

# Современные подходы к антенатальному наблюдению. Плод как внутриутробный пациент. Концепция «Placenta clinic»

Гузов И.И., к. м. н.  
Клиники и лаборатории ЦИР  
27 июля 2018  
Москва

---

---

# *Плацента*

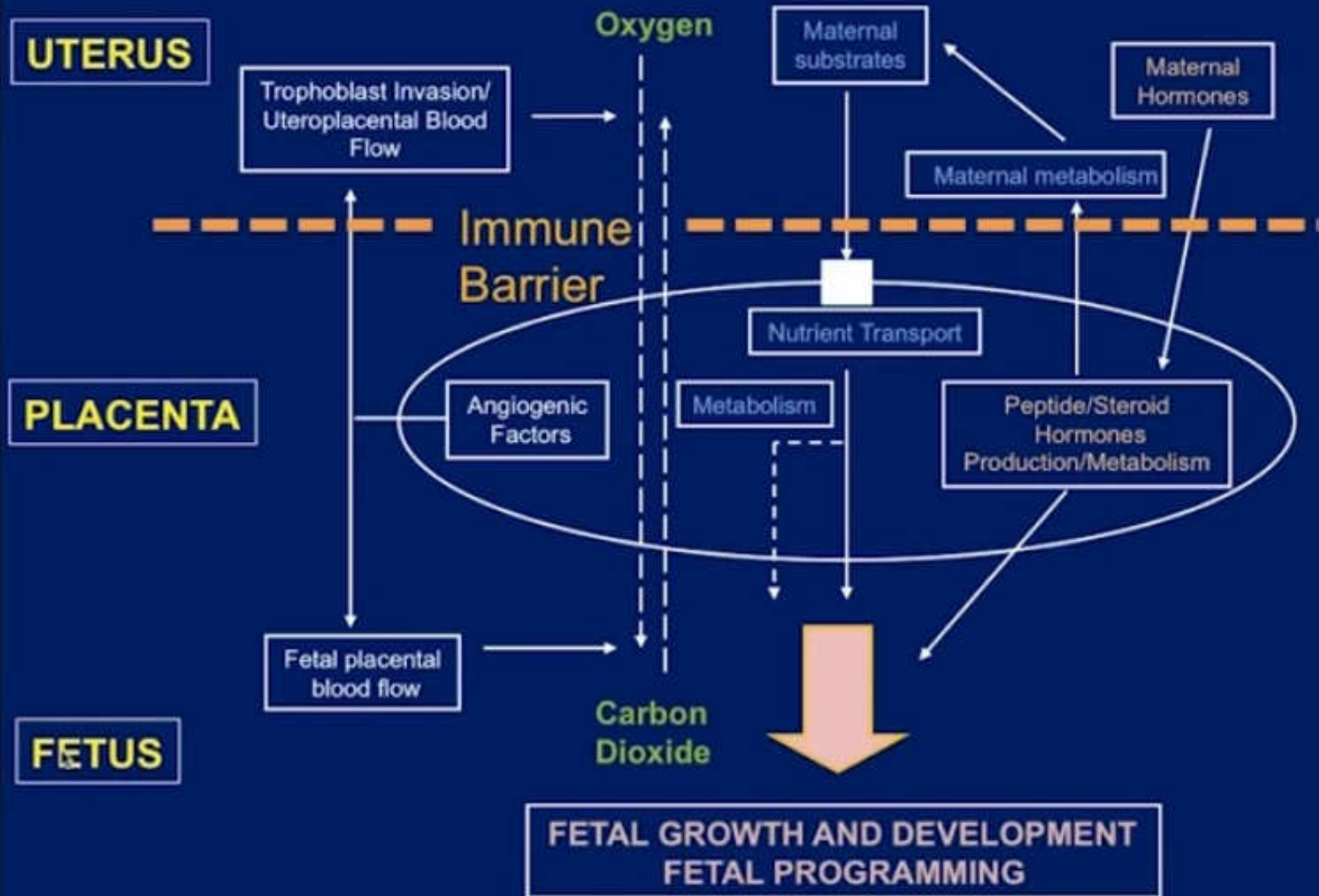
- Центральное место в физиологии матери и плода



## *Плацента: все или почти все изменения в организме матери регулируются плацентой*

- Регуляция инвазии трофобласта и повышение маточного кровотока
  - Кардиоваскулярная адаптация
  - Адаптация функции легких и почек
  - Иммунная адаптация
  - Контроль метаболизма матери
  - Рост и развитие плода
- 
-

# Placenta – The Director of Pregnancy



## Механизмы

- Эндокринные, аутокринные и паракринные
  - Стероиды (эстрогены, прогестерон, глюкокортикоиды, минералокортикоиды)
  - Пептиды (хорионический гонадотропин, пролактин, лактогены, ангиогенные факторы, цитокины, факторы роста)
  - Липиды (жирные кислоты, сфинголипиды, простагландины)
  - МикроРНК
  - Короткие некодирующие цепочки РНК
  - Безклеточная фетальная ДНК
- 
-

## *Дизрапторы (нарушающие факторы)*

- Любые дизрапторы могут нарушить плацентарную функцию:

## ВНУТРИУТРОБНОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ

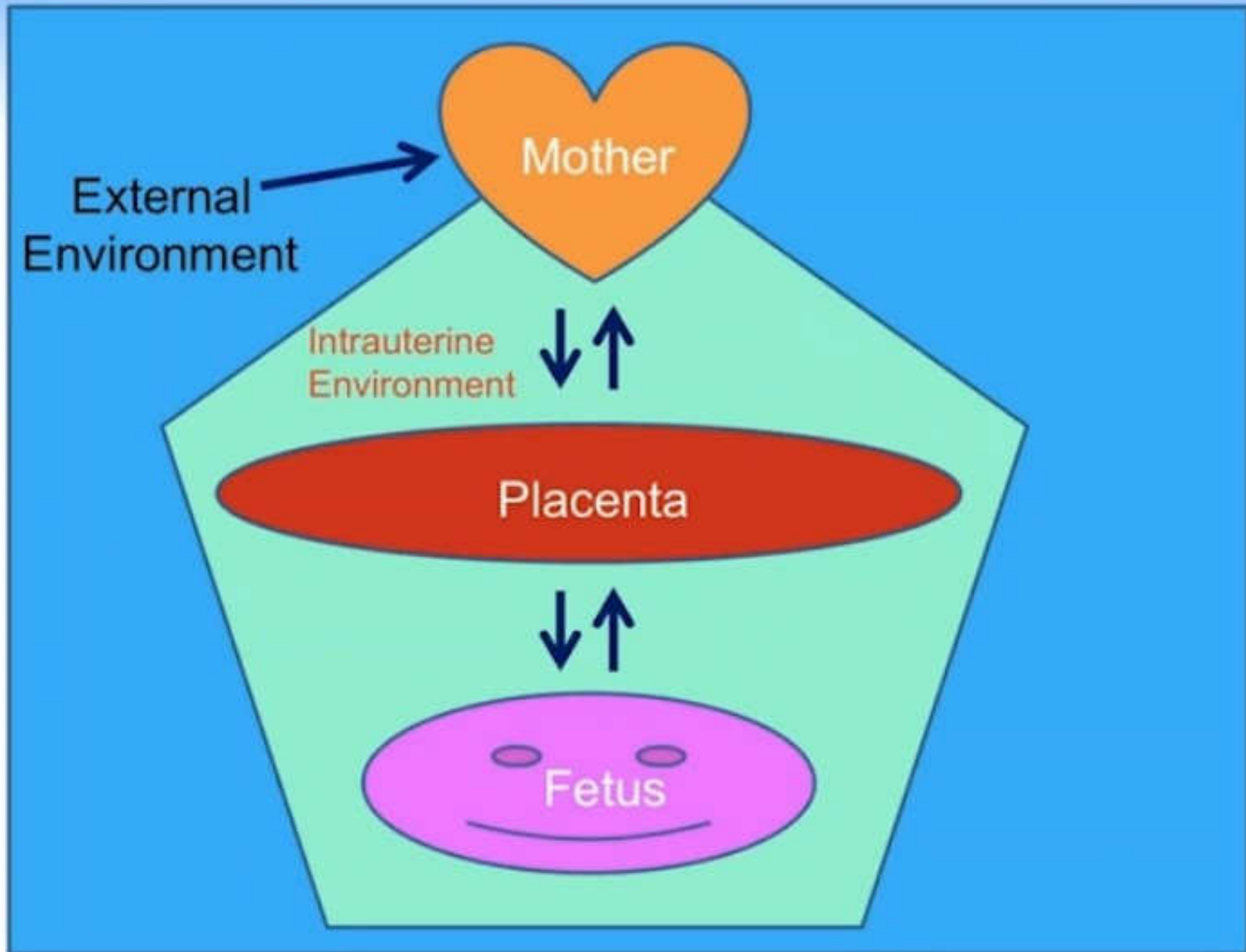
- Влияние на здоровье во взрослой жизни
- Влияние на метаболизм матери



## *Маркеры дифференцировки трофобласта*

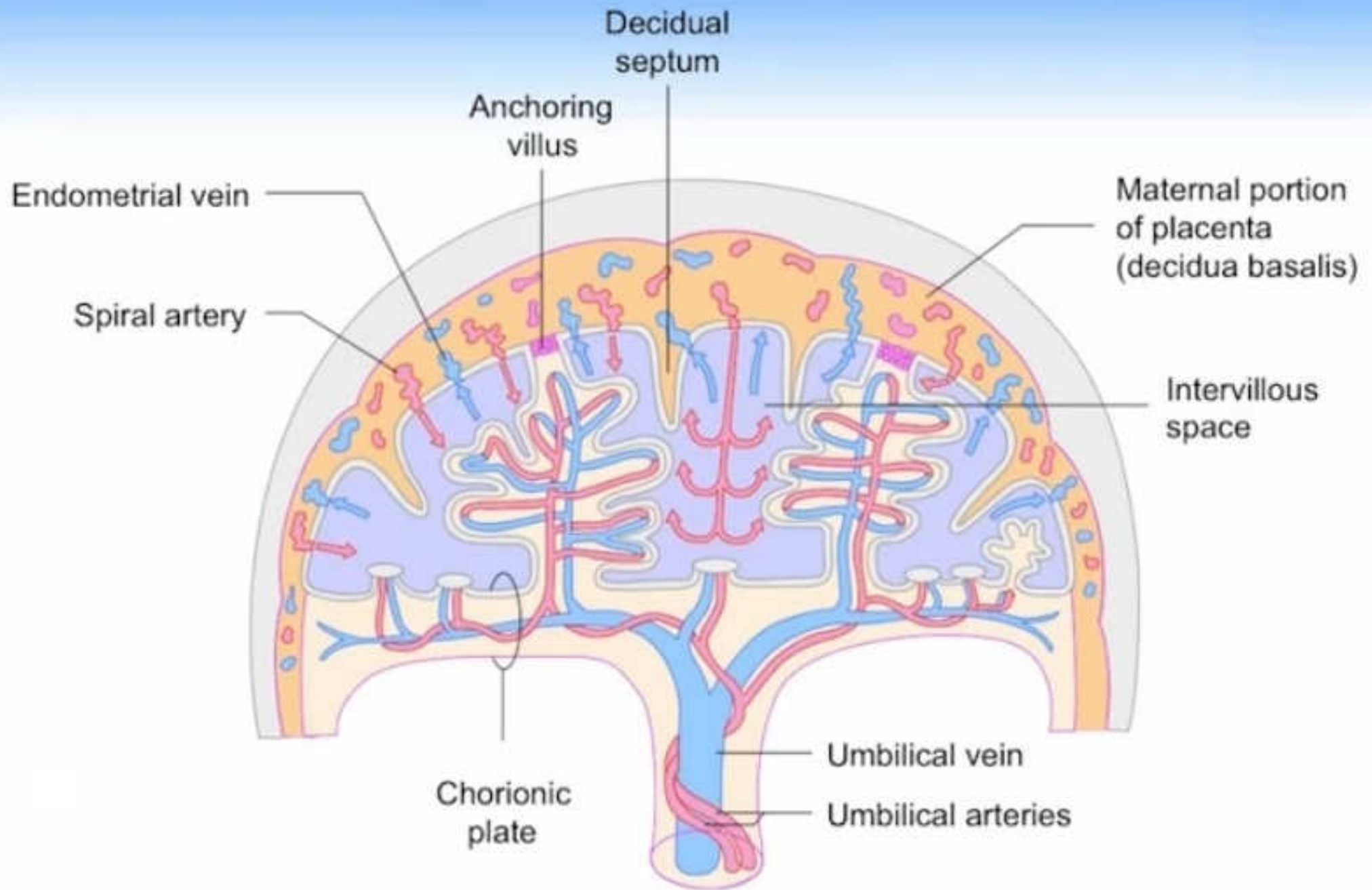
- Хорионический гонадотропин (хГЧ, hCG)
  - Плацентарный лактоген (hPL) = человеческий соматомаммотропин (hCS)
  - Pregnancy specific glycoprotein 1
  - Плацентарный кортикотропин-рилизинг гормон (hCRH)
  - Ароматаза
- 
-

