

Ograniczenie wzrastania płodu (FGR) jest powikłaniem ciąży, związanym z niezdolnością płodu do osiągnięcia swojego genetycznie prognozowanego potencjału wzrostu. Dotyczy około 5 do 10% ciąż i jest drugą najczęstszą przyczyną śmiertelności okołoporodowej.

Celem badań jest ocena wpływu niedotlenienia i stresu oksydacyjnego, na poziomie łożyska, na rozszczelnienie połączeń adhezyjnych śródbłonka (AJs) w ciąży powikłanej FGR. Ponadto, celem projektu jest zbadanie, czy zakłócona wymiana łożyskowo-matczyna może prowadzić do rozpadu płodowej bariery krew-mózg (BBB) i skutkować pojawieniem się białek połączeń adhezyjnych śródbłonka (AJs) oraz czynników uszkodzenia neuronalnego we krwi pępowinowej. Dodatkowo, celem jest ocena związku pomiędzy destabilizacją BBB płodu a wczesnymi powikłaniami u noworodków, zwłaszcza powikłaniami neurologicznymi, takimi jak nieprawidłowe wyniki badania neurologicznego (stwierdzenie nieprawidłowego napięcia mięśniowego lub nadwrażliwości na bodźce), krwotok wewnątrzkomorowy (IVH) i leukomalacja okołokomorowa (PVL). Zbadana zostanie również możliwość prognozowania, za pomocą badanych parametrów śródbłonkowych i neuronalnych, wyżej wymienionych niekorzystnych wyników okołoporodowych, jeszcze przed ich potwierdzeniem w badaniach neuroobrazowych.

FGR zwiększa ryzyko niekorzystnych skutków zdrowotnych u niemowląt, w tym długotrwałe zaburzonego rozwoju neurologicznego, wolniejszego wzrostu poporodowego oraz innych powikłań, takich jak poważne niedobory odporności. Po okresie niemowlęctwa i dzieciństwa, FGR wiąże się z istotnym wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy i hiperinsulinemii. Diagnostyka prenatalna płodów z ograniczeniem wzrastania ma znaczenie kliniczne ze względu na wysokie ryzyko zachorowalności i śmiertelności w tej grupie. Ponadto ważne jest określenie optymalnego czasu zakończenia ciąży i zapobieganie powikłaniom położniczym. Niska masa urodzeniowa ma swoje długofalowe konsekwencje, co wynika z wewnątrzmacicznego programowania układu nerwowego. Biorąc pod uwagę, że ograniczenie wzrostu płodu jest powikłaniem dotyczącym 5 do 10% ciąż, związanym z wysokim odsetkiem zgonów wewnątrzmacicznych, sięgającym do 19,8% w przypadkach niezdiagnozowanych prenatalnie, poszukiwanie nieinwazyjnych markerów, pozwalających przewidzieć stan noworodka a w przyszłości zastosowanie ich w monitorowaniu ciąży, jest uzasadnione ze społecznego punktu widzenia.

Projekt obejmuje analizę zaburzeń krążenia maciczno-łożyskowego w ciążach powikłanych FGR pod kątem ekspresji łożyskowych AJs (VE-kadheryna, P-kadheryna, integryna $\alpha 6\beta 4$, α -katenina, β -katenina, PECAM-1), markerów hipoksji (HIF1 α , BNIP3, PDK1, GLUT1, VEGF) i czynników stresu oksydacyjnego (8-OHdG, LPO, MDA, miejsca apurynowe/apirymidynowe). Ponadto, zbadane zostaną parametry, wskazujące na możliwe uszkodzenie śródbłonka i neuronów oraz zmiany przepuszczalności BBB, na podstawie analizy wybranych AJs (ICAM-1, VCAM-1, selektyna E, VE-kadheryna, integryna $\alpha 6\beta 4$, α -katenina, β -katenina) i białek neuronalnych (NR2, kaspaza-3, AM, aktywina A, G-FAP, BDNF) we krwi pępowinowej.

Zaburzenia krążenia maczyno-płodowego mogą prowadzić do rozszczelnienia połączeń adhezyjnych śródbłonka a w wyniku tego pojawienia się markerów uszkodzenia naczyniowego we krwi pępowinowej. Ponadto, niewydolność łożyska i związana z nią patologia naczyniowa mogą przyczynić się do zmienionej ekspresji AJs. Rozszczelnienie AJ śródbłonka może powodować zwiększenie przepuszczalności bariery krew-mózg płodu, będącej anatomiczną i biochemiczną strukturą pomiędzy naczyniami krwionośnymi a układem nerwowym. O jej zniszczeniu i zwiększonej przepuszczalności mogłoby świadczyć pojawienie się we krwi pępowinowej markerów uszkodzenia neuronalnego.

Planowane badania są próbą analizy wpływu zaburzeń wymiany maczyno-płodowej na zmiany ekspresji AJs w tkankach łożyska w odpowiedzi na prenatalną hipoksję i stres oksydacyjny. Otrzymane rezultaty pozwolą także ustalić, czy zaburzenia funkcji łożyska w ciąży powikłanej FGR znajdują odzwierciedlenie w markerach występujących we krwi pępowinowej. Dzięki temu możliwe byłoby wyselekcjonowanie konkretnych białek, które dostarczałyby informacji o funkcji śródbłonka, przepuszczalności bariery krew-mózg oraz stanie komórek nerwowych płodu. Poszukiwanie takich substancji, w przyszłości pozwoliłoby na precyzyjne monitorowanie ciąż z FGR oraz optymalizację czasu ich zakończenia, by zapobiec wewnątrzmacicznemu uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego oraz umożliwiłoby prognozowanie stanu noworodka po porodzie, zwłaszcza powikłań neurologicznych, jeszcze przed uzyskaniem pozytywnych wyników badań neuroobrazowych.