



Journal Club, September-2023

## **Fetomaternale Kommunikation durch extrazelluläre Vesikel und microRNA – Aussichten auf neue früh-diagnostische Verfahren zur Erkennung von Schwangerschaftsstörungen**

### **Fetomaternale Kommunikation**

Eine erfolgreiche Schwangerschaft erfordert das reibungslose Zusammenspiel verschiedener Systeme, die gemeinsam dafür sorgen, dass der Fetus mit den notwendigen Faktoren und Substanzen versorgt wird, wie Nährstoffen, Hormonen und Sauerstoff. Die Plazenta spielt hierbei die zentrale Rolle, da sie die Schnittstelle zwischen dem fetalen und mütterlichen Kreislauf darstellt und somit die Versorgung des Fetus von ihrer korrekten Funktion abhängt (Newbern und Freemark 2011, Napso et al. 2018). Eine weitere fundamentale Funktion der Plazenta ist, mit dem mütterlichen Körper zu kommunizieren, um diesen auf die Schwangerschaft einzustellen. Das erfolgt mittels löslichen Faktoren wie Steroidhormonen, Prolaktin und Plazenta-Laktogen, aber insbesondere auch über die Kommunikation durch extrazelluläre Vesikel (EVs) vor allem aus dem Synzytiotrophoblast (Guay und Regazzi 2017).

### **Extrazelluläre Vesikel (EVs)**

EVs sind membranumschlossene Vesikel, die von Zellen unter verschiedenen Bedingungen freigesetzt werden und eine wichtige Rolle bei der interzellulären Kommunikation spielen. Sie werden vor allem in Exosomen (auch kleine EVs genannt, Durchmesser ca. 30-100 nm), Mikrovesikel (große EVs, ca. 100 nm – 1 µm) und apoptotische Körper (ca. 1-5 µm) unterteilt (Jeppesen et al. 2019). Exosomen werden intrazellulär produziert und zur Zellmembran transportiert, um dort freigesetzt zu werden, während Mikrovesikel durch Abschnürungen der Zellmembran entstehen. Apoptotische Körper entstehen aus sterbenden Zellen. EVs enthalten eine Vielzahl von Molekülen, darunter Proteine, Lipide und Nukleinsäuren, und können anhand ihrer Größe und Dichte klassifiziert werden (Théry et al. 2018). Markermoleküle wie CD63, CD81 und CD9 werden zur Identifizierung von kleinen EVs verwendet, während Moleküle der Familie der Selektine und Integrine für große EVs relevant sind (Kazemi et al. 2021). Spezifische Marker wie die plazentare alkalische Phosphatase (PLAP) oder HLA-G können zur Unterscheidung plazentarer EVs von EVs anderer Herkunft dienen (Schuster et al. 2021). Die Anreicherung von EVs kann mithilfe verschiedener Techniken erfolgen, darunter Ultrazentrifugation, Immunpräzipitation und Dichtegradient (Konoshenko et al. 2018, Doyle und Wang 2019). EVs sind prinzipiell in allen Körperflüssigkeiten vorhanden und spielen eine wichtige Rolle bei der Kommunikation zwischen verschiedenen Organen und Zellen (Del Conde et al. 2005, Pitt et al. 2016). Allgemeine Funktionen von EVs wurden in zahlreichen Studien untersucht, aber ihr genauer Wirkmechanismus und die Aufnahme durch Zielzellen sind bei Weitem noch nicht vollständig verstanden. Entscheidend ist zunächst ihre Interaktion mit Oberflächenmolekülen sowie die Fusion mit der Zellmembran (Record et al. 2014, Parolini et al. 2009), aber EVs können auch komplett internalisiert werden. EVs können sowohl von benachbarten, der Ursprungszelle ähnlichen Zellen, als auch entfernten Zellen völlig anderen Typs, Immunzellen, Endothelzellen und zahlreichen anderen Zelltypen, aufgenommen werden. Dadurch können sie Einfluss auf deren Funktionen nehmen und den Organismus effizient und schnell auf eine spezielle Situation vorbereiten (Pap et al. 2008a, Chen et al. 2012, Salomon et al. 2014b).

