eclampsie. De eerste fase wordt gekenmerkt door insufficiënte placentatie, leidend tot hypoxie en oxidatieve stress. In de tweede fase is er een sterk verhoogde afgifte uit de placenta van 2 angiogeneseremmende factoren, namelijk vrij circulerende vormen van fms-achtig tyrosinekinase 1 (sFlt-1) en van endogline (sEng). Deze verhoogde afgifte wordt gemedieerd door tumornecrosisfactor α (TNF α) en auto-antistoffen die de angiotensine II-type 1-receptor (AT₁-AA) stimuleren. In experimenten bij proefdieren kon dit proces worden onderbroken door TNF α -remmers en de angiotensine II-receptorblokker losartan. Ook toediening van VEGF, dat bindt aan sFlt-1, kon pre-eclampsie bij proefdieren voorkómen (HIF = hypoxie-induceerbare factor).

humane placenta's.²³ De vorming van sEng en sFlt-1 kon worden geremd door antistoffen tegen TNF α of de oplosbare TNF α -receptorblokker. Op grond van deze bevindingen blijken AT₁-AA de versterkte placentaire productie van angiogeneseremmende factoren te stimuleren, met TNF α als mediator. Dit proces kan worden geblokkeerd door de angiotensine II-receptorblokker losartan en door TNF α -remmers (zie figuur 2).

HET PRAKTISCH BELANG VAN DE NIEUWE INZICHTEN

De kennis dat AT₁-AA, sFlt-1 en sEng een rol spelen bij de pathogenese van pre-eclampsie heeft nog niet geleid tot klinische interventies die op deze factoren zijn gericht. Toediening van VEGF voorkomt wel pre-eclampsie bij proefdiermodellen voor deze aandoening.¹¹ Wellicht dat deze behandeling in de nabije toekomst ook een optie is voor patiënten met pre-eclampsie.

Ondertussen wordt onderzocht of de angiogeneseremmende factoren bruikbare biomarkers zijn voor het voorspellen van pre-eclampsie in een relatief vroeg stadium van de zwangerschap.¹⁶ Hoewel er nog geen specifieke behandeling voor pre-eclampsie is, kan een eenvoudige manier van voorspellen nuttig zijn voor tijdige verwijzing naar een expertisecentrum. Daarnaast zou het een hulpmiddel kunnen zijn om onderscheid te maken tussen pre-eclampsie en hypertensie die niet aan de zwangerschap gerelateerd is of andere aandoeningen zoals SLE.

Tijdens de laatste 2 maanden van normotensieve zwangerschappen stijgen de plasmaconcentraties van sFlt en sEng en daalt die van PLGF, zo werd in verschillende retrospectieve studies aangetoond.¹² De stijging van sFlt-1 en sEng en de daling van PLGF is meer uitgesproken bij vrouwen die later pre-eclampsie ontwikkelen dan bij normotensieve zwangerschappen. Deze veranderingen treden 6-8 weken eerder op dan het klinisch beeld van pre-eclampsie. Als pre-eclampsie eenmaal aanwezig is, zijn de stijging van sFlt-1 en sEng en daling van PLGF het meest uitgesproken.

Aangezien de plasmaconcentratie van sFlt-1 sterker stijgt en die van PLGF sterker daalt bij zwangeren met pre-eclampsie dan bij normotensieve zwangerschappen, zou vooral de ratio sFlt-1/PLGF een goede screeningstest kunnen zijn om pre-eclampsie te voorspellen.¹² Een dergelijke test is recent op commerciële basis geïntroduceerd. De toegevoegde waarde van zo'n test ten opzichte van andere voorspellers van een risico op pre-eclampsie is nog onduidelijk.

Wij denken dat AT₁-AA minder geschikt zijn om pre-eclampsie te voorspellen dan de concentraties sFlt-1, sEng en PLGF. Dit heeft te maken met de ingewikkelde

- **Pre-eclampsie is een zwangerschapsgerelateerde aandoening gekenmerkt door hypertensie en proteïnurie.**
- **De pathogenese is onder te verdelen in 2 fasen, een fase gekenmerkt door insufficiënte placentatie en daarna een fase waarin factoren uit de placenta vrijkomen die in de maternale circulatie leiden tot het klinisch beeld van pre-eclampsie.**
- **Deze factoren zijn oplosbare vormen van endogline (sEng) en van 'fms-like tyrosine kinase 1' (sFlt-1), een receptor voor vasculair-endotheliale groeifactor (VEGF).**
- **sFlt-1 en sEng binden VEGF en transformerende groeifactor β (TGF- β), die noodzakelijk zijn voor een gezond endotheel.**
- **Remming van VEGF en TGF β veroorzaakt endotheelactivatie die leidt tot vasoconstrictie, inflammatie en stollingsactivatie, wat bijdraagt aan het klinisch beeld van pre-eclampsie.**

bioassay waarmee de antistoffen bepaald worden en met het feit dat ze soms ook bij normale zwangerschappen aantoonbaar zijn.¹⁹

CONCLUSIE

Er is veel vooruitgang geboekt in het ophelderen van factoren die een rol spelen bij het ontstaan van pre-eclampsie, dankzij genexpressieonderzoek van placenta's van vrouwen met en zonder pre-eclampsie en de ontwikkeling van diermodellen voor pre-eclampsie.