# Maternal-Placental-Fetal Unit

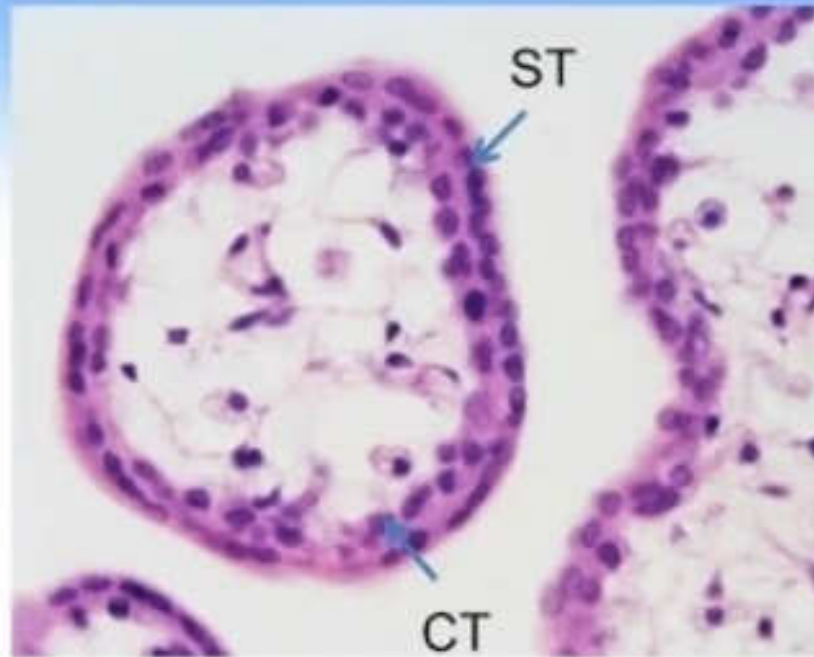




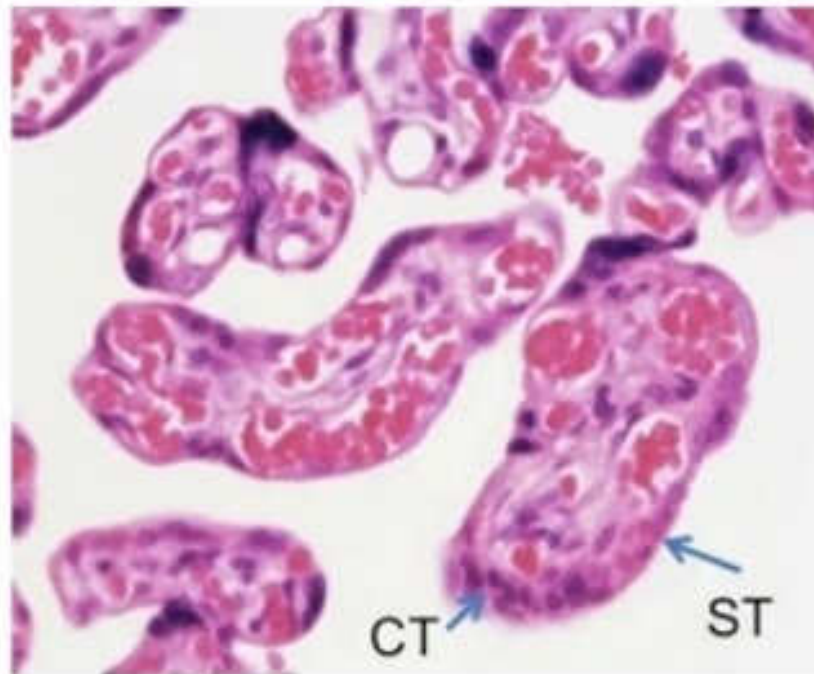
# The full-term placenta showing the maternal and fetal portions



# Trophoblast Populations in Placental Villi

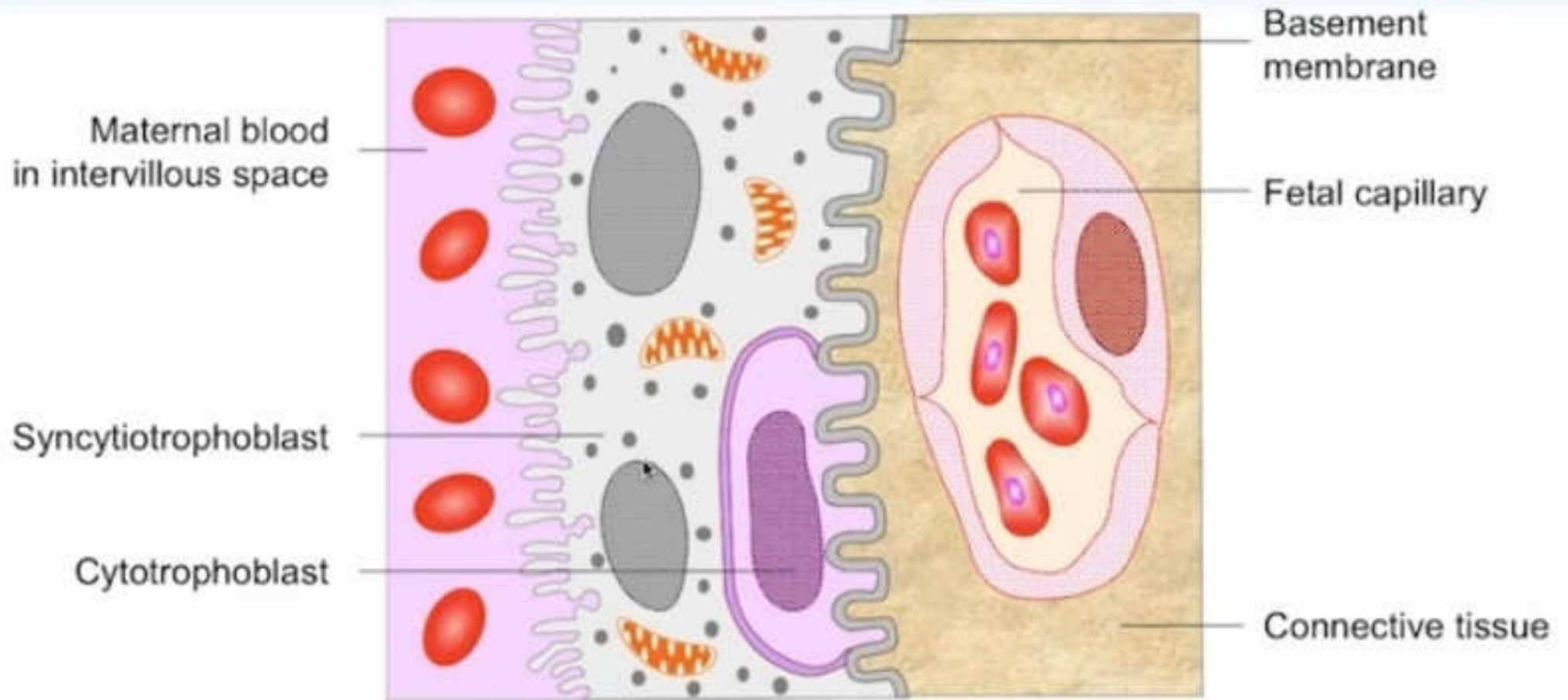


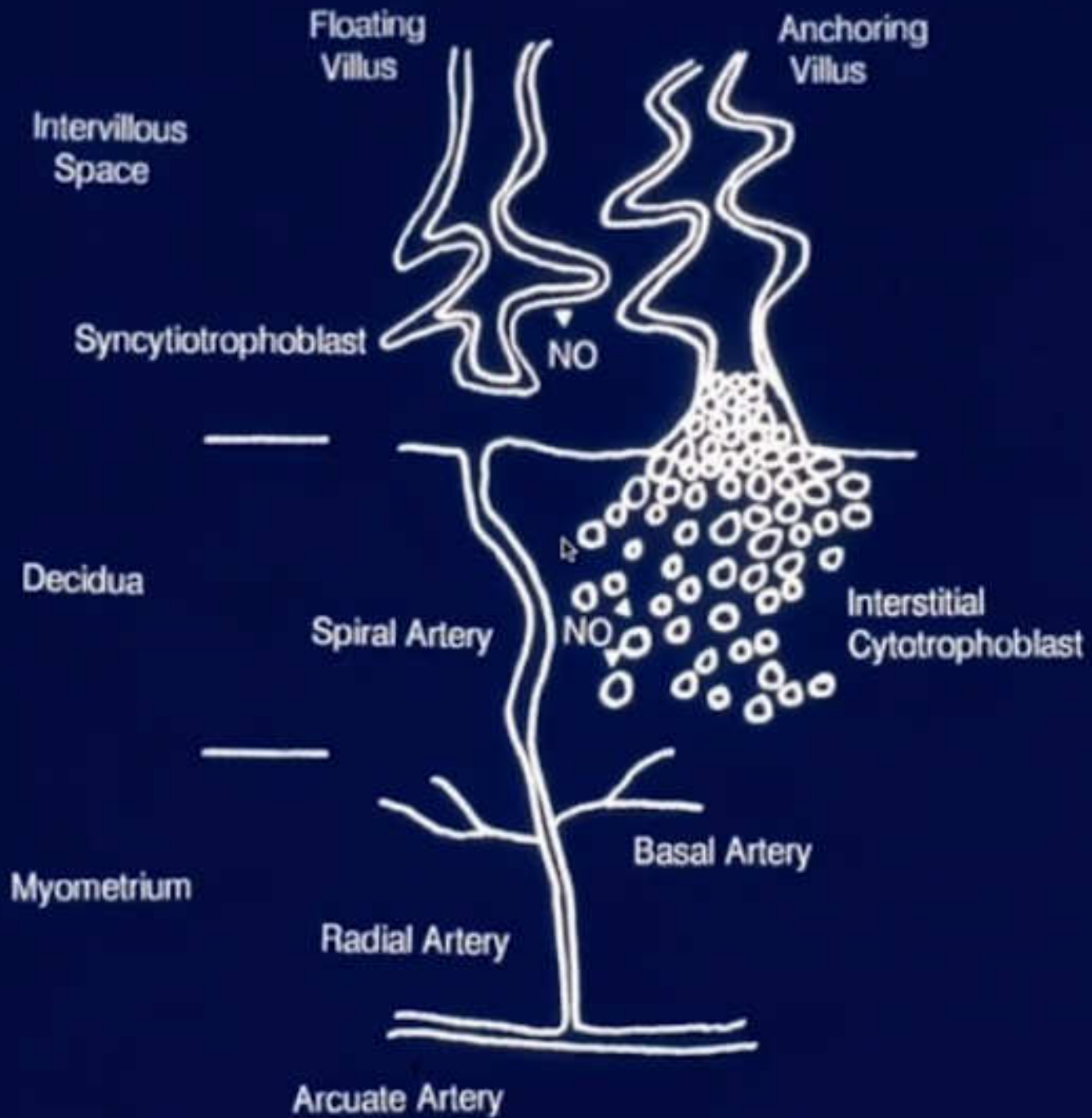
1<sup>st</sup> trimester

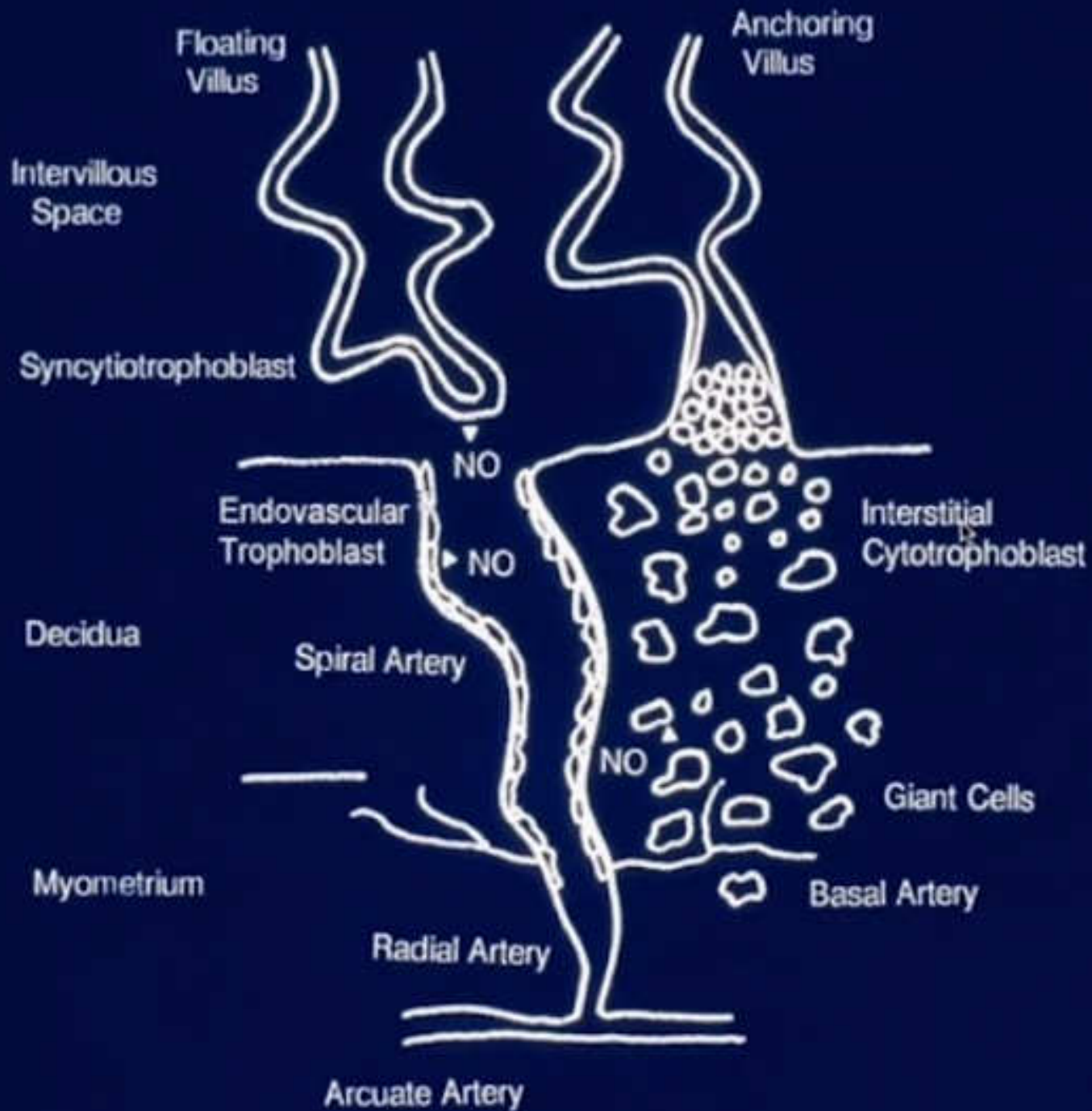


3<sup>rd</sup> trimester

The full-term placenta showing the maternal and fetal portions  
(Enlarged view to show placental membrane)







