

VU Research Portal

Pelvic Organ Prolapse

Kerkhof, M.H.

2014

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Kerkhof, M. H. (2014). *Pelvic Organ Prolapse: matrix, cells and genes.* [, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

NEDERLANDSE SAMENVATTING

PELVIC ORGAN PROLAPSE; MATRIX, CELLEN EN GENEN.

Het klinisch probleem: genitale verzakking

Tenminste één op de tien Westerse vrouwen wordt op enig moment in haar leven geopereerd vanwege een verzakking. Daarmee is Pelvic Organ Prolapse, kortweg POP, een van de meest voorkomende redenen voor gynaecologische chirurgie, met name voor vrouwen na de vruchtbare leeftijd. Verzakkingen van baarmoeder, blaas en/of darm kunnen klachten geven bij lopen en zitten, maar ook problemen geven bij plassen, ontlasten en bij de coïtus. De klachten worden als sociaal invaliderend ervaren en hebben een grote invloed op de kwaliteit van leven.

Ondanks dat het een veel voorkomend probleem is, moeten urogynaecologen in alle bescheidenheid erkennen dat zij weliswaar de risicofactoren voor POP kennen, maar nog maar weinig weten over het onderliggende pathofysiologische mechanisme, laat staan dat zij een afdoend antwoord hebben op het probleem. Niet minder dan een derde van de vrouwen die een operatieve ingreep ondergaat krijgt opnieuw een verzakking.

De mogelijke oorzaak

In het algemeen kun je zeggen dat een verzakking het gevolg is van een defect in het vaginale weefsel dat de organen uit de buik en het bekken op hun plek moet houden. Die organen zakken dan de vagina in en puilen soms zelfs uit de vagina, zodat de vrouw een balletje voelt of ziet zitten. Een verzakking wordt wel eens vergeleken met een liesbreuk: het uitpuilen van buikorganen (vaak de darm) door een defect in de verzwakte buikwand. Bij een vaginale verzakking puilt de blaas, de darm of de baarmoeder uit in de schede.

De exacte oorzaak van het ontstaan van een POP is onbekend. Uit grote epidemiologische studies kennen we de risicofactoren zoals een belaste familie anamnese, genetische gevoeligheid; zwangerschap en bevalling; ziekten als diabetes, longproblemen en obstipatie; menopauze en normale veroudering. Ook de kwaliteit van het bindweefsel in en rond de vagina lijkt een rol te spelen.

Het bindweefsel in de bekkenbodem bestaat uit cellen zoals fibroblasten, gladde spierweefselcellen, vetcellen en mestcellen, ingebed in een grote hoeveelheid tussencelstof. Deze tussencelstof, de extracellulaire matrix genaamd, bestaat uit gelatineuze grondsubstantie met collageen en elastine vezels. Veranderingen in

de hoeveelheid en kwaliteit van de collageen en elastine vezels lijken een rol te kunnen spelen bij het ontstaan van een verzakking. Mogelijk spelen ook de cellen die bindweefsel vormen (de fibroblasten) een rol. Het is evenwel niet duidelijk of de veranderingen in het bindweefsel de oorzaak van de verzakking zijn of het gevolg van het oprekken van het weefsel tijdens het verzakken. Met andere woorden is POP een aangeboren of een verworven aandoening?

De oplossing: weefsel regeneratie

Voor vrouwen na de vruchtbare leeftijd is een verzakking de meest voorkomende reden voor een gynaecologische operatie. Die operaties vormen lang niet altijd een blijvende oplossing. De introductie van synthetische matjes heeft weliswaar een verbetering gebracht in het operatief verhelpen van de verzakking, maar daarbij treden vaak bijwerkingen op zoals pijn of het tevoorschijn komen van het matje. Een biologisch oplosbaar matje lijkt vooralsnog geen alternatief voor het synthetische matje, omdat zo'n oplosbaar matje niet voldoende ondersteuning biedt. Er is dan ook behoefte aan een beter alternatief. Mogelijk zou tissue engineering (weefsel regeneratie) met gebruik van (gedoneerde, of liever nog: lichaamseigen) stamcellen zo'n alternatief kunnen bieden, maar dan is het wel cruciaal om te weten of het lichaamseigen weefsel van de patiënte niet de oorzaak was van de verzakking.

Het bindweefsel in de bekkenbodem

In dit proefschrift onderzoeken we de eigenschappen van het vaginaweefsel van vrouwen met en vrouwen zonder verzakking en ook het verzakte en het gezonde vaginaweefsel van vrouwen met een verzakking. Na een algemene introductie in **hoofdstuk 1** biedt **hoofdstuk 2** een overzicht van de literatuur op dit gebied. Daarin valt met name de theorie van de Britse gynaecoloog Simon Jackson op. Die stelde in 1996 in de Lancet dat premenopauzale vrouwen met POP minder collageen in hun bindweefsel in de bekkenbodem hebben. Bovendien zag hij relatief veel 'onrijp' nieuw gevormd collageen naast veel 'glycated' broos collageen.

