

Antragstellerin

PD Dr. Anke Diemert
Klinik für Geburtshilfe und Pränatalmedizin
-Direktor Prof. K. Hecher-
Universitätsklinikum Hamburg- Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg
a.diemert@uke.de

Einführung/Fragestellung

Eine Frühgeburt (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche) ist ein Krankheitsbild von hoher klinischer Relevanz. Weltweit ist sie die häufigste Ursache für ein Versterben oder eine Schädigung rund um die Geburt und die damit einhergehenden Einschränkungen in der Lebensqualität. Deutschland weist eine überdurchschnittlich hohe Frühgeburtenrate (8%) auf.

75% aller Frühgeburten entstehen aus unklaren Gründen und bisher existieren kaum therapeutische Ansätze zur Vermeidung dieser (Romero 2014). Aktuelle Forschungsdaten weisen darauf hin, dass in vielen Fällen von Frühgeburten eine Störung der immunologischen Anpassung zu Grunde liegt (Arck 2013). Denn die menschliche Schwangerschaft stellt für den mütterlichen und den fetalen Organismus eine besondere Herausforderung dar, da jeder Fetus neben mütterlichen Antigenen auch väterliche auf seinen Zelloberflächen trägt. Diese väterlichen Antigene erscheinen dem mütterlichen Immunsystem aber fremd. Daher bedarf es einer spezifischen Anpassung der mütterlichen Immunantwort, um eine Abstoßung des Fetus durch die Mutter zu verhindern. Von zentraler Bedeutung hierfür sind spezielle Zellen, die sogenannten regulatorischen T-Zellen. Diese sind während der Schwangerschaft vermehrt aktiv (Arck 2013) und ein Mangel führt zu einem erhöhten Frühgeburtsrisiko (Figueiredo 2016). Sowohl bei einer termingerechten Geburt als auch bei einer Frühgeburt werden verschiedene Entzündungszellen hochreguliert, wie dies erfolgt ist allerdings noch unklar. Bisherige Forschungsansätze zur Klärung dieser Frage stützten sich bisher vor allem auf die gezielte Ausschaltung einzelner Entzündungskaskaden in Tiermodellen. Hierbei wurde jedoch deutlich, dass eine gewisse Überschneidung der zugrunde liegenden Aktivierungsmechanismen besteht. Eine Ausschaltung von einzelnen Genen oder Kaskaden reicht dabei in der Regel nicht aus, um die maternale Immuntoleranz gegenüber dem Fetus auszuschalten (Arck 2013). In der zukünftigen Erforschung der pathophysiologischen Frühgeburtmechanismen ist es daher von entscheidender Bedeutung einen hypothesenfreien Ansatz zu verfolgen und mit neuen noch genaueren Methoden die Frühgeburt zu untersuchen. Dieser Ansatz wird ein besseres Verständnis über die Rolle des mütterlichen Immunsystems bei der Frühgeburtenrate ermöglichen.

Arbeitsplan



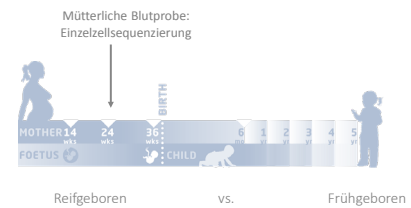
Ausgangspunkt für die geplanten Analysen sind Proben aus der in der Klinik für pränatale Medizin und Geburtshilfe aufgebauten PRINCE Studie (**P**renatal **I**dentification of **C**hildren's **H**ealth). Hierbei handelt es sich um gesunde Frauen, die während ihrer gesamten Schwangerschaft über engmaschig für die Studie untersucht wurden. 700 Frauen konnten bereits in die Studie eingeschlossen werden. Während der Schwangerschaft wurde zu drei verschiedenen Zeitpunkten von den Müttern Blut abgenommen und hieraus spezielle CD4 positive T-Zellen isoliert: im ersten, zweiten und dritten Trimenon.