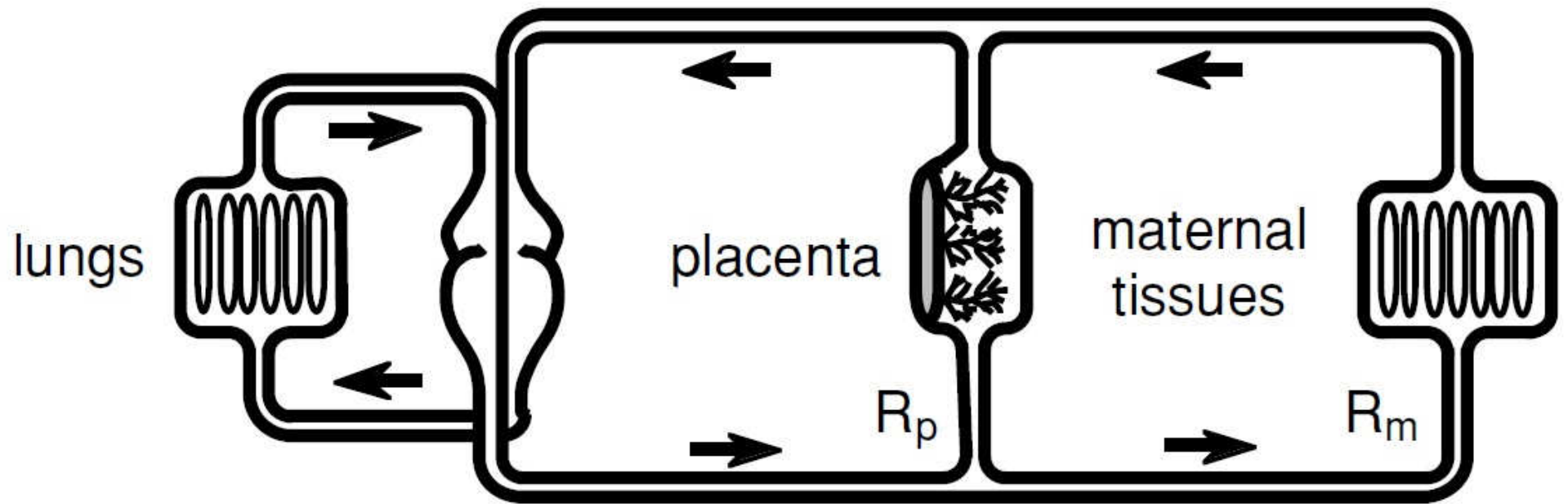
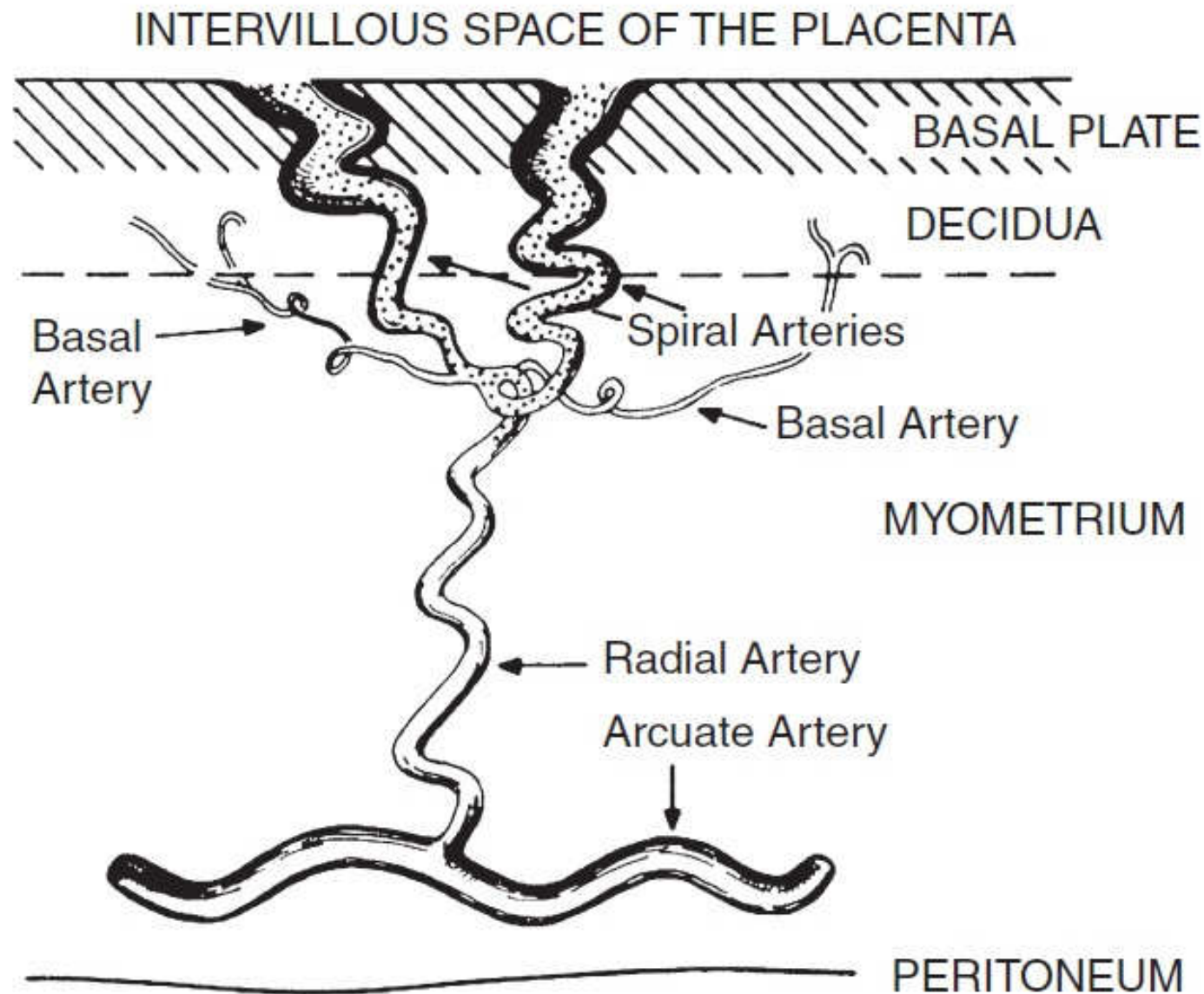
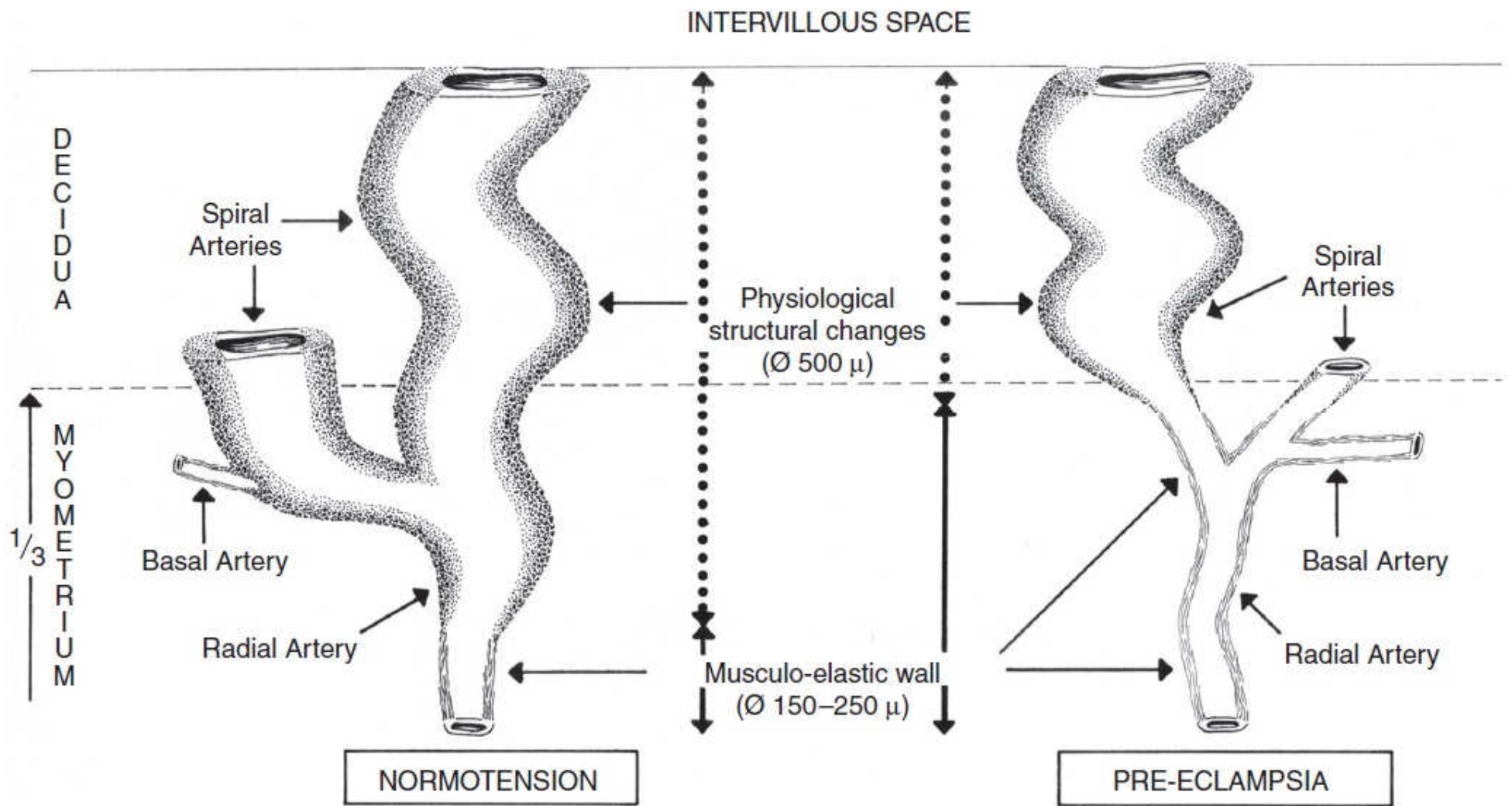


Figure 17.1. Schematic diagram of the maternal circulation during pregnancy. A proportion of maternal systemic blood flow is diverted through the intervillous space of the placenta. This proportion is determined by the relative values of the uteroplacental resistance ( $R_p$ ) and the nonplacental resistance ( $R_m$ ).

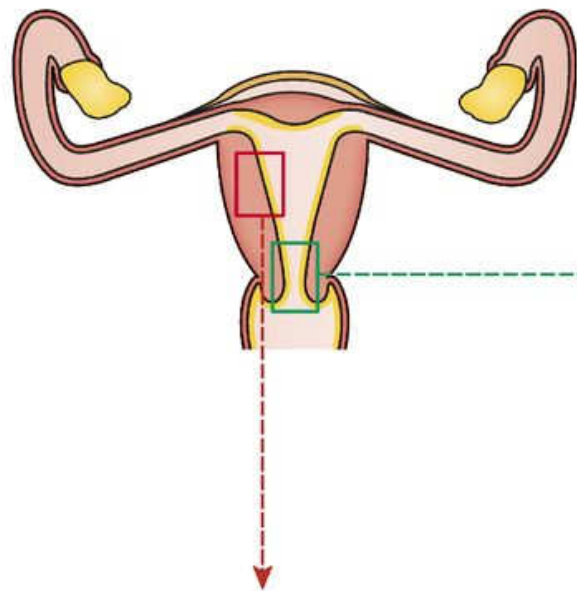


**Fig. 2.2** Diagram of the maternal blood supply to the placental bed and intervillous space of the placenta showing physiological changes of the spiral arteries in the basal plate, decidua and junctional zone myometrium. After Brosens *et al.* [39].



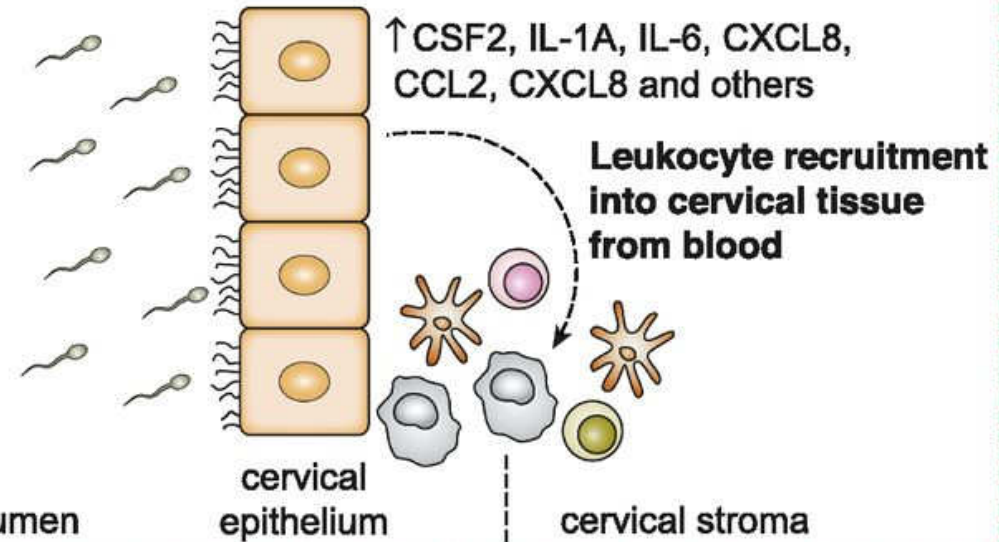
**Fig. 3.2** Diagram of the extent of physiological changes in the placental bed in normal pregnancy and preeclampsia.





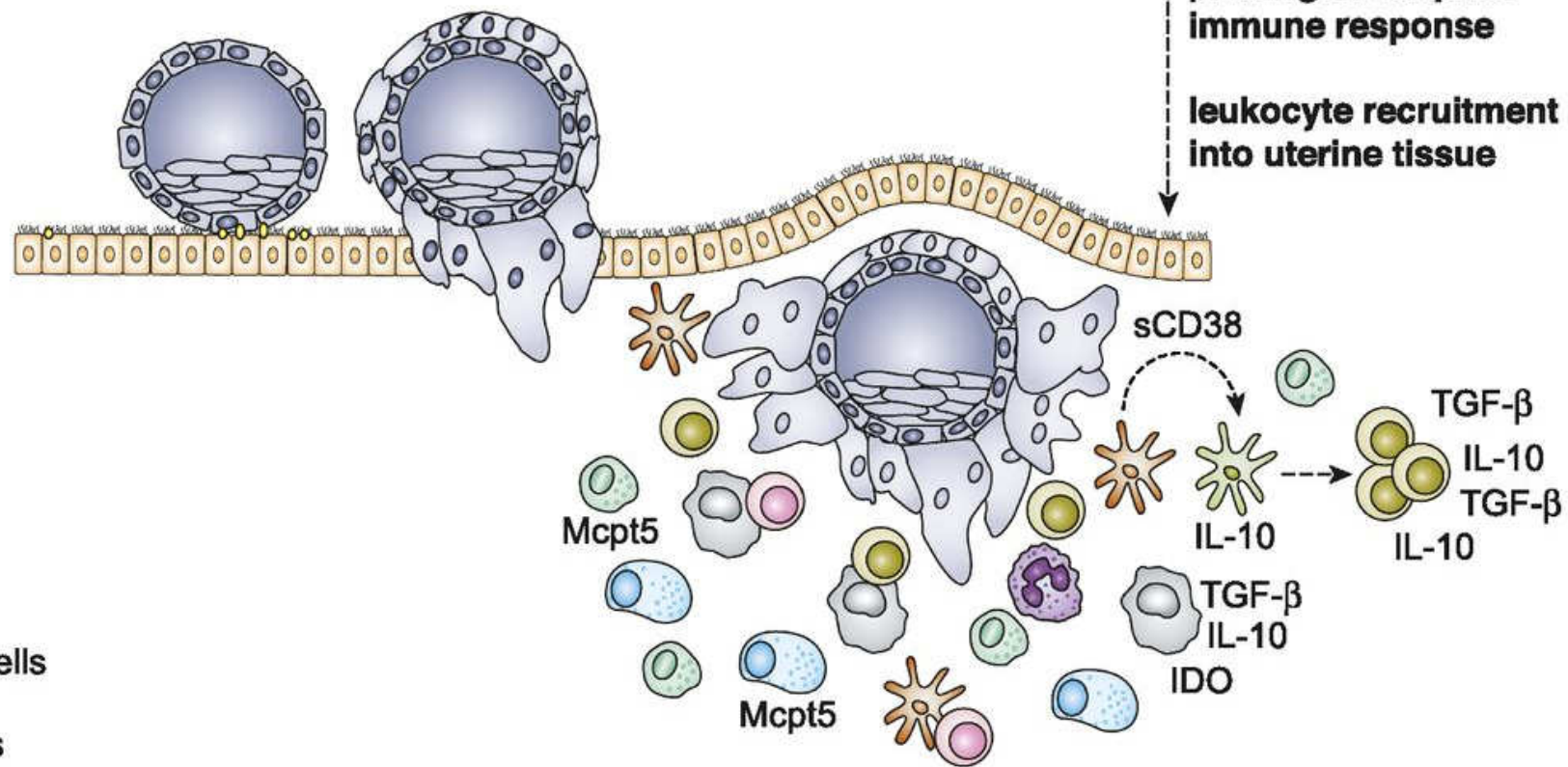
### seminal fluid-induced inflammation in cervix

