

## Diaplazentarer Hormontransfer

Fabian B. Fahlbusch

Kinder-und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen

---

Die humane Plazenta besitzt einen hemochorialen Aufbau, welcher den direkten Kontakt von mütterlichem Blut und fetalen Chorionzotten ermöglicht. Als hochspezialisiertes Organ, besteht die Aufgabe dieses feto-maternalen Interfaces vor allem darin, den Metabolit- und Gasaustausch zu ermöglichen. Neben der alimentären Versorgung wird die fetale Entwicklung wesentlich von der diaplazentaren Passage mütterlicher Hormone mitbestimmt.

Von besonderer Bedeutung sind dabei v.a. die Schilddrüsenhormone Tetra-iodothyronin (**T4; Thyroxin**) und **Tri-iodothyronin (T3)**, sowie **Glucocorticoide**.

**Maternales T3 und T4** üben direkten Einfluss auf die trophoblastäre Proliferation und Reifung (1, 2) aus und sind für die Frühphase (3) der fetalen Entwicklung essentiell, da die kindliche Eigensynthese dieser Hormone erst im 2. Trimester einsetzt (4). Weltweit liegt die Rate von Hypothyreose bei Frauen in gebärfähigem Alter bei ca. 10% (5). Kinder von Müttern mit reduzierten Serum T4 Spiegel während der Schwangerschaft zeigen zum Teil schwerste Wachstumsrestriktion, sowie Entwicklungsstörungen des ZNS (6) und sind intrauterin sekundär durch die erhöhte Inzidenz von Gestationsdiabetes in diesem Kollektiv gefährdet (7). Während bis in die 70er Jahre davon ausgegangen wurde, dass Schilddrüsenhormone auf Grund ihrer lipophilen Eigenschaften aus der maternalen Zirkulation

frei durch die placentaren Membranen in den fetalen Kreislauf diffundieren, weiß man heute, dass die Passage von T3/T4 über mehrere Membran-Transporterklassen erfolgt: z.B. Mono-carboxylat Transporter, organische Anionen Transporter und L-Amino-säure Transporter. Zudem wird der diaplazentare T3/T4 Transport durch die lokale Aktivität von Deiodinasen (insbesondere vom Typ 3) mitbestimmt (Review (8)).

Über die **intraplazentare Wirkung von Glucocorticoiden** in der Frühschwangerschaft und deren Modulation ist bislang wenig bekannt. Im dritten Trimester üben **maternale Glucocorticoide** direkte placentare und uterine Effekte aus, wobei sie über die Induktion von lokalem Prostaglandin und CRH (corticotropin-releasing hormone) wesentlich an der Einleitung des Geburtsvorgangs beteiligt sind (9). Neben ihren placentaren Effekten spielen Glucocorticoide diaplazentare eine entscheidende Rolle für das fetale Wachstum und für die Induktion der Reifung multipler kindlicher Organe (10, 11). Trotz ihrer lipophilen Struktur und der damit verbundenen leichten Membrangängigkeit finden sich physiologischer Weise fetal signifikant niedrigere Glucocorticoidspiegel als im mütterlichen Serum. Ursächlich für diesen Gradienten ist das placentare Enzym 11  $\beta$ -hydroxy steroid dehydrogenase type 2 (**11  $\beta$ -HSD2**), welches den Umbau von aktivem Cortisol/Corticosterone in seine physiologisch inaktiven 11-Ketoformen Cortisone und 11-Dehydro-Corticosterone katalysiert (12). In der Plazenta übt 11  $\beta$ -HSD2 somit eine limitierende Barrierefunktion für den diaplazentaren Transport von maternalen Glucocorticoiden aus. Tierexperimentelle Daten und epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass supraphysiologische Glucocorticoidkonzentrationen

pränatal (z.B. durch maternalen Stress, iatrogen oder eingeschränkte 11  $\beta$ -HSD2 Funktion) neben der Entstehung einer IUGR (intrauterine Wachstumsrestriktion) über Prozesse der fetalen Programmierung zu kardiovaskulären, metabolischen und neuroendokrinen Folgeschäden im Erwachsenenalter führen (Review (13)).

Während die Bedeutung der Enzymaktivität der plazentaren 11  $\beta$ -HSD2 für den Schwangerschaftserhalt und für die fetale und postnatale Entwicklung bekannt ist, sind die Regulationsmechanismen des Enzyms bislang weitestgehend ungeklärt. Neben dem Einfluss von maternaler Ernährung (14), Sauerstoffgehalt (15), Cytokinen (16) und endokrinen Einflüssen (17, 18) weisen neuere Studien zudem auf eine Rolle von **endokrinen Disruptoren** (ED), wie z.B. Cadmium und anderen Umweltgiften hin, welche mit der Funktion des Enzyms interferieren (Review (19)). Bei der Interpretation von Studien zum Einfluss von Xenobiotica auf die Schwangerschaft gilt es eine Extrapolation von Ergebnissen aus hepatischem Gewebe auf die Plazenta zu vermeiden, um eine Fehleinschätzung des fetalen Risikos zu verhindern (20). Im Gegensatz zur Leber, deren Enzyme vorrangig Entgiftungsfunktionen (Phase I/II Metabolismus) übernehmen, besitzt die Plazenta ein divergentes Sortiment an CYP- und Konjugationsenzymen, welche vorrangig physiologische, endokrine Organfunktionen ausüben (20).

