“*sFLT1-induced preeclampsia and fetal growth restriction – from placental pathology to adverse neurodevelopmental outcome*”;

Preeclampsia (PE) is a life-threatening disease, not only affecting mothers and fetuses but also long-term development of the offspring. Within this translational proposal in the field of perinatology that combines expertise from obstetrics/placental pathology research and perinatal neurosciences we aim to unravel consequences of elevated soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFLT1) not only on maternal and placental pathology but also on fetal and postnatal neurodevelopment. PE, mainly defined by hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation, is a complication in approximately 2-8% of all pregnancies in Europe. It is associated with an increased risk of fetal growth restriction (FGR), preterm birth and perinatal morbidity and mortality in mothers and infants. Clinically PE is subdivided in early-onset PE (< 34 weeks) and late-onset PE (> 34 weeks), presenting with different pathologies. Women with early-onset PE display more severe symptoms and higher serum levels of the anti-angiogenic biomarker sFLT1 than women with late-onset PE. Apart from removal of the placenta by preterm delivery, there is no effective routine therapy, leading to an increased frequency of preterm births with adverse neurodevelopmental consequences for the offspring. In this proposal we will make use of innovative translational animal models, mimicking different subtypes of human PE to investigate the role of different levels of the provoking key factor, sFLT1, on placental function and neurodevelopment of the fetus and offspring.

Analysis of placenta morphology and function will be accompanied by in depth molecular analysis, focusing on parameters of inflammation, hypoxia and regulation of nutrient transporters. Fetal and postnatal neurodevelopment with a focus on vascularization, neuronal and oligodendrocyte differentiation will be evaluated biochemically, by immunohistochemistry, three-dimensional whole-organ imaging and axonal tract tracing. In addition to forebrain analyses, a specific focus will be on the cerebellum, decisive for development of complex cognitive functions. Long-term outcome in the offspring will be analyzed via neurobehavioral tests for motor-cognitive abilities and sensory filter function followed by assessment of microstructural changes by magnet resonance/diffusion tensor imaging. These complex pre-clinical analyses will be accompanied by an observational clinical study on neonatal morbidity and long-term neurodevelopmental outcome in mother/preterm PE/FGR infant pairs (N=130). This proposal offers the unique possibility to predict whether PE/FGR pathology and postnatal neurodevelopment is dependent on different sFLT1-levels. Our expectation is to identify sFLT1 as a prognostic biomarker not only for PE/FGR but also for long-term outcome in the offspring, which will allow identification of cut-off values for novel therapeutic approaches like sFLT1-apheresis with beneficial effects for mothers and infants.

„*sFLT1-induzierte Präeklampsie und fetale Wachstumsrestriktion – von der Plazentapathologie zu neurologischen Entwicklungsstörungen*”

Als lebensbedrohliche Schwangerschaftserkrankung gefährdet eine Präeklampsie (PE) nicht nur betroffene Mütter und Feten sondern auch die neurologische Langzeitentwicklung der Kinder. Dieses translationale Forschungsvorhaben im Feld der Perinatologie bündelt Expertisen der Geburtshilfe/Plazentapathologie und perinatalen Neurowissenschaften. Ziel ist die Untersuchung der Rolle der löslichen fms-ähnlichen Tyrosinkinase-1 (sFLT1) auf die Plazentafunktion und die fetale/postnatale neurologische Entwicklung. Eine PE, definiert durch Hypertension und Proteinurie nach der 20. Schwangerschaftswoche (SSW), betrifft 2-8% aller Schwangerschaften in Europa. Sie ist mit einem erhöhten Risiko einer Frühgeburt und perinataler Morbidität sowie Mortalität der Mütter und Kinder assoziiert. Bei der PE wird in früh-einsetzender (< 34. SSW) und spät-einsetzender (> 34. SSW) unterschieden. Schwangere mit einer frühen PE zeigen stärker ausgeprägte Symptome und höhere Serumlevel des anti-angiogenen Faktors sFLT1 als Schwangere mit später PE. Neben der Entfernung der Plazenta durch Geburt konnte bisher keine wirksame Therapie in der Routine zur Behandlung der PE identifiziert werden, sodass daraus eine erhöhte Anzahl an Frühgeburten resultiert, die mit langfristigen neurologischen Entwicklungsstörungen betroffener Kinder assoziiert ist.

Unter Nutzung innovativer, translationaler Tiermodelle, die beide PE-Subtypen hinsichtlich unterschiedlicher sFLT1-Level simulieren, soll die Rolle des Schlüsselfaktors sFLT1 detailliert aufgeklärt werden. Neben der Untersuchung der Plazentamorphologie und –funktion, erfolgen vertiefte molekulare Analysen mit Fokus auf Inflammation, Hypoxie und Regulation von Nährstofftransportern. Die Untersuchung der fetalen und postnatalen neurologischen Entwicklung umfasst die wesentlichen Entwicklungsprozesse Vaskularisierung, Oligodendrozytenentwicklung und neuronale Vernetzung. Zusätzlich zum Großhirn wird das Kleinhirn untersucht, das auch maßgeblich zur Entwicklung komplexer kognitiver Funktionen beiträgt. Die langfristige Entwicklung wird über Verhaltenstests zur Untersuchung motor-kognitiver Fähigkeiten und der Reizfilterfunktion ermittelt, gefolgt von mikrostrukturellen Analysen mittels Magnetresonanztomographie. Diese komplexen experimentellen Analysen werden durch eine klinische Beobachtungsstudie zur Untersuchung der neurologischen Entwicklung von frühgeborenen Kindern von PE Müttern ergänzt (N=130). Dieses Vorhaben ermöglicht die einzigartige Möglichkeit herauszufinden, ob und wie die Pathologie der PE und neurologische Entwicklungsstörungen von der sFLT1-Menge abhängen. Die hier gewonnenen Erkenntnisse lassen die Identifikation von sFLT1 als prognostischen Marker nicht nur für PE sondern auch für die Langzeitentwicklung betroffener Kinder erwarten, der darüber hinaus zur Identifizierung von Schwellenwerten zur Anwendung neuartiger Therapien, wie der sFLT1-Apherese, dienen und somit zur Gesundheit von Mutter und Kind beitragen könnte.