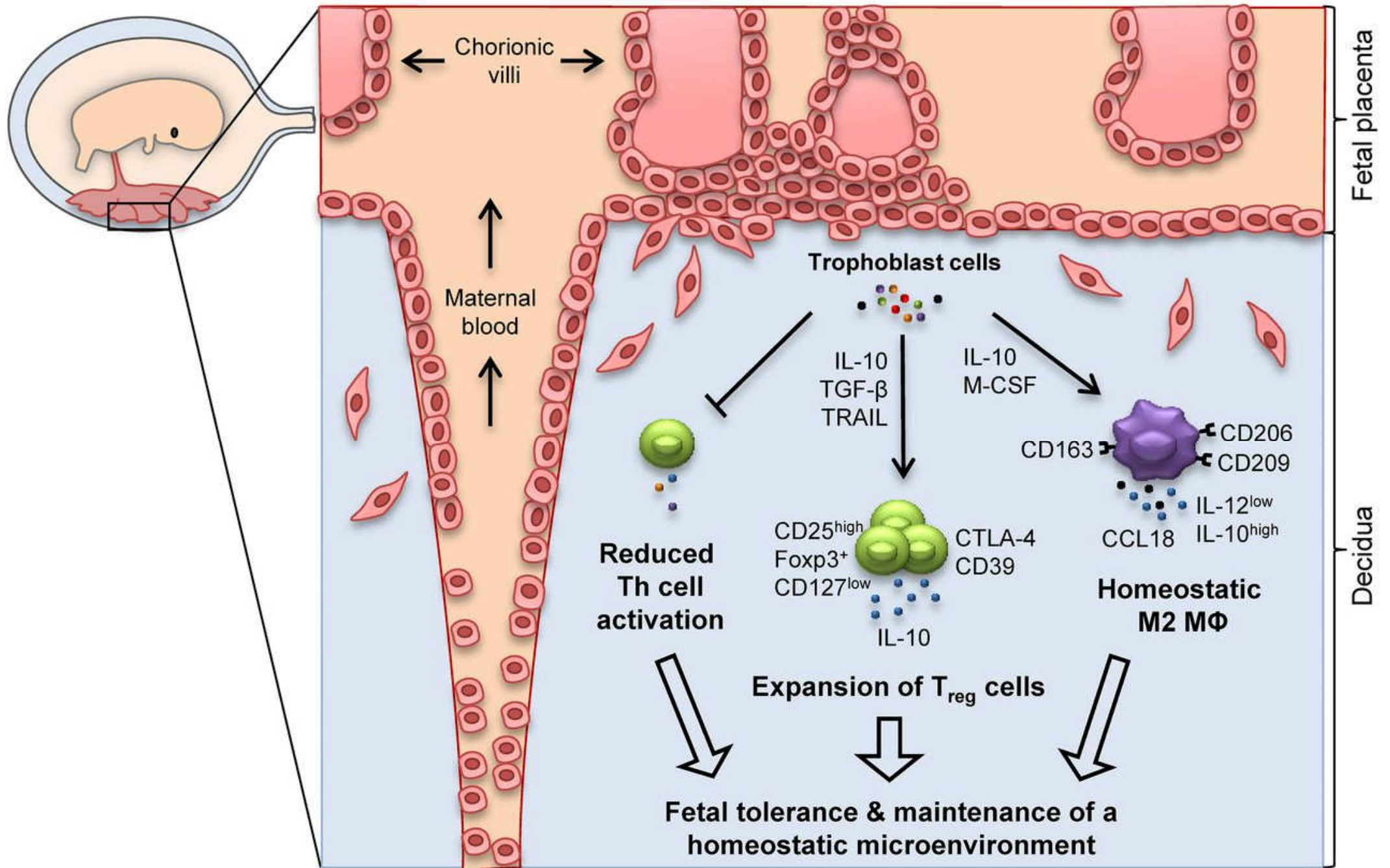
TGF- $\beta$ 1  
TGF- $\beta$ 2  
TGF- $\beta$ 3  
PGE  
sCD38  
HLA-G  
IFN- $\gamma$



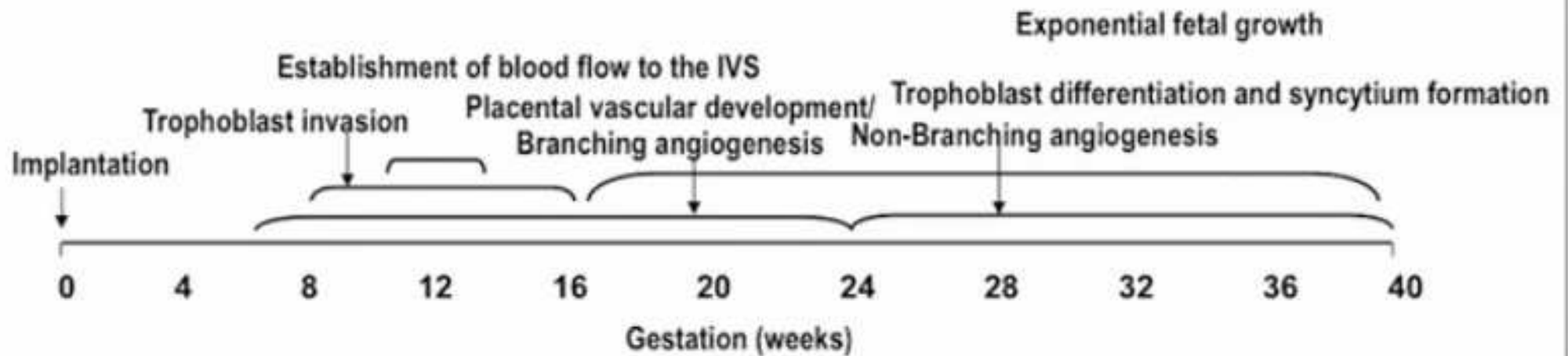
### priming of adaptive immune response

### leukocyte recruitment into uterine tissue





# Critical periods during placental development



## Функции трофобласта

- Эпителиальная
    - Транспорт питательных веществ (глюкоза, аминокислоты, липиды)
    - Экспрессия рецепторов
  - Эндокринная
    - Стероидные гормоны
    - Пептидные гормоны, простагландины
  - Эндотелиальные
    - NO, простагландины
    - Аннексин V
    - Про- и ангиогенные факторы
- 
-

## Гормоны и факторы роста, продуцируемые плацентой человека

- Эстрогены
  - Прогестерон
  - Ингибин/активин
  - Оксид азота
  - ХГЧ
  - ГнРГ
  - Плацентарный гормон роста
  - Плацентарный лактоген
  - IGF-1, IGF-2
  - Соматостатин
  - PlGF, sFlt1, sEndoglin
  - CRH
  - TRH
  - Лептин
  - VEGF
  - Нейропептид Y
  - Предсердный натриуретический гормон
  - Энкефалины
  - Серотонин
  - Эритропоэтин
  - Проренин
  - Релаксин
  - PTHrP
  - 1,25 дигидроксивитамин D3
- 
-

## *Конфаундеры / неблагоприятные факторы окружающей среды*

- Пол плода (огромная разница в экспрессии генов в зависимости от пола плода). В частности, если плод женского пола, экспрессия генов иммунной системы гораздо более выражена)
  - Этническая принадлежность
  - Факторы внешней среды
    - Ожирение, питание
    - Медицинские состояния (ГДМ, преэклампсия)
    - Оксигенация, оксидативный стресс, курение
    - Иммунный статус, инфекции
    - Эндокринные дизрапторы (бисфенолы), ксенобиотики
    - Стресс
    - Вспомогательные репродуктивные технологии
- 
-

## *Геномный конфликт и импринтинг*

Что такое геномный импринтинг и почему он появился в процессе эволюции?

Экспрессия генов, в зависимости от того, унаследованы они от отца или от матери

Основные зоны импринтинга:

- плацента
  - ГОЛОВНОЙ МОЗГ
  
  - Карциногенез
  - Стволовые клетки
  - Вспомогательные репродуктивные технологии
- 
-

Как  
работает  
импринти  
нг в  
течение  
жизненног  
о цикла

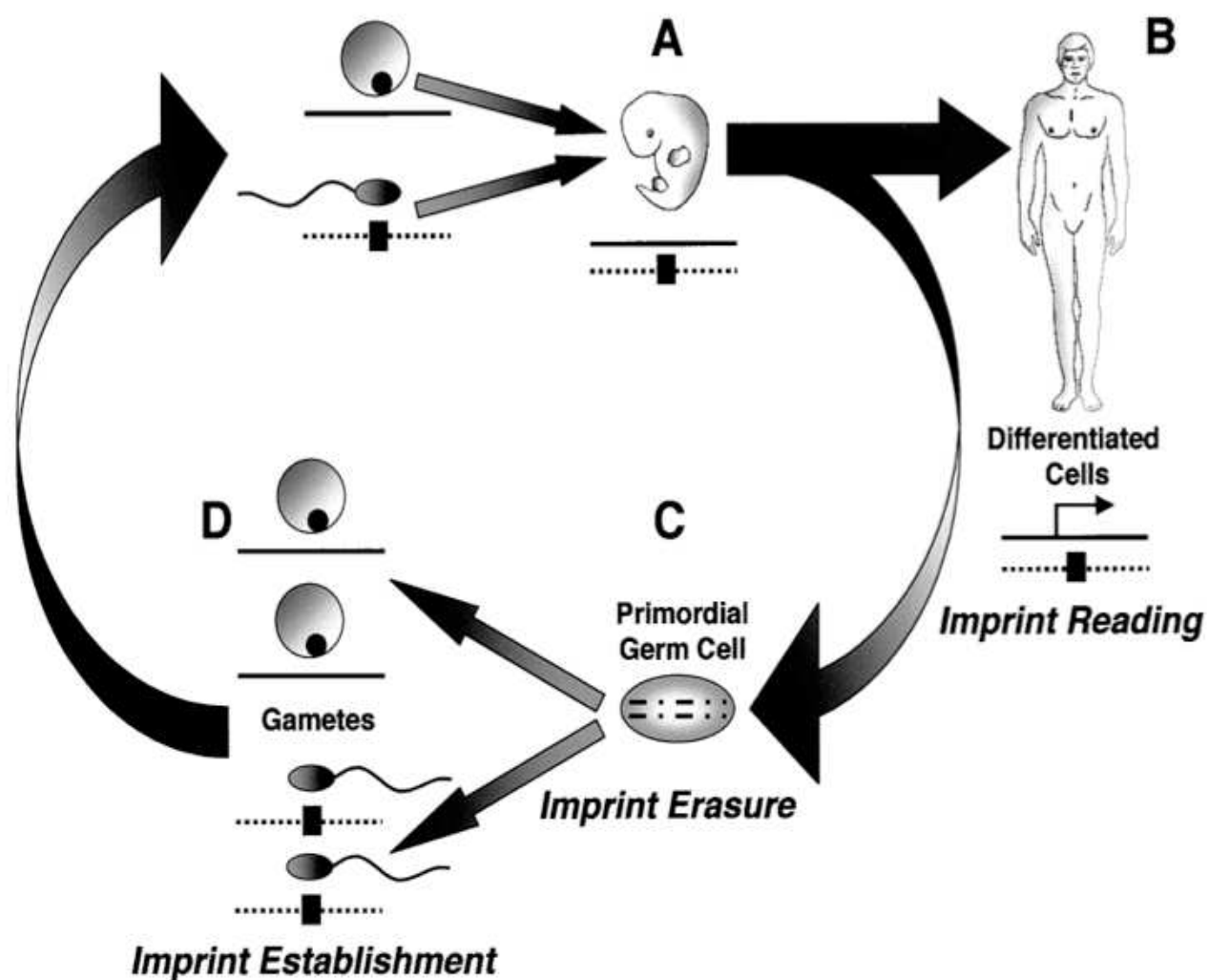


Figure 1. Imprint establishment and propagation during gametogenesis and development. The paternal allele (dashed line) is imprinted and the maternal allele is expressed (solid line). The "imprint mark" (black box) represents a parental-specific methylation established during gametogenesis. **A:** The maternal and paternal genomes have different imprint patterns following fertilization. **B:** Both "imprint marks" and imprint reading are maintained during somatic cell division. **C:** The parental specific imprints are erased in the primordial germ cells. **D:** The appropriate "imprint marks" are reestablished for the next generation.