8

Collageen wordt continu aangemaakt en ook weer afgebroken door matrix enzymen (de metalloproteinasen). Ergens in dat dynamische proces vindt ook rijping plaats door middel van vorming van verbindingen (crosslinks) tussen de collageen moleculen. Via enzymatische crosslinking wordt onrijp collageen, rijp. Een mogelijke tweede stap is de niet-enzymatische crosslinking waarbij zogenoemde 'suiker-bruggen' worden gevormd, meestal aangeduid met de Engelse term 'glycated' collageen. Dit glycated collageen speelt een centrale rol in het fysiologische verouderingsproces van bindweefsel. Met het ouder worden

daalt de turn-over van collageen waarbij meer glycated collageen overblijft dat veel brosser en minder flexibel en elastisch is.

In het continue proces van aanmaak en afbraak van collageen, is 'onrijp' collageen gemakkelijker af te breken dan het overrijpe 'glycated' collageen. Dus ook al zag Jackson in zijn onderzoek meer 'onrijp' collageen in het bindweefsel van vrouwen met POP, de uiteindelijke kwaliteit van hun bindweefsel werd vooral bepaald door de overrijpe collageenmoleculen. En dit bindweefsel met overrijp collageen is minder flexibel en ook veel 'brozer' en dus gevoeliger voor falen of beschadiging. De theorie van Jackson is naast de tot op heden gepubliceerde medische literatuur gelegd. Daaruit blijkt dat zijn bevindingen worden ondersteund. Bovendien worden veranderingen in het bindweefsel aangetroffen die passen bij herstel na beschadiging van weefsel. In de literatuur tot op heden wordt echter geen duidelijk onderscheid gemaakt of de veranderingen in het bindweefsel aangeboren zijn (intrinsiek) of het gevolg zijn van de verzakking zelf (verworven).

Om mogelijk wel een verschil te kunnen zien tussen intrinsiek en verworven hebben we in dit proefschrift een bijzondere vergelijking gemaakt. Aan de ene kant vergelijken we de karakteristieken van verzakt vaginaweefsel met hetzelfde weefsel van vrouwen van dezelfde leeftijd zonder een verzakking. Dat laatste weefsel konden we verzamelen bij het verwijderen van de baarmoeder, een operatie die om andere redenen dan een verzakking werd uitgevoerd. Die vergelijking zou mogelijk kunnen vertellen waarom de ene vouw wel een verzakking krijgt en de andere niet: de intrinsieke verschillen.

Daarnaast vergelijken we ook het verzakte weefsel uit de vagina met vaginaweefsel van dezelfde patiënt dat niet is verzakt. Die vergelijking kan iets aangeven over de gevolgen van een verzakking voor het weefsel: de verworven verschillen.

Intrinsieke of verworven veranderingen?

In **hoofdstuk 3** beschrijven we de weefselbiologie en de biochemie van de verschillende weefsels. Daaruit blijkt dat wij geen intrinsieke verschillen hebben gevonden tussen het gezonde, niet-verzakte weefsel van patiënten en hetzelfde weefsel van gezonde vrouwen. We gaan er dan ook vanuit dat het niet-verzakte weefsel van een patiënt een goede 'controle' is in de vergelijking met verzakt weefsel. Tussen het verzakte en het niet-verzakte weefsel van patiënten vonden we wel enkele belangrijke verschillen. In het verzakte weefsel zagen we een toename van het aantal gladde spiercellen en ook meer zogenoemde pyridinoline-bruggen tussen de bindweefselmoleculen. Dit lijken dus verworven effecten en geen intrinsieke defecten die de verzakking hebben veroorzaakt.

Betrokken biologische processen

In **hoofdstuk 4** bekijken we het metabolisme van de verschillende weefsels, door te kijken welke genen 'aan' of 'uit' staan in het verzakte en in het niet-verzakte weefsel van patiënten. Uit de analyse van maar liefst 44.000 verschillende genen komt een algemeen beeld naar voren dat hoort bij het 'aanzetten' van signaaloverdracht en het verhoogd overschrijven van genen. Deze processen worden onder andere geactiveerd wanneer weefsel mechanisch wordt belast.