Studien zur Aktivität der plazentaren 11  $\beta$ -HSD2 basieren oftmals auf indirekten Analysen des enzymatischen Cortisolabbaus via paralleler Hormonbestimmungen in maternaler und fetaler Zirkulation im Tiermodell, bzw. in plazentaren Perfusionsversuchen *in vitro*. Dabei gilt zu beachten, dass die Plazenta von Maus und Ratte nur ein

eingeschränktes biologisches Model zur Überprüfung der humanen 11  $\beta$ -HSD2 Regulation darstellt, zumal die plazentare 11  $\beta$ -HSD2 Expression in diesen Tiermodellen gegen Ende der Schwangerschaft abnimmt (21), während sie in der Plazenta des Menschen zunimmt (22). Da der diaplazentare Glucocorticoidtransfer mit dem plazentaren Hormonmetabolismus gekoppelt ist, würde eine direkte Analyse plazentarer 11  $\beta$ -HSD2 Aktivität beim Menschen in Kombination mit dem lokalen Steroidprofil und der Analyse von CRH die Erkenntnis über (dia)plazentare, endokrine Abläufe erweitern.

Hierzu verfolgt unsere Arbeitsgruppe den methodischen Ansatz der Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) (23). Es werden neue Ergebnisse zum Stand unserer aktuellen Forschung auf diesem Gebiet präsentiert.

### Quellenangaben

1. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khamis MM, Bulmer JN, Whitley GS, et al. The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2005;90(3):1655-61.
2. Kilby MD, Barber K, Hobbs E, Franklyn JA. Thyroid hormone action in the placenta. *Placenta*. 2005;26(2-3):105-13.
3. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(4):1768-77.
4. Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *The New England journal of medicine*. 1991;324(8):532-6.
5. Guzman-Gutierrez E, Veas C, Leiva A, Escudero C, Sobrevia L. Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with

altered endothelial function in gestational diabetes? *Frontiers in pharmacology*. 2014;5:136.

6. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2349-53.

7. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(5):983-8.

8. James SR, Franklyn JA, Kilby MD. Placental transport of thyroid hormone. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2007;21(2):253-64.

9. Li XQ, Zhu P, Myatt L, Sun K. Roles of glucocorticoids in human parturition: a controversial fact? *Placenta*. 2014;35(5):291-6.

10. Gustafsson JA, Mode A, Norstedt G, Skett P. Sex steroid induced changes in hepatic enzymes. *Annual review of physiology*. 1983;45:51-60.

11. Ward RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. *Clinics in perinatology*. 1994;21(3):523-42.

12. Brown RW, Chapman KE, Kotelevtsev Y, Yau JL, Lindsay RS, Brett L, et al. Cloning and production of antisera to human placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *The Biochemical journal*. 1996;313 ( Pt 3):1007-17.

13. Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal 'programming' of adult pathophysiology. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism*. 2007;3(6):479-88.

14. Langley-Evans SC, Phillips GJ, Benediktsson R, Gardner DS, Edwards CR, Jackson AA, et al. Protein intake in pregnancy, placental glucocorticoid metabolism and the programming of hypertension in the rat. *Placenta*. 1996;17(2-3):169-72.

15. Alfaidy N, Gupta S, DeMarco C, Caniggia I, Challis JR. Oxygen regulation of placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2: physiological and pathological implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87(10):4797-805.

16. Johnstone JF, Bocking AD, Unlagedik E, Challis JR. The effects of chorioamnionitis and betamethasone on 11beta hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 and the glucocorticoid receptor in preterm human placenta. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2005;12(4):238-45.

17. Fahlbusch FB, Ruebner M, Volkert G, Offergeld R, Hartner A, Menendez-Castro C, et al. Corticotropin-releasing hormone stimulates

expression of leptin, 11beta-HSD2 and syncytin-1 in primary human trophoblasts. *Reproductive biology and endocrinology* : RB&E. 2012;10:80.

18. Tzschoppe A, Fahlbusch F, Seidel J, Dorr HG, Rascher W, Goecke TW, et al. Dexamethasone stimulates the expression of leptin and 11beta-HSD2 in primary human placental trophoblastic cells. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;156(1):50-5.

19. Vitku J, Starka L, Bicikova M, Hill M, Heracek J, Sosvorova L, et al. Endocrine disruptors and other inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2: Tissue-specific consequences of enzyme inhibition. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014.

20. Storvik M, Huuskonen P, Pehkonen P, Pasanen M. The unique characteristics of the placental transcriptome and the hormonal metabolism enzymes in placenta. *Reproductive toxicology*. 2014;47:9-14.

21. Brown RW, Diaz R, Robson AC, Kotelevtsev YV, Mullins JJ, Kaufman MH, et al. The ontogeny of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and mineralocorticoid receptor gene expression reveal intricate control of glucocorticoid action in development. *Endocrinology*. 1996;137(2):794-7.

22. Stewart PM, Whorwood CB, Mason JI. Type 2 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in foetal and adult life. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1995;55(5-6):465-71.

23. Fahlbusch FB, Ruebner M, Rascher W, Rauh M. Combined quantification of corticotropin-releasing hormone, cortisol-to-cortisone ratio and progesterone by liquid chromatography-Tandem mass spectrometry in placental tissue. *Steroids*. 2013;78(9):888-95.