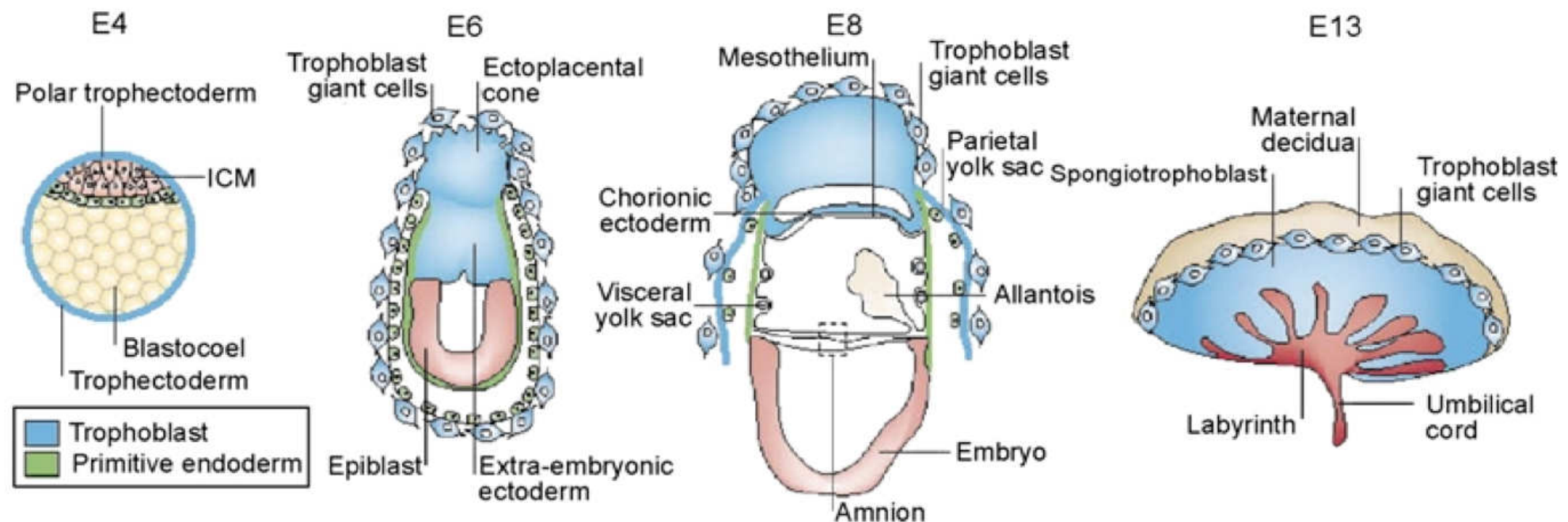


# Импринтированные гены являются «господами» плацентации.

## Они контролируют развитие и

### Regulation of supply and demand for maternal nutrients in mammals by imprinted genes

Wolf Reik\*, Miguel Constância\*, Abigail Fowden†, Neil Anderson\*, Wendy Dean\*, Anne Ferguson-Smith‡, Benjamin Tycko§ and Colin Sibley ¶



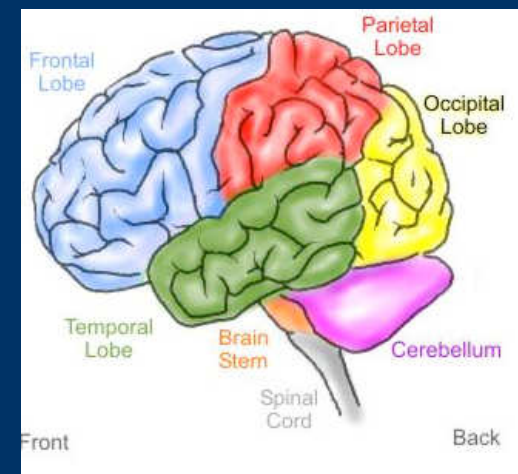
**Figure 1. Placental development in the mouse.**

Early development of the mouse embryo from embryonic day (E) 4 – E13, showing the origins of the extra-embryonic lineages and the components of the placenta. ICM, inner cell mass. (After Rossant & Cross, 2001.)

Downloaded from [jp.physoc.org](http://jp.physoc.org) at SIMON FRASER UNIV on December 10, 2007

## Экспрессия импринтированных генов в плаценте и головном мозге

- Известно более 100 импринтированных генов, значительно большее их число предсказано либо требует подтверждения
- Главным местом экспрессии импринтированных генов является «социальная» зона – ПЛАЦЕНТА, которая обеспечивает транспорт ресурсов между матерью и плодом
- *Малые* отклонения в плацентарной функции могут быть полезны для плода или матери. *Значительные* отклонения могут стать опасными для обоих
- Вторым наиболее значимым местом импринтинга генов является «социальный» МОЗГ

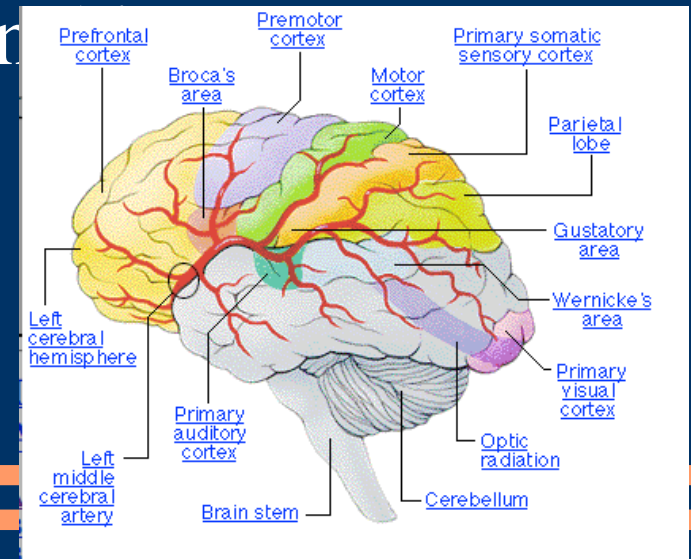


## Импринтинг и головной мозг

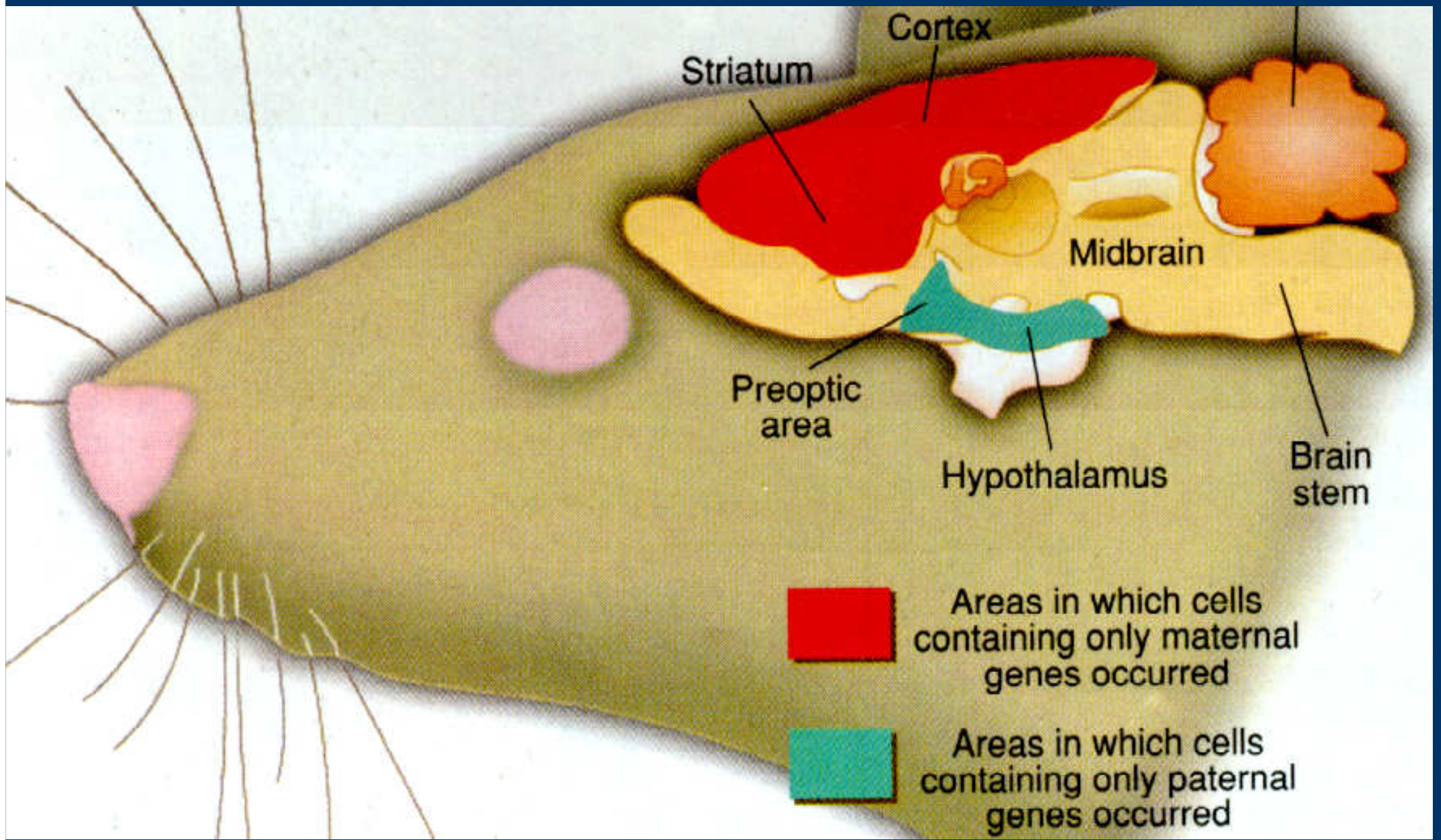
‘большинство импринтированных генов будет влиять на то, сколько ресурсов потомство получает от матери в ущерб ресурсам, предназначенных для других братьев и сестер. Поэтому ожидается, что импринтинг будет затрагивать локусы, которые влияют на рост плаценты, сосание груди, поведение новорожденного, аппетит, метаболизм питательных веществ и скорость постнатального роста... стоит рассмотреть гипотезы, как импринтинг будет влиять на контроль аппетита и гипоталамические функции’

David Haig. Genomic Imprinting and Kin

После плаценты  
наиболее значимой зоной  
импринтинга является  
ГОЛОВНОЙ МОЗГ



# «Химерический» мозг мыши



## Мать и «материнский» мозг



- является главной для заботы и питания малыша
- дает равное количество генов всем своим детям (по 50%)
- ее гены «выстраивают» ту часть мозга, которая отвечает за заботу и кормление и обеспечивает запрет и ограничение: неокортекс

## *Отец и «отцовские» гены*

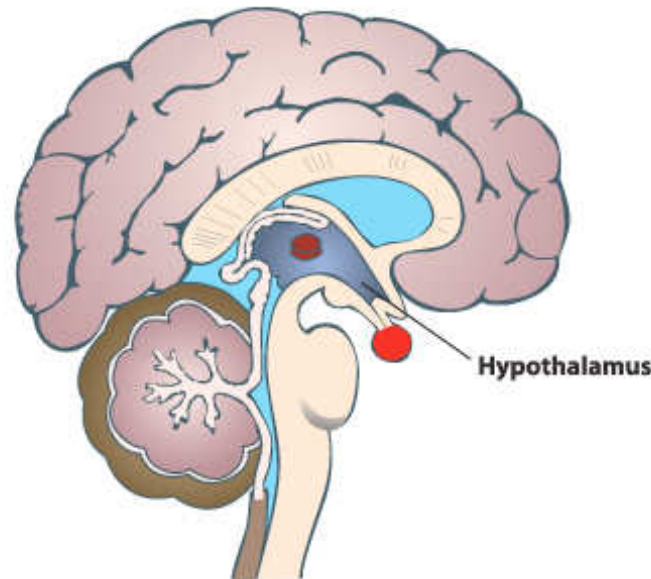
- Полагается на свои гены для контроля роста, развития и поведения
- Другие дети в семье не обязательно разделяют его гены
- Его гены «выстраивают» *лимбическую кору*



# Отцовские гены более всего экспрессированы в гипоталамусе и таким образом влияют на энергетический метаболизм и другие основополагающие функции организма (еду, уровень активности, секс, сон)

Table 8.1. Imprinted Genes Expressed in Brain and Placenta

Gene	Parental imprint	Brain expression	Family/protein	References
Necdin	(M)	Hypo	Neuronal growth suppressor	Coan <i>et al.</i> , 2005; Watrin <i>et al.</i> , 2005
Dlk1	(M)	Hypo/pit	Negative regulator of notch 1	Coan <i>et al.</i> , 2005; Croteau <i>et al.</i> , 2005
Sgce	(M)	Hypo	Sarcoglycan family	Coan <i>et al.</i> , 2005; Yokoi <i>et al.</i> , 2005
Peg3	(M)	Hypo/pit	Bac transport—apoptosis	Coan <i>et al.</i> , 2005; Li <i>et al.</i> , 1999
Peg1	(M)	Hypo/pit	$\beta$ -hydrolase fold family	Coan <i>et al.</i> , 2005; Lefebvre <i>et al.</i> , 1998
Magel2	(M)	Hypo	MAGE like protein	Coan <i>et al.</i> , 2005; Watrin <i>et al.</i> , 2005
Snrp	(M)	Hypo	Nuclear ribonuclear protein	Kaneko-Ishino <i>et al.</i> , 2003
Nnat	(M)	Hypo	Phosphorylates CREB	Kaneko-Ishino <i>et al.</i> , 2003



## Импринтинг и рак

Отцовские экспрессированные гены усиливают рост/пролиферацию. Некоторые из них являются «онкогенами»

Материнские экспрессированные гены ограничивают рост/пролиферацию; некоторые из них являются «супрессорами» опухолей

Paternal and maternal genomes confer opposite effects on proliferation, cell-cycle length, senescence, and tumor formation

Lidia Hernandez, Serguei Kozlov, Graziella Piras\*, and Colin L. Stewart†

Cancer and Developmental Biology Laboratory, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, Frederick, MD 21702

Loss of imprinting is the silencing of active imprinted genes or the activation of silent imprinted genes, and it is one of the most common epigenetic changes associated with the development of a wide variety of tumors. Here, we have analyzed the effects that global imprinted gene expression has on cell proliferation and transformation. Primary mouse embryonic fibroblasts (MEFs), whose entire genome is either exclusively paternal (androgenetic) or maternal (parthenogenetic), exhibit dramatically contrasting patterns of growth. In comparison with biparental MEFs, androgenetic proliferation is characterized by a shorter cell cycle, increased saturation density, spontaneous transformation, and formation of tumors at low passage number. Parthenogenetic MEFs reach a lower saturation density, senesce, and die. The maternally expressed imprinted genes *p57<sup>kip2</sup>* and *M6P/Igf2r* retard proliferation and reduce the long-term growth of MEFs. In contrast, the paternally expressed growth factor *Igf2* is essential for the long-term proliferation of all genotypes. Increased *Igf2* expression in primary MEFs not only stimulates proliferation, but also results in their rapid conversion to malignancy with tumor formation of short latency. Our results reveal that paternally expressed imprinted genes, in the absence of maternal imprinted genes, predispose fibroblasts to rapid transformation. A potent factor in their transformation is IGF2, which on increased expression results in the rapid conversion of primary cells to malignancy. These results reveal a route by which malignant choriocarcinoma may arise from molar pregnancies. They also suggest that the derivation of stem cells from parthenogenetic embryos, for the purposes of therapeutic cloning, may be ineffective.