De eerste fase van pre-eclampsie wordt gekenmerkt door een gestoorde placentatie met oxidatieve stress, endoplasmatisch-reticulumstress en inflammatie als gevolg. De tweede fase wordt gekenmerkt door overproductie van placentaire angiogeneseremmende factoren die, eenmaal in de circulatie, bijdragen aan het ontstaan van de aandoening.

De bepaling van de ratio van sFlt-1- en PLGF-concentraties kan in de nabije toekomst wellicht gebruikt worden als screeningstest om pre-eclampsie te voorspellen. Daarnaast is het denkbaar dat de nieuwe inzichten leiden tot een meer causale behandeling van zwangeren met pre-eclampsie en betere maternale en foetale prognose van deze aandoening.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 22 december 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2011;155:A2946

➤ **Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk**

LITERATUUR

- 1 Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;376:631-44.
- 2 Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. *Microcirculation*. 2002;9:147-60.
- 3 James JL, Whitley GS, Cartwright JE. Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces. *J Pathol*. 2010;221:363-78.
- 4 Reynolds LP, Borowicz PP, Caton JS, et al. Uteroplacental vascular development and placental function: an update. *Int J Dev Biol*. 2010;54:355-66.
- 5 Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta*. 2006;27:939-58.
- 6 Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, et al. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med*. 2006;12:1065-74.
- 7 Burton GJ, Yung HW, Cindrova-Davies T, Charnock-Jones DS. Placental endoplasmic reticulum stress and oxidative stress in the pathophysiology of unexplained intrauterine growth restriction and early onset preeclampsia. *Placenta*. 2009;30(Suppl A):S43-8.
- 8 Maynard SE, Min JY, 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;111:649-58.
- 9 Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med*. 2006;12:642-9.
- 10 Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2281-4.
- 11 Li Z, Zhang Y, Ying Ma J, et al. Recombinant vascular endothelial growth factor 121 attenuates hypertension and improves kidney damage in a rat model of preeclampsia. *Hypertension*. 2007;50:686-92.
- 12 Noori M, Donald AE, Angelakopoulou A, Hingorani AD, Williams DJ. Prospective study of placental angiogenic factors and maternal vascular function before and after preeclampsia and gestational hypertension. *Circulation*. 2010;122:478-87.
- 13 Kappers MH, van Esch JH, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Cardiovascular and renal toxicity during angiogenesis inhibition: clinical and mechanistic aspects. *J Hypertens*. 2009;27:2297-309.
- 14 Kappers MH, van Esch JH, Sluiter W, Sleijfer S, Danser AH, van den Meiracker AH. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56:675-81.
- 15 Gougos A, St Jacques S, Greaves A, et al. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. *Int Immunol*. 1992;4:83-92.
- 16 Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med*. 2006;355:992-1005.
- 17 McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 1994;8:345-51.
- 18 Wallukat G, Homuth V, Fischer T, et al. Patients with preeclampsia develop agonistic autoantibodies against the angiotensin AT1 receptor. *J Clin Invest*. 1999;103:945-52.
- 19 Herse F, Verloren S, Wenzel K, et al. Prevalence of agonistic autoantibodies against the angiotensin II type 1 receptor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 in a gestational age-matched case study. *Hypertension*. 2009;53:393-8.
- 20 Walther T, Wallukat G, Jank A, et al. Angiotensin II type 1 receptor agonistic antibodies reflect fundamental alterations in the uteroplacental vasculature. *Hypertension*. 2005;46:1275-9.
- 21 LaMarca B, Wallukat G, Llinas M, Herse F, Dechend R, Granger JP. Autoantibodies to the angiotensin type I receptor in response to placental ischemia and tumor necrosis factor alpha in pregnant rats. *Hypertension*. 2008;52:1168-72.
- 22 Dragun D, Muller DN, Brasen JH, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med*. 2005;352:558-69.
- 23 Zhou CC, Irani RA, Zhang Y, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibody-mediated tumor necrosis factor-alpha induction contributes to increased soluble endoglin production in preeclampsia. *Circulation*. 2010;121:436-44.
- 24 Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N. Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is up-regulated by hypoxia. *J Biol Chem*. 1997;272:23659-67.
- 25 Nagamatsu T, Fujii T, Kusumi M, et al. Cytotrophoblasts up-regulate soluble fms-like tyrosine kinase-1 expression under reduced oxygen: an implication for the placental vascular development and the pathophysiology of preeclampsia. *Endocrinology*. 2004;145:4838-45.
- 26 Beckmann I, Efraim SB, Vervoort M, Visser W, Wallenburg HC. Tumor necrosis factor-alpha in whole blood cultures of preeclamptic patients and healthy pregnant and nonpregnant women. *Hypertens Pregnancy*. 2004;23:319-29.
- 27 Zhou CC, Zhang Y, Irani RA, et al. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies induce pre-eclampsia in pregnant mice. *Nat Med*. 2008;14:855-62.