Daarnaast zien we dat de groep vrouwen met een verzakking in twee groepen kunnen worden verdeeld met tegenovergestelde activiteit van twee biologische processen: een groep vrouwen lijkt vooral activiteit te vertonen in de organisatie van de extracellulaire matrix, de andere groep vertoont vooral activiteit in de stofwisseling rond het gladde spierweefsel. Deze onderverdeling zagen we ook terug in het gezonde weefsel bij vrouwen met een verzakking. Op basis van deze gegevens veronderstellen we dat mogelijk twee verschillende processen geactiveerd worden om de toename van mechanische belasting bij een verzakking op te vangen. In theorie zou dit kunnen inhouden dat een verzakking door twee verschillende falende processen leidt tot een zelfde ziektebeeld. Om deze theorie te toetsen is herhaling van het experiment met genen uit beide biologische processen in een nieuwe onderzoeksgroep noodzakelijk.

Gedurende het leven van een vrouw worden er de nodige krachten uitgeoefend op het vaginaweefsel, niet in de laatste plaats tijdens de zwangerschap en tijdens de bevalling. Om die krachten op te kunnen vangen wordt het weefsel constant afgebroken en weer opgebouwd. Bij de afbraak en opbouw van het weefsel zijn ook enzymen betrokken (MMP's) en remmers van die enzymen (TIMP's). De fibroblast, de bindweefsel aanmakende cel en het omliggende bindweefsel, de extracellulaire matrix vormen hierbij een eenheid waarbij de een de ander beïnvloedt. De hoeveelheid en activiteit van de verschillende afbraak enzymen (MMP's) die de extracellulaire matrix afbreken en de remmers van die afbraak enzymen (TIMP's) worden bijvoorbeeld mede bepaald door de fibroblast.

8 De functionaliteit van de fibroblast

In **hoofdstuk 5** beschrijven we een innovatief laboratoriumexperiment. Daarbij hebben we fibroblasten van patiënten buiten het lichaam gekweekt en aan mechanische belasting onderworpen om te zien hoe zij onder verschillende omstandigheden reageren op belasting.

Die belasting is te meten met de zogenoemde flexer cell techniek. Daarbij worden

individuele cellen op een membraan 'gezaaid', met of zonder een coating van collageen. Vervolgens wordt op die membraan geen of een cyclische trekkracht uitgeoefend. Na 24 of 48 uur 'oprekken' van de fibroblasten, is de organisatie van de gezaaide fibroblasten bekeken, en is een aantal enzymen gemeten die betrokken zijn bij de afbraak van bindweefsel. Het betreft de vergelijking van verzakte weefsels van vrouwen met een milde en een ernstige verzakking met weefsel van gezonde controle patiënten.

Het blijkt dat de fibroblasten van patiënten met een ernstige verzakking zich trager ordenen in de richting van de uitgeoefende kracht in vergelijking met fibroblasten van patiënten met een milde of lichte verzakking. De aanwezigheid van een coating van collageentype I vergemakkelijkt de hechting en de organisatie van de fibroblasten ten opzichte van de niet gecoate plaat voor beide groepen. Daarnaast bevat het weefsel van patiënten minder 'matrix enzymen' (MMP-2) dan het weefsel van gezonde controlepersonen. Wanneer de gekweekte cellen in een omgeving met collageen worden belast, komen ze uiteindelijk wel tot een evenwicht. Dat evenwicht bereiken ze niet wanneer ze in een omgeving met synthetische weefsels worden belast, zoals die worden gebruikt in synthetische matjes.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we de vergelijking van de reactie van fibroblasten tussen patiënten en gezonde controlepersonen en tussen verzakt en niet-verzakt weefsel van patiënten. Daaruit blijkt – wederom – dat we geen verschillen kunnen vinden tussen het niet verzakte weefsel van patiënten en het weefsel van gezonde controlepersonen. De fibroblasten uit het verzakte weefsel laten een verminderde contractie zien en produceren minder MMP's. De prestaties van de fibroblasten verbeteren wanneer de cellen in een omgeving met collageen worden belast. Hiermee tonen we aan dat de fibroblast wordt beïnvloedt door de omgeving waarin de cel zich bevindt en gevoelig is voor mechanische belasting.

Conclusie

In het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 7** zetten we de resultaten van de bovengenoemde studies in een breder perspectief. We mogen voorzichtig concluderen dat de verschillen die eerder door anderen werden en die ook nu door ons worden beschreven, in de weefsels van patiënten met een verzakking, het gevolg zijn van de verzakking en waarschijnlijk geen oorzaak. In de toekomst zou gezocht kunnen worden naar een therapie die bijvoorbeeld (mede) gebaseerd is op een biologisch afbreekbare mat waarop stamcellen worden 'gezaaid' ter herstel van het verzakte weefsel. In dat geval lijkt het voor de hand te liggen om de eigen stamcellen van de patiënt te gebruiken en niet de stamcellen van verondersteld gezonde vrouwen.