genomic imprinting | uniparental | *Igf2* | *p57<sup>kip2</sup>* | cloning



## Главные механизмы, с помощью которых геномный импринтинг может влиять на канцерогенез

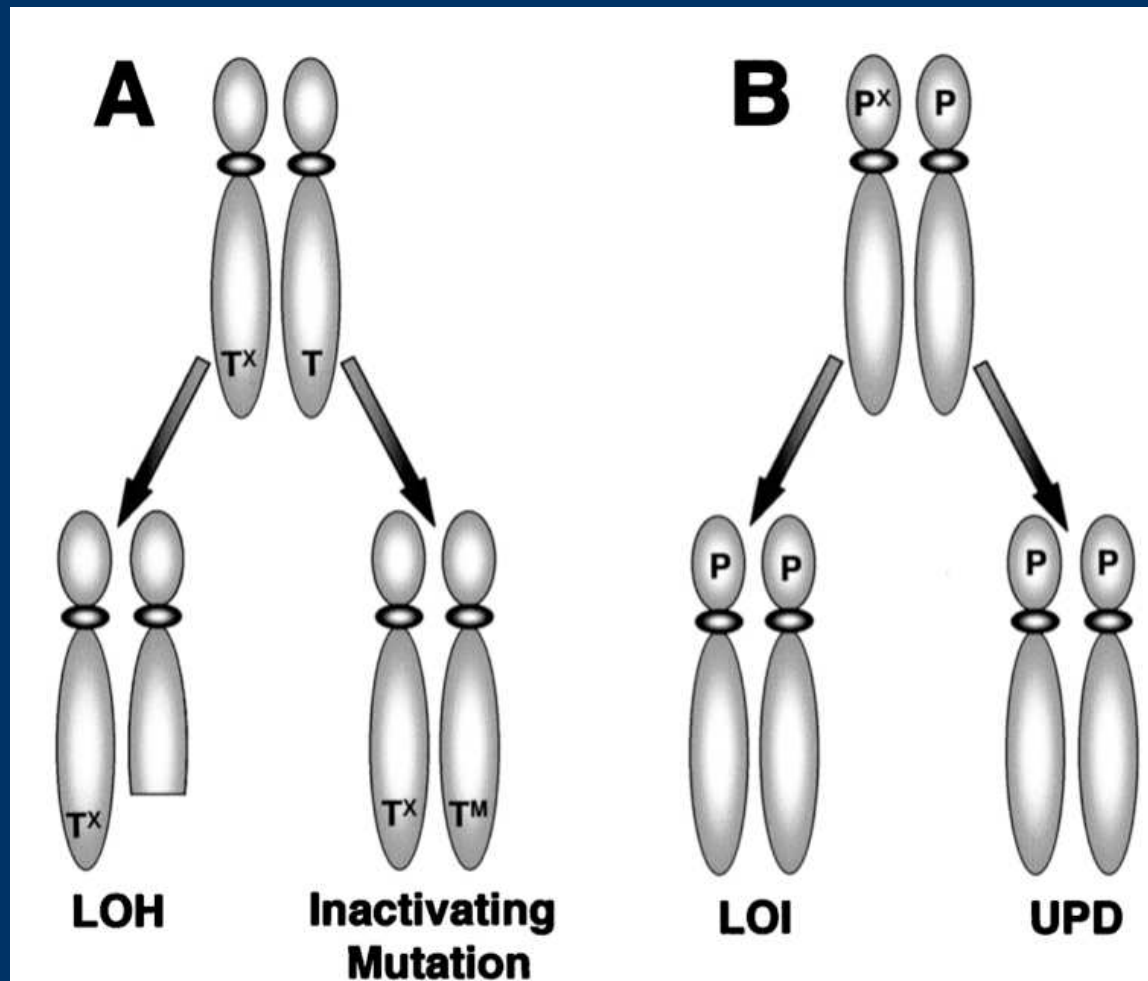
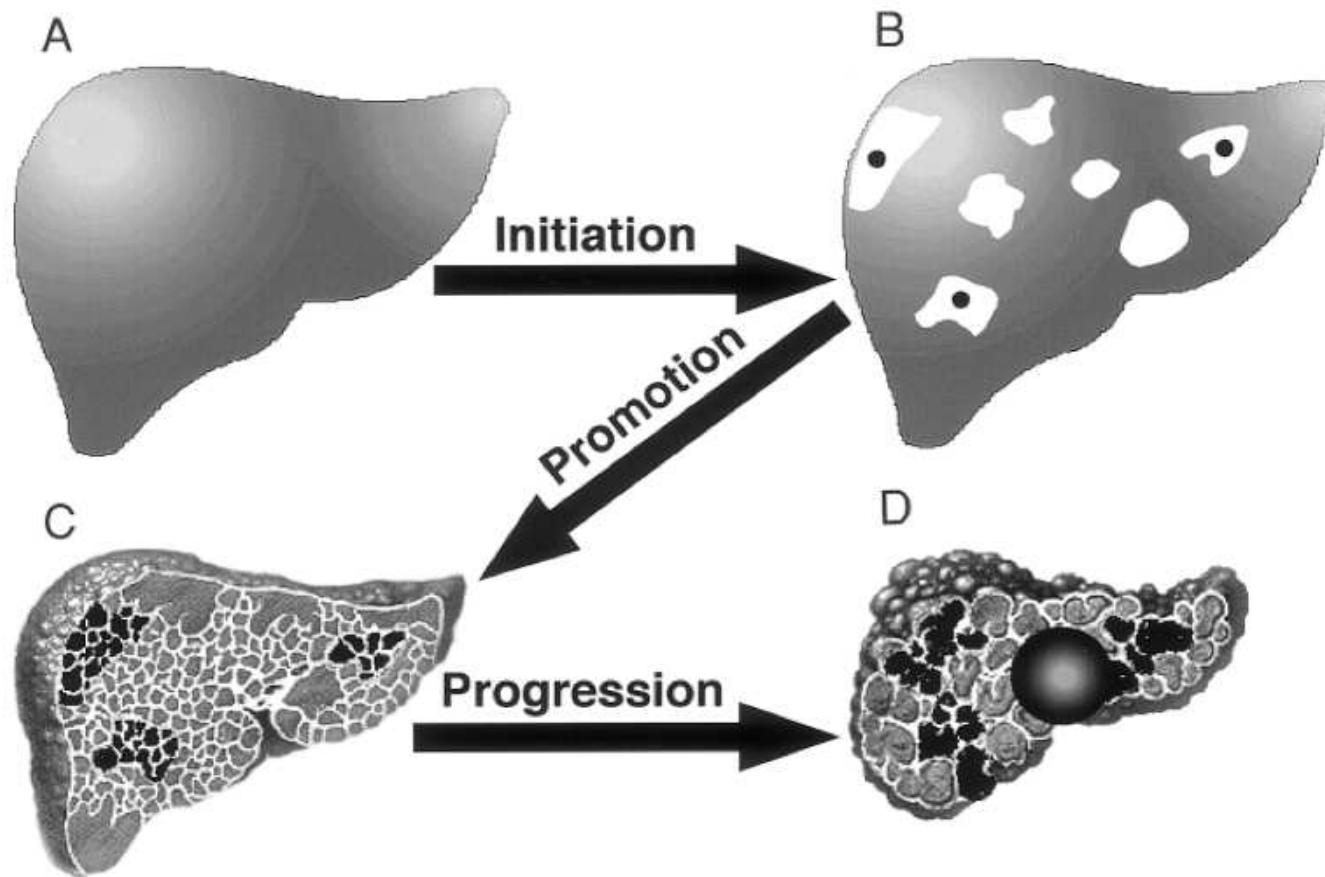


Figure 3. **A:** Only one allele of a tumor suppressor gene ( $T$ ) is expressed because of genomic imprinting ( $T^X$ ). Loss of heterozygosity (LOH) of the expressed allele or an inactivating mutation in the expressed allele ( $T^M$ ) results in loss of tumor suppressor function. **B:** Only one allele of the proto-oncogene ( $P$ ) is expressed because of genomic imprinting ( $P^X$ ). Loss of imprinting (LOI) or uniparental disomy (UPD) results in biallelic expression of the proto-oncogene.



**FIG. 1.** Oncogenesis model of hepatocellular carcinoma (HCC) development in patients with liver cirrhosis. (A) Normal human liver. (B) Chronic hepatitis virus infection and/or alcohol abuse results in hepatocyte loss (white areas), and the formation of preneoplastic hepatocytes in which a single allele of the *M6P/IGF2R* tumor suppressor gene is inactivated (●). (C) The preneoplastic, *M6P/IGF2R*-mutated hepatocytes preferentially regenerate and/or survive, forming clonal lesions (black areas) in the cirrhotic liver. (D) These clonal regions of preneoplastic hepatocytes (black areas) continue to expand as liver cirrhosis progresses. Approximately 60% of HCCs (large sphere) ultimately arise from this clonally expanded population of preneoplastic, *M6P/IGF2R*-mutated hepatocytes; both alleles of the *M6P/IGF2R* are commonly inactivated in the HCCs.

# Импринтинг и вспомогательные репродуктивные технологии (Eaton R. Maher)

BWS = синдром Беквита-Видермана



В 3-4 раза чаще после ЭКО

**Table. 1 Genetic diseases caused by imprinting effects in humans (tab001gml)**

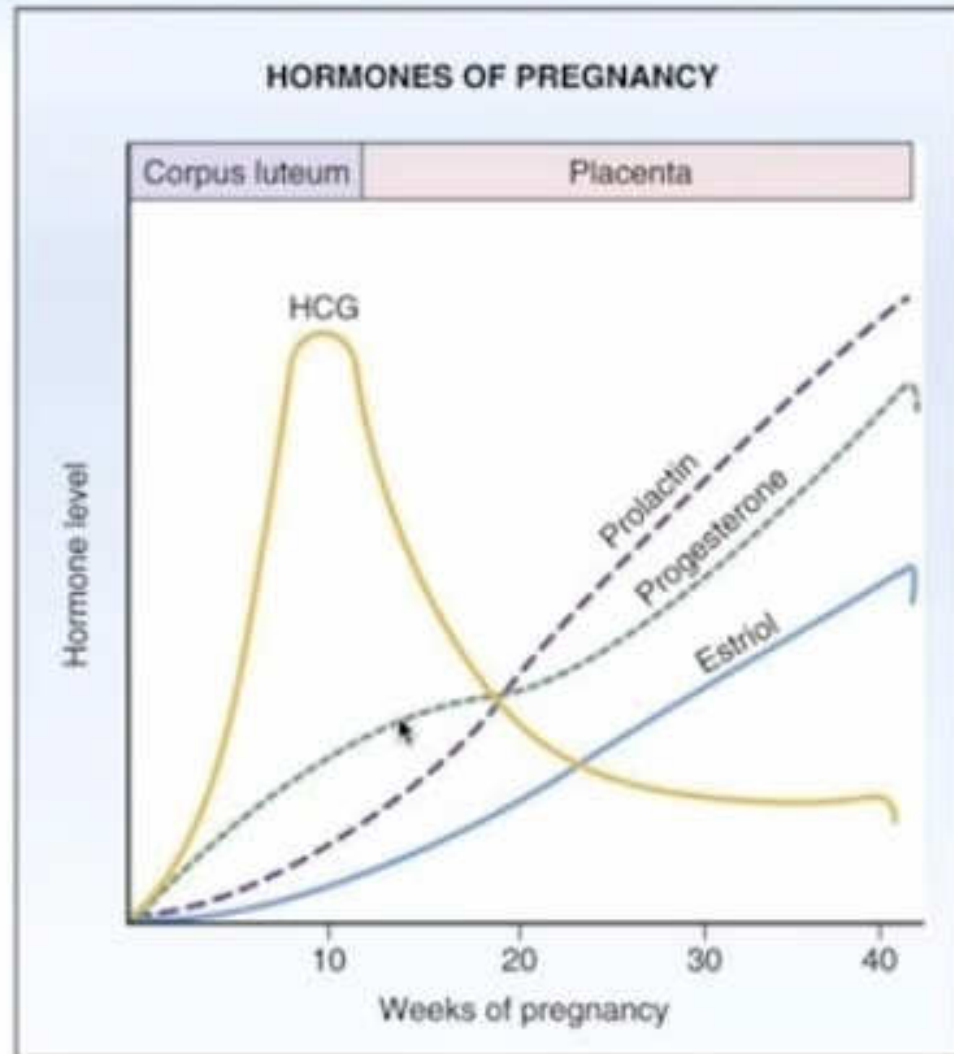
Imprinted region	Disease	Refs
mUPD7	Silver–Russell syndrome	76, 77, 78
Segmental pUPD11p15.5	Beckwith–Wiedemann syndrome	9, 101, 102
mUPD14	MatUPD14 syndrome	93, 94
pUPD14	PatUPD14 syndrome	96
mUPD15; chromosomal region 15q11-13	Angelman syndrome	103, 104
pUPD15; chromosomal region 15q11-13	Prader–Willi syndrome	105, 106

Abbreviations: mUPD, maternal uniparental disomy; pUPD, paternal uniparental disomy.

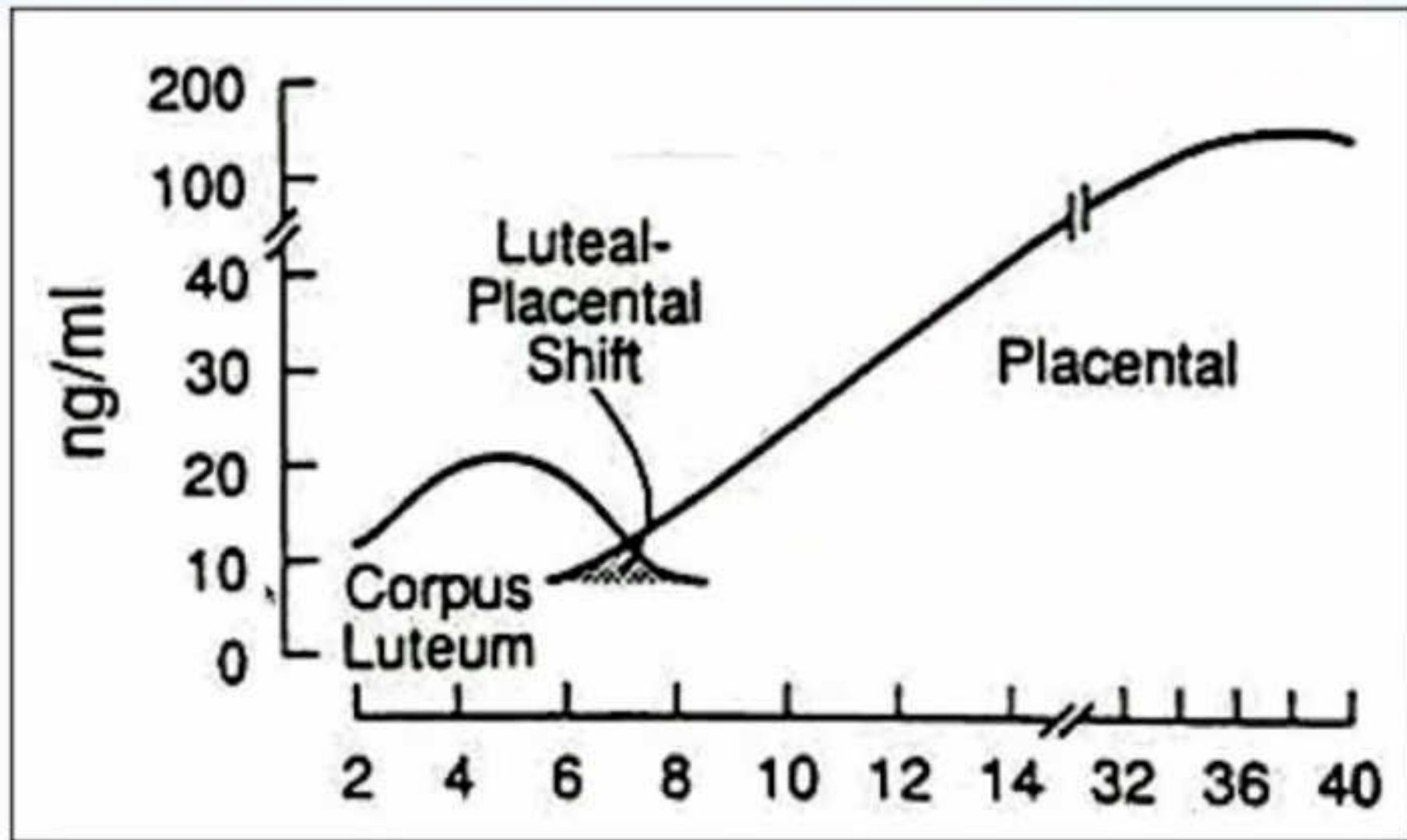
**Table 1.** Details of studies reporting an increased frequency of ART births in BWS

