# Epigenetik sorgt für funktionierende Plazenta

**Ist die Entwicklung der Blutgefäße in der Plazenta gestört, so kann es zu Wachstumsverzögerungen des Fetus kommen. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg entdeckten, dass die korrekte Ausbildung funktionierender Blutgefäße in der Plazenta der Maus epigenetisch gesteuert wird: Verantwortlich ist eines der Enzyme, das die Genaktivität mithilfe von Methylgruppen verändert. Einen Zusammenhang mit einem Mangel dieser „Methyltransferase" beobachteten die Forscher auch bei einer bekannten Schwangerschaftskomplikation.**

Bei allen weiblichen Säugetieren und auch beim Menschen wird der heranwachsende Fetus in der Gebärmutter über die Plazenta versorgt. Über dieses nur vorübergehend bestehende Organ steht der Fetus mit dem Blutkreiskauf der Mutter in Verbindung, erhält Nährstoffe und Sauerstoff und gibt Abfallprodukte ab.

Bei einer Plazentainsuffizienz wird die Plazenta nicht ausreichend durchblutet und der Stoffaustausch zwischen Plazenta und Fetus funktioniert nicht richtig. Dadurch ist die Versorgung des Fetus gefährdet. Verantwortlich dafür ist in der Regel eine Entwicklungsstörung der Blutgefäße der Plazenta.

Der Gefäßspezialist Hellmut Augustin vom DKFZ und der Medizinischen Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg weiß um die enorme Bedeutung der Blutgefäßentwicklung während der Schwangerschaft. Er erklärt: „Abnormes Wachstum der Blutgefäße der Plazenta ist die Hauptursache für Wachstumsverzögerungen des Fetus." Um besser zu verstehen, wie es zu solchen Fehlbildungen kommen kann, hat Augustin mit seinem Team nun auf der Ebene einzelner Zellen räumlich aufgeschlüsselt die Blutgefäße der Maus-Plazenta untersucht.

Die Forscher konzentrierten sich dabei auf die Endothelzellen, die das Innere der Blutgefäße auskleiden und bei der Neubildung von Blutgefäßen eine entscheidende Rolle spielen. Ins Visier nahmen sie die Endothelzellen aus demjenigen Bereich der Maus-Plazenta, der den Chorionzotten beim Menschen entspricht.

Dabei stellten sie fest, dass in der normal ausgebildeten Plazenta die Aktivität bestimmter, kritischer Gene in den Endothelzellen von der mütterlichen zur fetalen Seite hin abnimmt. Dieser Zonierung entsteht in Abhängigkeit von der Stärke des Blutflusses. Was steckt dahinter? Verantwortlich für stärkere oder schwächere Genexpression in der Zelle sind epigenetische Mechanismen wie die DNA-Methylierung. Daher analysierten die Forscher die Enzyme, die für die Methylierung der DNA zuständig sind, die sogenannten DNA-Methyltransferasen. Dabei entpuppte sich die DNA-Methyltransferase DNMT3A als hauptverantwortlich für die Erbgut-Methylierung im fetalen Plazenta-Endothel.

Wurde DNMT3A in den Endothelzellen der Mäuse genetisch ausgeschaltet, so nahm die DNA-Methylierung ab und die in räumliche Zonen gegliederte Genexpression der Endothelzellen brach zusammen. Die Entwicklung der Plazenta-Gefäße, die für den Fetus von entscheidender Bedeutung ist, war beeinträchtigt. Das hatte ein verzögertes Wachstum zur Folge, das sich auch noch nach der Geburt bemerkbar machte.

Um herauszufinden, ob diese an Mäusen erzielten Ergebnisse mit Befunden bei werdenden Müttern korrelieren, durchforstete das Team um Augustin die Gen-Datenbanken: Dabei verglichen sie bereits veröffentlichte Einzelzell-RNA-Sequenzdaten von Endothelzellen aus gesunden Plazenten mit Plazenten von Frauen, die an einer Präeklampsie litten. Bei dieser auch als „Schwangerschaftsvergiftung" bekannten Komplikation kann es zu Wachstumsstörungen des Babys kommen, weil es über die Plazenta nicht mehr richtig versorgt wird. Wie aufgrund der an der Maus erzielten Ergebnisse zu erwarten war, wies das Plazenta-Endothel der Präeklampsie-Patientinnen eine verringerte DNMT3A-Expression auf.

„Die Kombination der aussagekräftigen Mausdaten mit den korrelativen Patientinnen-Daten legt nahe, dass DNMT3A eine entscheidende Rolle in der gesunden Entwicklung der Plazentagefäße spielt – und dass ein Mangel dieses Enzyms maßgeblich zur Entstehung einer Plazentainsuffizienz beitragen könnte", erklärt die Erstautorin der Publikation, Stephanie Gehrs. „Ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen, die zur Plazentainsuffizienz führen, bildet die Grundlage für zukünftige Ansätze, Schwangerschaftsstörungen besser zu verstehen und möglicherweise gezielter zu behandeln."

**Publikation:**

Stephanie Gehrs, Moritz Jakab, Ewgenija Gutjahr, Zuguang Gu; Dieter Wiechenhahn, Jan-Philipp Mallm, Carolin Mogler, Matthias Schlesner, Christoph Plass, Katarina Schlereth, Hellmut G. Augustin: The spatial zonation of the placental vasculature is specified by epigenetic mechanisms.
Dev. Cell 2025, DOI: https://doi.org/10.1016/j.devcel.2024.12.037

## Pressemitteilung

14.01.2025
Quelle: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

## Weitere Informationen

- Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)