

## Projektpartner

Koordinator: Prof. M. Schwab

**DEUTSCHLAND:** Universitätsklinikum Jena - Prof. M. Schwab, Prof. O.W. Witte, Prof. C. Gaser; Leibniz Institut für Altersforschung - Fritz Lipmann Institut Jena - Priv.-Doz. Dr. M. Platzer; Universität Ulm - Dr. J. Tuckermann  
**BELGIEN:** Katholische Universität Leuven - Prof. B.R.H. van den Bergh  
**NIEDERLANDE:** Academic Medical Center Amsterdam - Dr. T.J. Roseboom; Stichting Katholieke Universiteit Tilburg - Prof. B van den Bergh  
**USA:** The University Of Texas at San Antonio - Prof. P.W. Nathanielsz  
**ÖSTERREICH:** Biocrates Life Sciences AG, Innsbruck - Dr. D. Sonntag  
**SPANIEN:** Lifelength, Madrid - Dr. S. Matlin

## Förderung

Förderzeitraum: 2012-2017

Förderung: 3 Millionen Euro (1,1 Millionen Euro für das Universitätsklinikum Jena)

## Fetale Programmierung von Krankheiten im späteren Leben

Nach unserem klassischen Konzept der Krankheitslehre **manifestieren sich Altern** und multifaktorielle Erkrankungen, wie der Myokardinfarkt, der Diabetes mellitus Typ II oder Depressionen **aufgrund einer genetischen Anlage in Interaktion mit exogenen Faktoren**. Dabei wird häufig impliziert, dass diese Risikofaktoren postnatal auf uns einwirken. Solche epigenetischen Faktoren stellen jedoch noch viel ausgeprägter **vor der Geburt eine Prädisposition für Alterungsprozesse** und Erkrankungen im späteren Leben dar, indem sie über eine Änderung der Genregulation und Genexpression in kritischer Phasen der fetalen Entwicklung die Funktion physiologischer Systeme dauerhaft modifizieren und dadurch pathogenetische Bedeutung erlangen können. **Wesentliche programmierende Einflüsse** sind eine **mangelnde fetale Nährstoffversorgung**, sei es aufgrund einer mütterlichen Mangelernährung oder einer Plazentainsuffizienz, **oder erhöhte fetale Stresshormonspiegel**, z.B. durch mütterlichen Stress oder eine pränatale Glukokortikoidbehandlung hervorgerufen.

## Ziele des Projektes

1. Untersuchung des Links zwischen Umwelteinflüssen während der frühen menschlichen Entwicklung und der (Hirn-)Alterung am Modelleinfluss Stress (Abb. 1)
2. Untersuchung - der Effekte verschiedener Stressoren (Glukokortikoidbehandlung, mütterlicher Stress, Mangelernährung)  
- der vulnerablen Phasen während der Entwicklung  
- des Zeitraums des phänotypischen Auftretens der Veränderungen
3. Identifizierung von Genen und Mechanismen, die sowohl während der frühen Entwicklung als auch im späteren Leben relevant sind
4. Entwicklung von Prädiktoren und Marker für eine frühe Hirnalterung
5. Entwicklung von frühen präventiven Interventionen, wenn die Veränderungen noch reversibel sind, und späten therapeutischen Interventionen

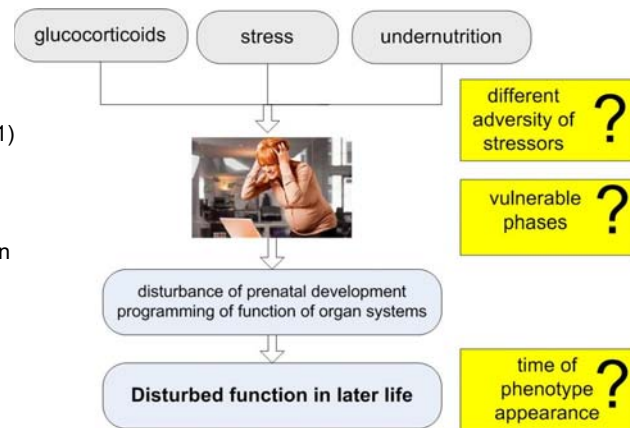


Abb. 1: Konzept der Programmierung von Krankheiten durch Stress

## Hypothesen des Projektes

**Pränataler Stress programmiert eine frühe Hirnalterung und altersassoziierte Hirnerkrankungen wie Depressionen, kognitiver Abbau und Schlaganfall**

