

Molekulare Grundlagen der normalen und gestörten feto-maternalen Interaktion

1. Rolle von CCN1 und CCN3 Proteinen als Regulatoren der Proliferation und Migration des Trophoblasten während der Plazenta-Entwicklung – gestörte Funktion von CCN1 und CCN3 in der Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie

Unsere Arbeitsgruppe untersucht die Funktion von CCN1 und CCN3 Proteinen während der Plazenta-Entwicklung und in der Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie, eine multisystemische Erkrankung, die mit fetalen Komplikationen wie einem niedrigen Geburtsgewicht einhergeht. Klinisch ist diese Erkrankung durch das Auftreten von Bluthochdruck und Proteinurie zumeist nach der 20. Schwangerschaftswoche gekennzeichnet. Die favorisierte Theorie über die Entstehung dieser Erkrankung ist eine verringerte Migration des Trophoblasten in die maternale Dezidua, welches zu einer reduzierten fetalen Sauerstoff- und Nährstoffversorgung führt. Es wird immer deutlicher, dass eine fetale Unterernährung, die zu einer intrauterinen Wachstumsretardierung führt, den Fetus für chronische Erkrankungen wie koronare Herzerkrankungen und Bluthochdruck sowie Diabetes Typ 2 im Erwachsenenalter programmieren kann.

Eine normale Plazenta-Entwicklung beruht auf der Fähigkeit von Trophoblastzellen zu proliferieren und dann in das maternale Gewebe, der Dezidua, zu invadieren, nachdem diese den Zellzyklus verlassen haben. Veränderungen in diesem streng koordinierten Programm können zu der Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie beitragen, die durch eine verminderte Invasion des Trophoblasten in die Dezidua und eine gestörte Umgestaltung der Spiralarterien charakterisiert ist.

Wir konnten zeigen, dass die matrizellulären CCN-Proteine CCN1 und CCN3 in den extravillösen Trophoblastzellen des invasiven Weges und in den fetalen Endothelzellen exprimiert werden. Zudem konnten wir nachweisen, dass beide Proteine in der frühen Präeklampsie geringer exprimiert sind.

Weitere Studien zeigten, dass das CCN3 Protein an der Regulation der Differenzierung vom proliferierenden Trophoblasten der Zellsäule zum nicht-proliferierenden; in die Dezidua und Spiralarterien invadierenden Trophoblasten während der plazentaren Entwicklung beteiligt ist. Dies erfolgt über einen durch CCN3-induzierten Zellzyklusarrest und durch eine gleichzeitige Erhöhung der Migrationseigenschaften von Trophoblastzellen.

In weiterführenden Untersuchungen sollen die detaillierten Mechanismen aufgeklärt werden, wie CCN3 den Zellzyklusarrest reguliert und wie CCN3 die Migration zur selben Zeit steigert, um eine erfolgreiche Plazentation zu gewährleisten. Des Weiteren sollen gestörte durch CCN3-vermittelte Signalwege für die Proliferation und / oder Migration in der frühen auftretenden Schwangerschaftserkrankung Präeklampsie identifiziert werden (DFG Förderung GE 2223/2-1)

2. Generierung von Präeklampsie + IUGR Mausmodellen

Es ist bekannt, dass der anti-angiogene plazentare Faktor sFlt-1 (lösliche VEGF-1 Rezeptor) einer der Hauptkandidaten in der Progression der Präeklampsie ist. Um die molekularen Ursachen und Therapiemöglichkeiten besser untersuchen zu können, möchten wir ein Maus-Modell für Präeklampsie mittels einer Überexpression von sFlt-1 in der Plazenta generieren.

3. Isolierung von primären plazentaren endothelialen Zellen (PLVEC) und von Nabelschnurendothelzellen (HUVEC) aus der normalen und präeklampsischen / IUGR Plazenta

→ Rolle des CCN3 Proteins für eine adäquate Endothelzellfunktion bei der Ausbildung des vaskulären Systems der Plazenta

4. Expression und Funktion des Vitamin E-bindenden Proteins Afamin in der Plazenta in gesunden versus pathologischen Schwangerschaften

5. Aufbau einer geburtshilflichen Material- und Gewebekbank (Serum, Plasma, Nabelschnurblut, Plazenta)

6. **Identifikation von prädiktiven Markern bei pathologischen Schwangerschaften (z. B. Präeklampsie, IUGR, HELLP)** (zusammen mit Dr. med. Cahit Birdir)

→ Identifikation von prädikativen Ultraschall-Messpunkten bei pathologischen Schwangerschaften

→ Identifikation von neuen Doppler-Mittelwerten in pathologischen Schwangerschaften