Location	Study design	ART in BWS cohort	Number of BWS ART cases treated with ICSI	Number of BWS ART cases with KvDMR1 (LOM/number tested)	Reference
UK	Retrospective cohort	6/149, expected 1.5 ( $P = 0.009$ )	3/6	2/2	Maher <i>et al.</i> (6)
USA	Retrospective and prospective cohorts	7	5/7	5/6	DeBaun <i>et al.</i> (7)
France	Prospective cohort	3/65, expected 0.49			
	Retrospective cohort	6/149, expected 1.94 ( $P = 0.01$ )	2/6	6/6	Gicquel <i>et al.</i> (8)
Australia	Retrospective case–control	4/37 versus 1/148 controls ( $P = 0.006$ )	1/4	3/3	Halliday <i>et al.</i> (9)

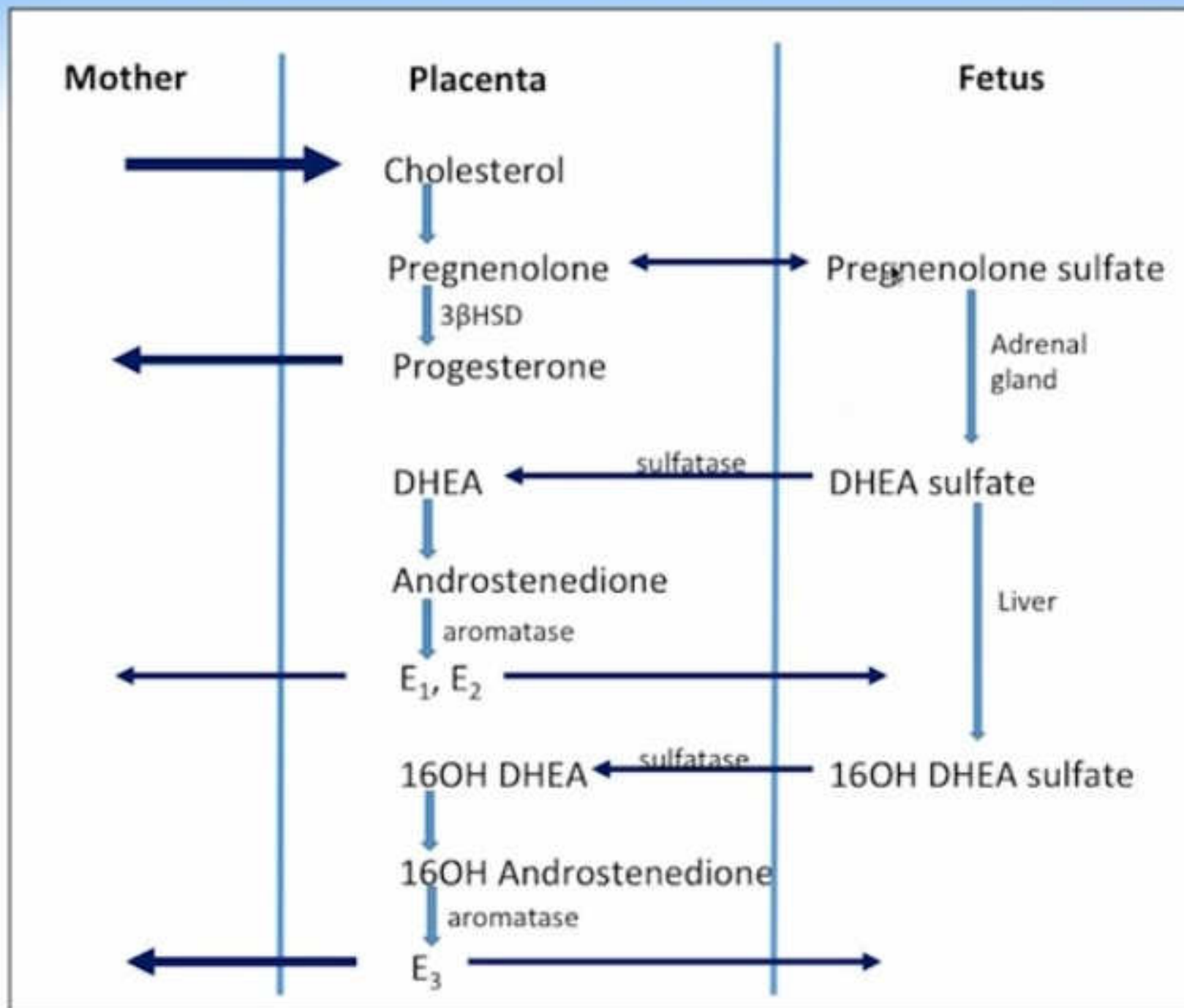
# Hormonal Changes in Pregnancy



# Luteal Placental Shift in Progesterone Production



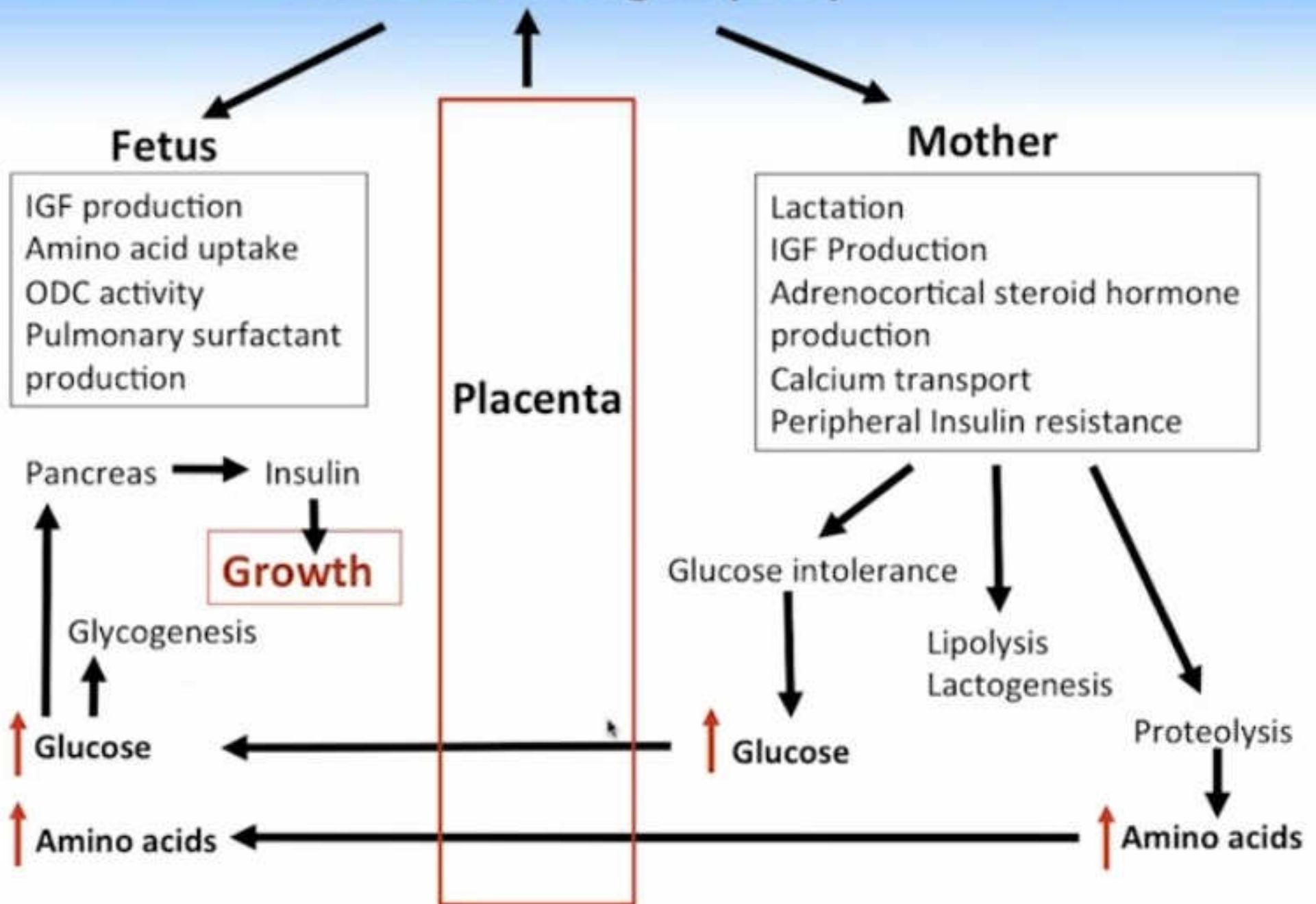
# Placental synthesis of estrogen and progesterone



## *Хорионический соматомаммотропин человека = человеческий плацентарный лактоген (hCS = hPL)*

- Синтезируется синцитиотрофобластом (СТ) в количестве, пропорциональном массе СТ
  - Обнаруживается с 5 недель беременности. В 35 недель 1 г/сут (10% пептидов плаценты) (ср.: 500 мг прогестерона в сут)
  - Секреция в материнский кровоток, действие сходно с гормоном роста (hGH)
  - Повышает в крови свободные жирные кислоты, глюкозу и инсулин, повышает липолиз и резистентность к инсулину (нарушает аптейк глюкозы и глюконеогенез), делая глюкозу и аминокислоты более доступными для плода
  - Не является необходимым для успешной беременности
- 
-

# Placental lactogen (hCS)

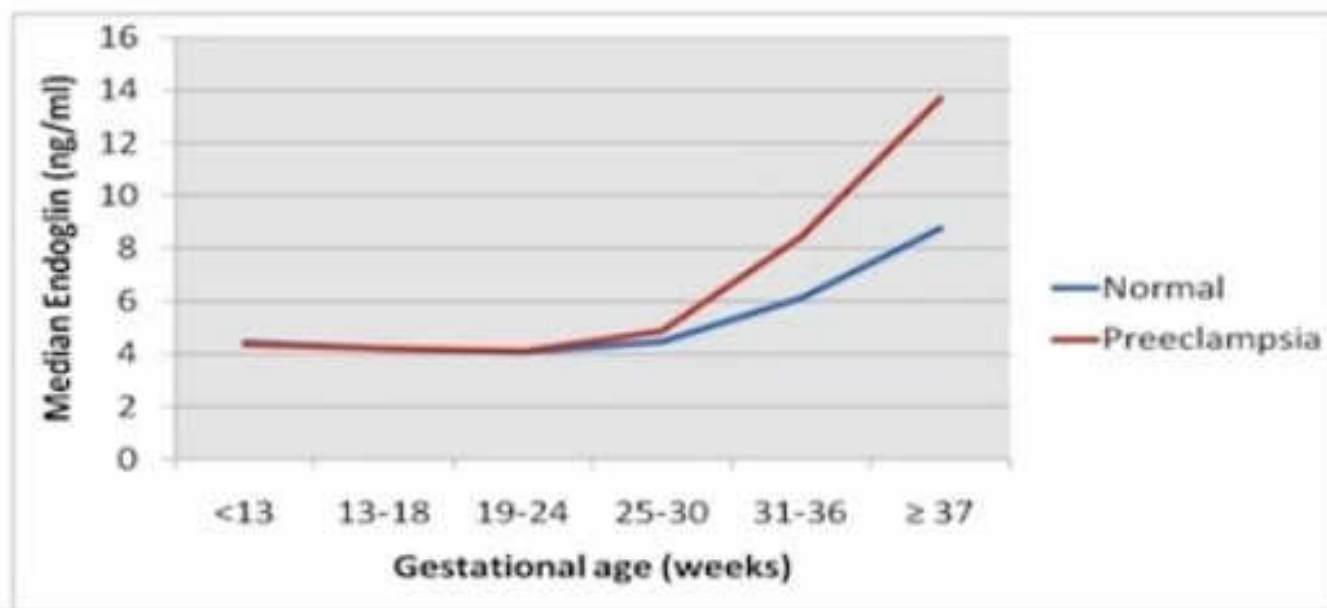
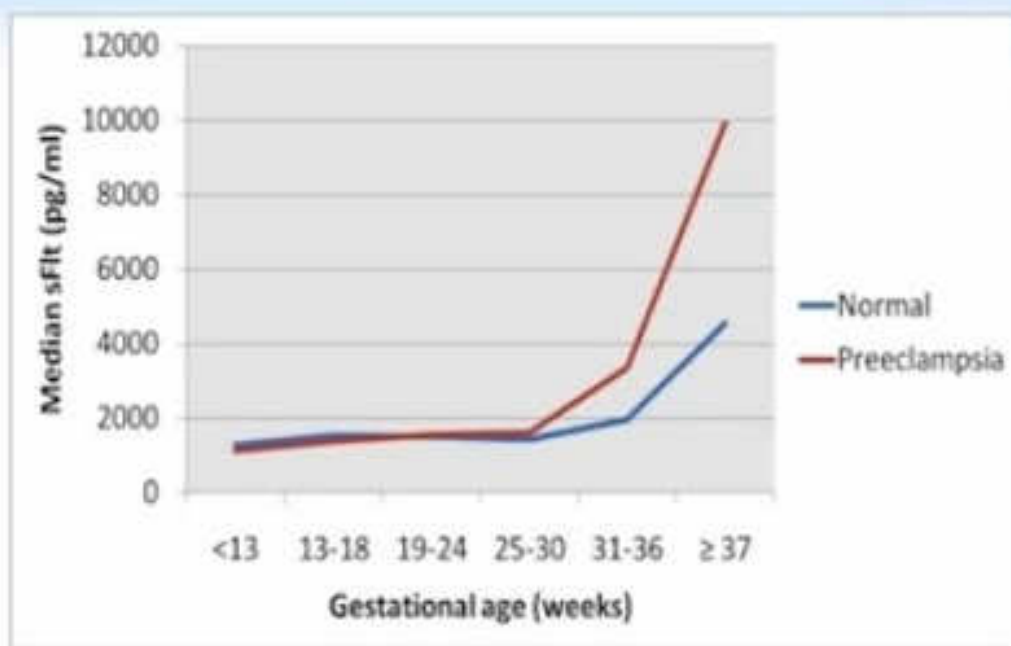
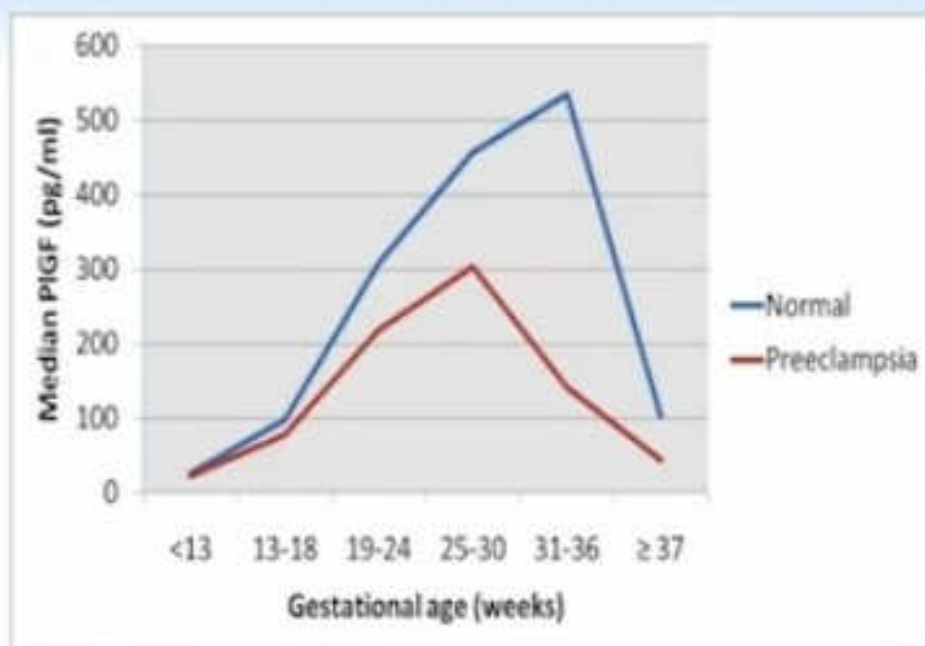