Der experimentelle Plan sieht vor, CD4 positive T-Zellen aus dem Blut des zweiten Trimenons (24. Schwangerschaftswoche) von PRINCE Teilnehmerinnen zu untersuchen, deren Schwangerschaft im weiteren Verlauf in einer Frühgeburt endeten (definiert als Entbindung bis zur vollendeten 37. Schwangerschaftswoche). Verglichen werden sollen diese mit CD4 positiven T-Zellen aus dem Blut der 24.

Schwangerschaftswoche von Probandinnen mit Schwangerschaften deren Kinder im weiteren Verlauf reif am Termin geboren wurden (ab der 38. Schwangerschaft). Merkmale wie mütterliches Alter und BMI, Parität und das fetale Geschlecht werden für die geplanten Analysen angepasst. Wir werden jeweils an ca. 4000 CD4-positiven T-Zellen pro Individuum Einzelzell-RNA Sequenzierungen und CITE-Sequenzierungen durchführen.

PRINCE (Prenatal Identifikation of Children's Health)

prospektive, longitudinale Niedrig-Risiko Schwangerschaftskohorte
n=706, 6% Frühgeburten



Die Daten der Sequenzierungen und Proteomanalysen werden dann im nächsten Schritt bioinformatisch auf Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen analysiert. Um die großen Datensätze bioinformatisch zu analysieren sind hierfür sogenannte „machine-learning“ Algorithmen erforderlich. Statistisch erfolgt die Auswertung mittels „Principal Component Analysis“ (PCA) und „t-Distributed Stochastic Neighbor Embedding“.

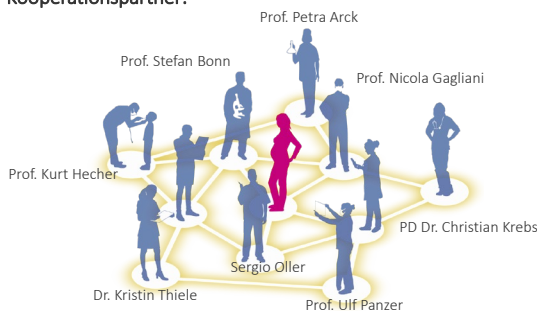
Bezüglich des Zeitplanes rechnen wir mit der Fertigstellung der Analysen innerhalb von 18 Monaten. Sämtliche Blutproben sind innerhalb der PRINCE-Biobank verfügbar. Die Labormethoden wie Einzelzell-RNA-Sequenzierung und CITE-Sequenzierung sind in der beteiligten AG von Prof. Nicola Gagliani bereits etabliert. Durchflusszytometrie und Bioinformatik sind in der AG von Prof. Arck sowie in Kooperation mit Prof. Bonn etabliert.

Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass mit Hilfe der beabsichtigten Analysen, neue Erkenntnisse über die immunologischen Ursachen der Frühgeburt gewonnen werden können. Durch die Identifizierungen von mit Frühgeburt assoziierten Mechanismen könnten sich so therapeutische Ansätze, wie z.B. „Drug-targets“ ergeben, für eine Erkrankung, für die es bisher kaum Therapieansätze gibt.

Kooperationspartner:



Kooperationspartner:



Referenzen:

Romero, R., S.K. Dey, and S.J. Fisher, Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 2014. 345(6198): p. 760-5.
 Arck, P.C. and K. Hecher, Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med*, 2013. 19(5): p. 548-56.
 Figueiredo, A.S. and Schumacher A, The T helper type 17/regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Immunology* 2016. 148 (1):13-21
 Hamilton, S., et al., Macrophages infiltrate the human and rat decidua during term and preterm labor: evidence that decidual inflammation precedes labor. *Biol Reprod*, 2012. 86(2): p. 39.
 Koucky, M., et al., Low levels of circulating T-regulatory lymphocytes and short cervical length are associated with preterm labor. *J Reprod Immunol*, 2014. 106: p. 110-7.
 Aghaepour, N., et al., An immune clock of human pregnancy. *Sci Immunol*, 2017. 2(15).