## **Extrazelluläre Vesikel in der Schwangerschaft**

Während der Schwangerschaft steigt die Menge an EVs im mütterlichen Blut aufgrund ihrer Produktion durch die Plazenta deutlich an (Salomon et al. 2014a). Trophoblastäre beziehungsweise plazentare EVs spielen eine entscheidende Rolle in der Steuerung grundlegender Prozesse der Embryoimplantation und Plazentation, einschließlich Angiogenese und Immunmodulation (Mishra et al. 2020). Die Aufnahme von plazentaren EVs durch Endothelzellen erfolgt unter anderem durch Clathrin-vermittelte Endozytose und Phagozytose (Tong et al. 2017, Cronqvist et al. 2020). Trophoblastäre EVs gelangen über den mütterlichen Kreislauf prinzipiell zu fast allen mütterlichen Organen und scheinen entscheidend dazu beizutragen, diese auf die veränderten Anforderungen in der Schwangerschaft einzustellen. Unter anderem beeinflussen sie die verschiedenen Immunzelltypen und deren Zytokin-Sekretion. Sie sollen sogar zur Vorbereitung von Mutter und Fetus auf die Geburt beitragen (Germain et al. 2007, Messerli et al. 2010, Atay et al. 2011, Zhang et al. 2020).

EVs können auch nennenswerte Mengen an microRNAs (miRNAs) transportieren. MiRNAs sind kurze RNA-Moleküle, die die Genexpression regulieren und dadurch fast alle zellulären Prozesse, einschließlich Proliferation, Differenzierung und Stoffwechsel kontrollieren (Johnson et al. 2007, Le et al. 2009, Dai et al. 2012). Trophoblastäre miRNAs spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation von Plazentafunktionen, können aber auch mittels EVs in entfernte Organe transportiert werden und in zahlreichen mütterlichen Zellen und Geweben durch Regulation ihrer Genexpression eine Wirkung entfalten. Bei den meisten Schwangerschaftsstörungen ist auch die Expression und der Transport von miRNAs verändert (Fu et al. 2013, Morales-Prieto et al. 2020). Die Freisetzung von EVs sowie deren Inhalt und Membran kann bei Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) und Schwangerschaftsdiabetes ursächlich oder als Folge verändert sein. Auch bei Implantationsversagen oder habituellen Aborten könnten veränderte EV-Profile vorliegen. Aktuell laufen weltweit zahlreiche Studien zur Identifizierung neuer Biomarker, aber die Literatur ist noch größtenteils heterogen, so dass eindeutige EV-basierte Marker bisher noch nicht vorliegen. Trotzdem haben EVs ein sehr großes Potenzial in absehbarer Zeit für die frühzeitige nicht-invasive Diagnose (Blut-/ oder Urinprobe) dieser und weiterer Störungen genutzt zu werden (Yang et al. 2020, Zhang et al. 2020).

## **Zusammenfassung**

Extrazelluläre Vesikel, insbesondere plazentare EVs, spielen eine entscheidende Rolle bei der fetomütterlichen Kommunikation während der Schwangerschaft. Sie sind an verschiedenen Prozessen beteiligt, darunter die Regulation von Genexpression, die Immunmodulation und die Aufnahme von Nährstoffen. Das Verständnis ihrer Funktion und ihres Wirkmechanismus ist von großer Bedeutung, da sie möglicherweise für die Diagnose und Behandlung von Schwangerschaftsstörungen sowie für die Erforschung der fetalen Entwicklung genutzt werden können. Die Forschung auf diesem Gebiet ist jedoch noch im Gange, und es gibt viele offene Fragen, die noch beantwortet werden müssen.

Die komplette Literaturliste kann beim Verfasser angefordert werden.

Einen umfassenderen deutschsprachigen Überblick liefert folgender Artikel im Leitthemenheft „Reproduktionsimmunologie“ (GynEndo 04/2023):

Modulation mütterlicher Immunzellen durch plazentare extrazelluläre Vesikel und microRNA  
Zabel RR, Murrieta-Coxca JM, Morales-Prieto DM, Markert UR.

sowie folgende internationale Artikel des Verfassers:

Murrieta-Coxca JM, Fuentes-Zacarias P, Ospina-Prieto S, Markert UR, Morales-Prieto DM. Synergies of Extracellular Vesicles and Microchimerism in Promoting Immunotolerance During Pregnancy. *Front Immunol.* 2022 Jul 1;13:837281. doi: 10.3389/fimmu.2022.837281. eCollection 2022.

Favaro RR, Murrieta-Coxca JM, Gutiérrez-Samudio RN, Morales-Prieto DM, Markert UR. Immunomodulatory properties of extracellular vesicles in the dialogue between placental and immune cells. *Am J Reprod Immunol.* 2021; 85:e13383. doi: 10.1111/aji.13383.

Morales-Prieto DM, Favaro RR, Markert UR. Placental miRNAs in feto-maternal communication mediated by extracellular vesicles. *Placenta.* 2020 Dec;102:27-33.

Für Sie geschrieben von  
Prof. Dr. Udo Markert  
Placenta-Labor  
Klinik für Geburtsmedizin  
Universitätsklinikum Jena  
[www.placenta-labor.de](http://www.placenta-labor.de)