## *Ангиогенные факторы плаценты*

- Про-ангиогенные
  - VEGF (A, B, C, D)
  - PlGF
- Анти-ангиогенные
  - s-endoglin
  - sFlt-1 (s-VEGF-R1)

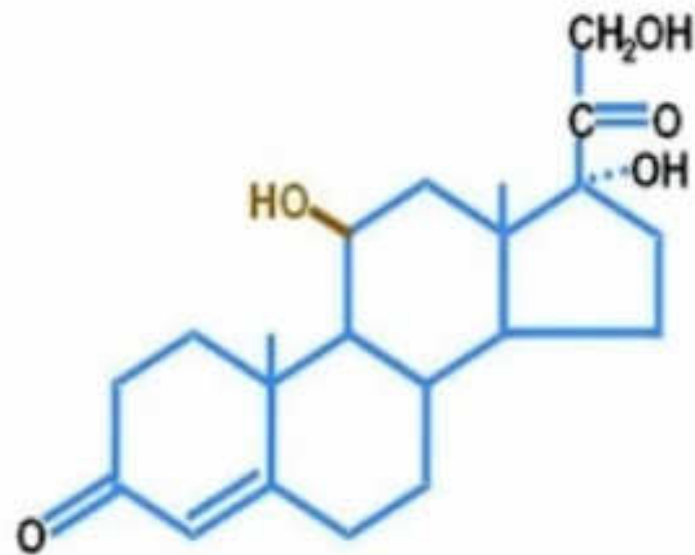
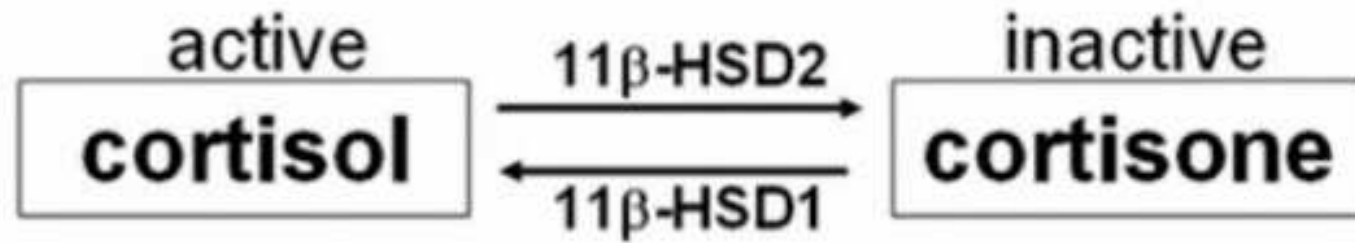
# Serum Concentrations of Angiogenic Factors Throughout Gestation



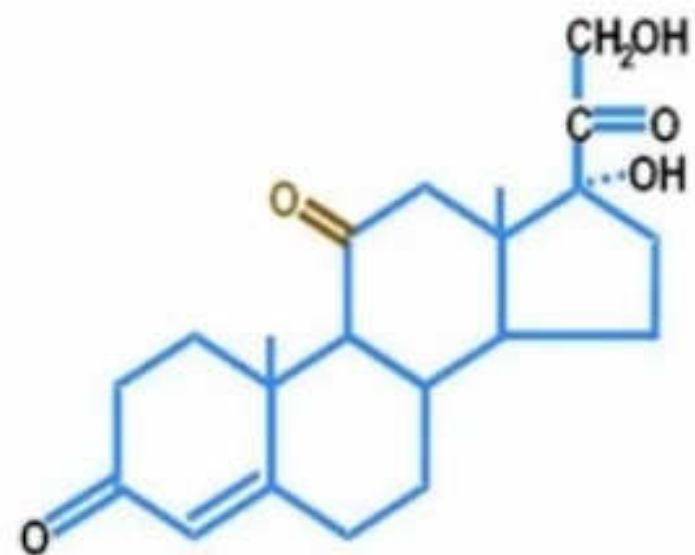
## *Другие факторы, связанные с ухудшением прогноза*

- Кортикотропин-рилизинг гормон (CRH)
  - PAPP-A
  - Ингибин А
  - Плацентарный протеин 13 (placental protein 13, PP13)
- 
-

# Conversion of Cortisol to Cortisone in Placenta

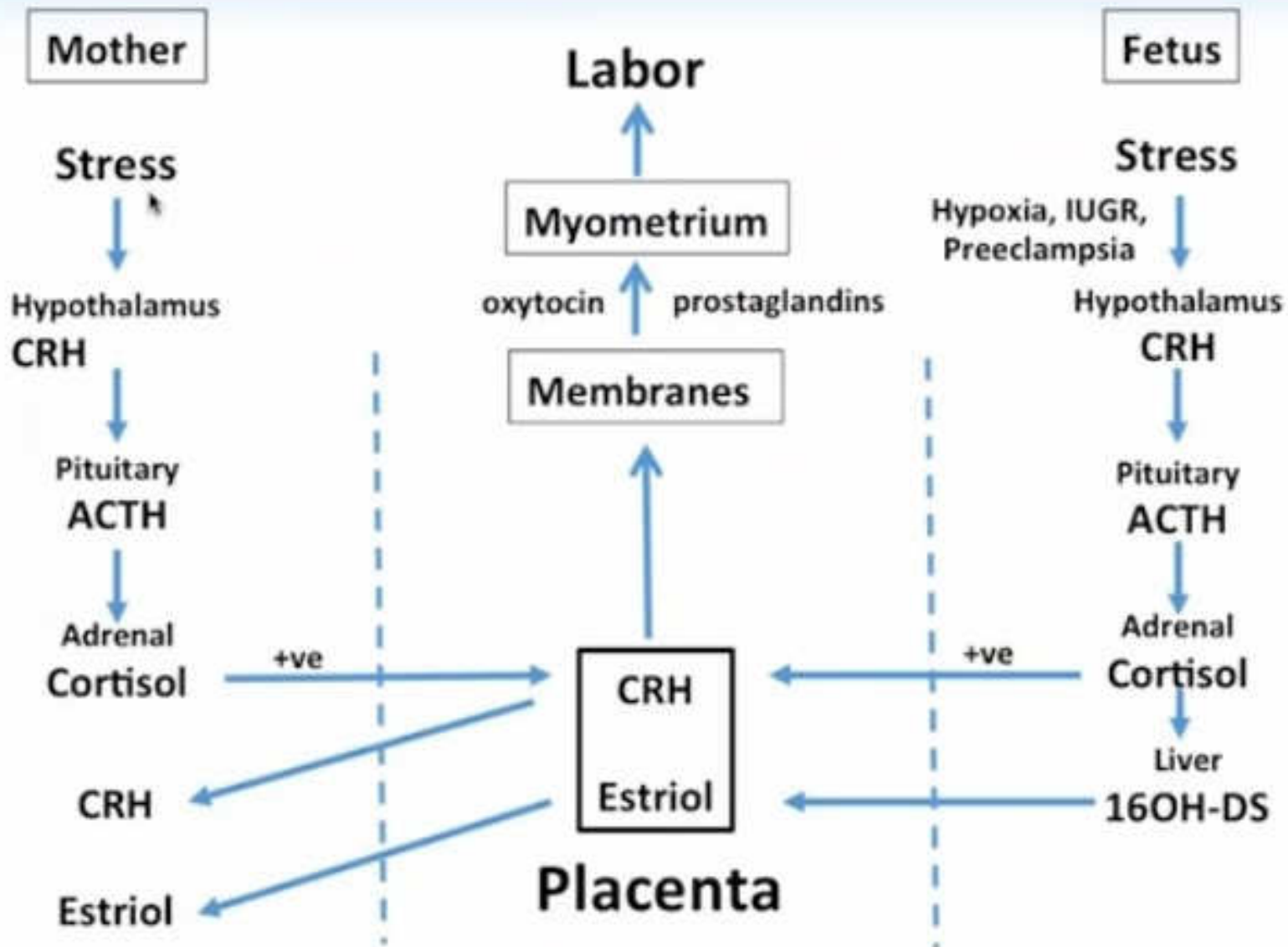


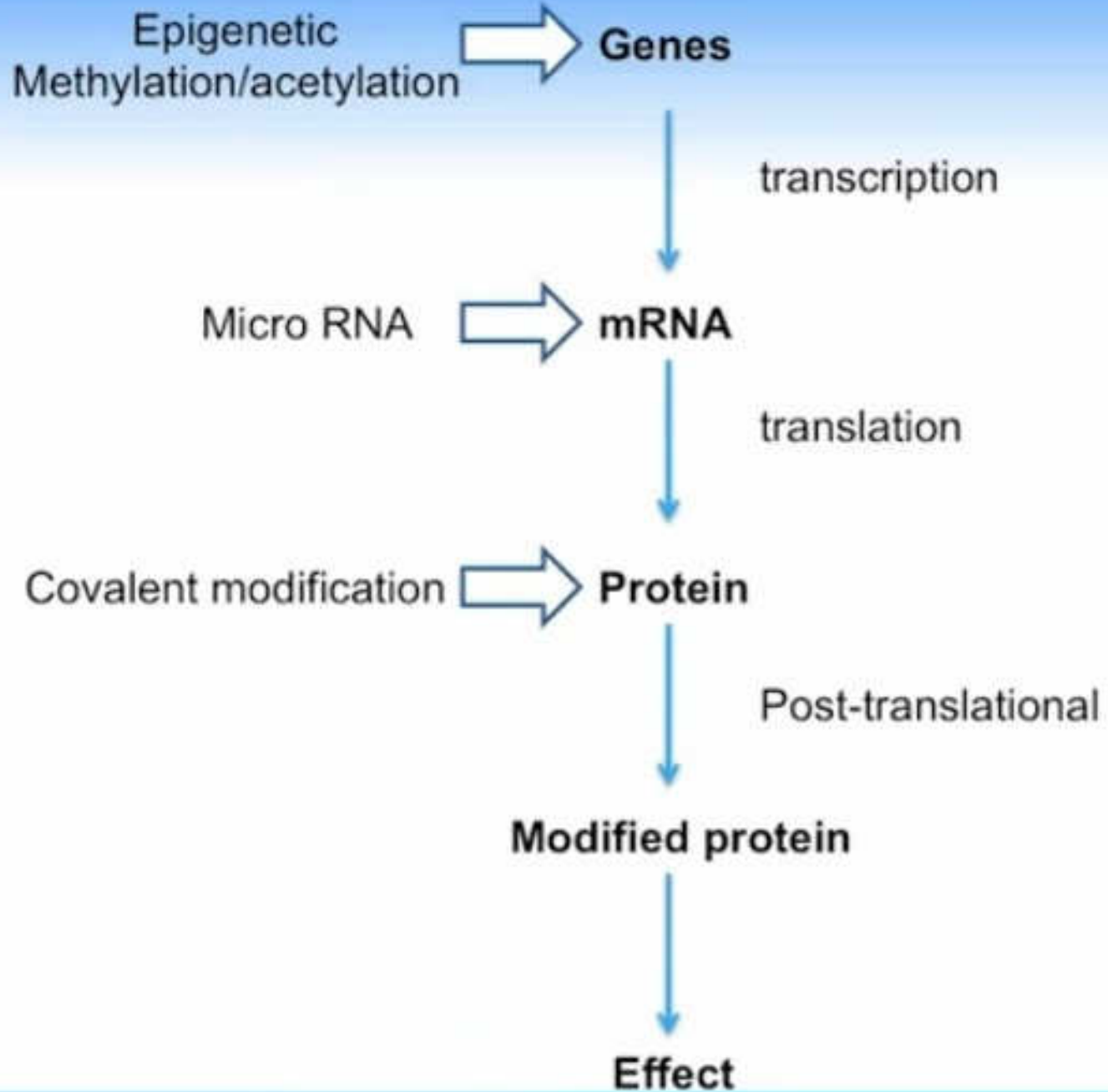
Compound F



Compound E

# Interaction of Stress with the Maternal-Placental-Fetal Unit





## *Факторы, регулирующие гены эпигенетически*

- Возраст
  - Воспаление
  - Пол плода
  - Генотип
  - Стресс
  - Питание
  - Метаболизм
  - Лекарственные препараты
  - Инфекция
- 
-