### Mechanismen

**Pränatal:** erhöhte Stresshormonspiegel  $\Rightarrow$  epigenetische Verminderung der Glukokortikoidrezeptorsensitivität (hohe Glukokortikoidspiegel werden als normal angenommen)

**Im späteren Leben:** Hyperaktivität der Stressachse (verminderte negative Rückkopplung der Stressachse aufgrund der verminderten Rezeptorsensitivität)  $\Rightarrow$  vermehrte Kortisolausschüttung

1.  $\Rightarrow$  früher neuronaler Untergang  $\Rightarrow$  früherer kognitiver Abbau
2.  $\Rightarrow$  Hemmung der Serotonin Spiegel  $\Rightarrow$  Depression
3.  $\Rightarrow$  Steigerung des cerebrovaskulären Tonus  $\Rightarrow$  erhöhtes Schlaganfallrisiko
4.  $\Rightarrow$  Densitivierung der Glukokortikoidrezeptoren im Immunsystem  $\Rightarrow$  proinflammatorischer Status  $\Rightarrow$  Verminderung der Hemmung der Entzündungsreaktion nach einem Schlaganfall

### Intervention:

Antidepressiva reduzieren Hyperaktivität der Stressachse mit ihren negativen Folgen

## Strategie des Projektes

- interdisziplinärer, standardisierter und translationaler Ansatz (Abb. 2)
- Nutzung fachübergreifender innovativer systemphysiologischer, neuropsychologischer und molekularbiologischer Methoden aus Europa und den USA
- Nutzung einzigartiger Tiermodelle und menschlicher Kohorten

Analyse der Mechanismen: - transgene Mäuse und Ratten

Translation auf den Menschen: - nichtmenschliche Primaten

Effekte beim Menschen im Alter von: - 3 und 25 Jahren (mütterlicher Stress während der Schwangerschaft)

- 12 Jahren (pränatale Glukokortikoidbehandlung zur Förderung der Lungenreifung)

- Holländische Hungerwinterkohorte (Mangelernährung mit 500kcal während dem 1., 2. oder 3. Trimenon)

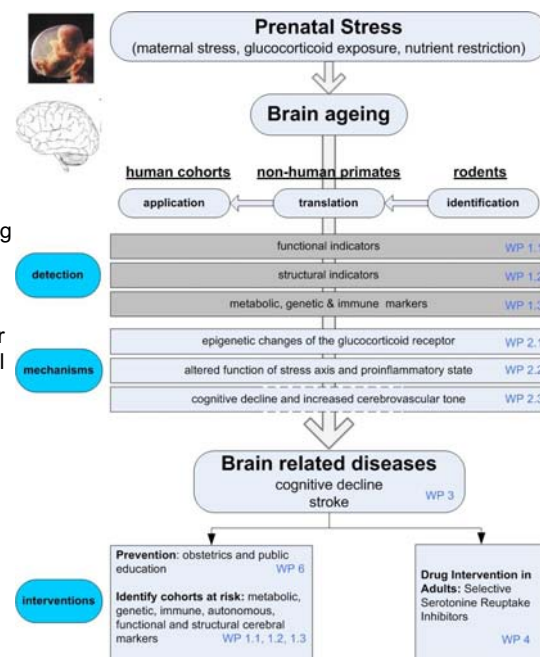


Abb. 2: Strategie des Projektes (WP = work package)