



# **FETO-PLACENTAL ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING FETAL GROWTH RESTRICTION AS PRENATAL DETERMINANT OF CARDIOVASCULAR DISEASES LATER IN LIFE**

**Silvia Pisaneschi, MD, PhD**

F.A.L. STRIGINI, M.D., A. M. SANCHEZ, Ph.D., A. RIPOLI, Ph.D., P. GHIRRI, M.D., A. BOLDRINI, M.D., B. FINK, M.D., A. R. GENAZZANI, M.D., Ph.D., F. COCEANI, M.D., T. SIMONCINI, M.D., Ph.D.

Department of Reproductive Medicine and Child Development, University of Pisa  
Institute of Life Sciences, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa  
Institute of Clinical Physiology, National Research Council, Pisa  
Noxygen Science Transfer & Diagnostics, 79215 Elzach, Germany

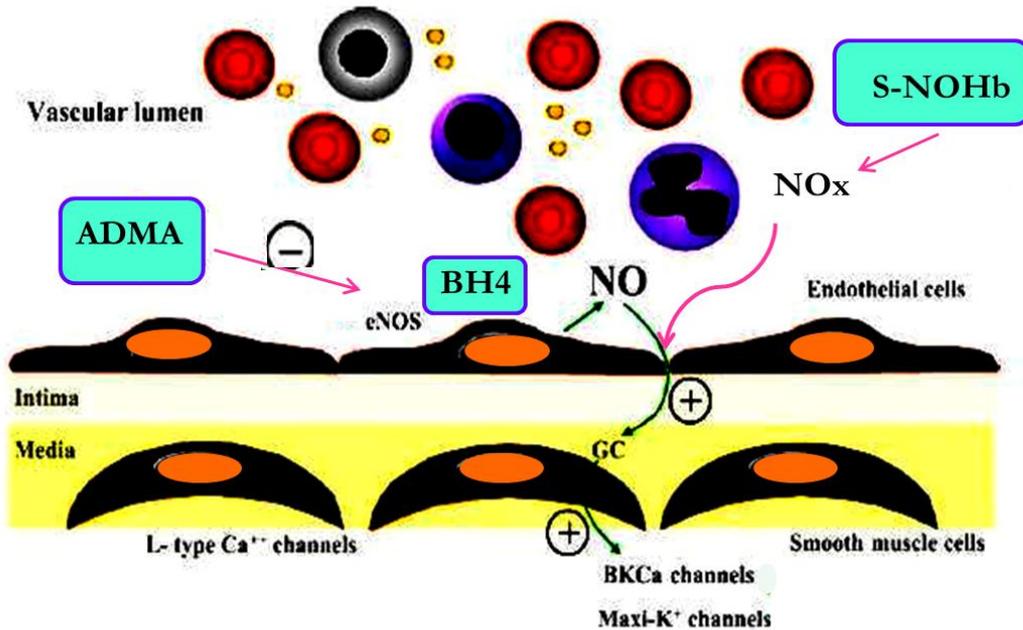
None of the other authors have conflicts of interest

# Introduzione

‘Programming’ o ‘imprinting’ metabolico →

risposta permanente ad un insulto, occorso in un periodo vulnerabile di sviluppo.

Recentemente è stato suggerito che *fattori riscontrati in utero possono determinare il pattern di sviluppo e la suscettibilità individuale alle malattie cardiovascolari in età adulta.*



Le cellule endoteliali sono primariamente coinvolte nella regolazione del tono vascolare

**Ipotesi:**

**Un'alterata funzione della cellula endoteliale dei vasi ombelicali può essere responsabile dell'alterata regolazione del flusso circolatorio fetale alla base della ridotta crescita intrauterina**



...tale disfunzione della cellula endoteliale può essere correlata con:

- un'alterazione genica nell'assetto dei sistemi vasoattivi
- un'alterazione della secrezione dell'ossido nitrico

### *Scopo 1 dello studio:*

## **IDENTIFICARE I MECCANISMI PATOGENETICI DEL RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINO**

Diversi dati epidemiologici sembrano indicare la **possibile associazione tra basso peso alla nascita ed un aumentato rischio di patologie cardiovascolari e metaboliche durante l'età adulta**

- ✦ È POSSIBILE CHE L'EVENTUALE ALTERAZIONE GENICA ALLA BASE DELL'ALTERATA REGOLAZIONE DEL FLUSSO CIRCOLATORIO IN CASO DI CRESCITA FETALE RIDOTTA **INDUCA MANIFESTAZIONI REATTIVE ADATTATIVE**
- ✦ TALI MANIFESTAZIONI POSSONO RAPPRESENTARE UN **ELEMENTO DI RISCHIO PER LE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI DELL'ETÀ ADULTA**

### *Scopo 2 dello studio:*

## **IDENTIFICARE FIN DALLA NASCITA I POSSIBILI MARCATORI DI QUESTA ALTERAZIONE**



Possibilità di **correggere per tempo l'alterazione stessa**



Previsione di **possibili strumenti per la prevenzione delle manifestazioni cardiovascolari e metaboliche**

### *Scopo finale dello studio:*

## **PREVENIRE IL RITARDO NELLA CRESCITA FETALE IDENTIFICANDO PER TEMPO LE ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE VASCOLARE ED EVENTUALMENTE INTRODURRE METODI CORRETTIVI**

# Materiali e Metodi

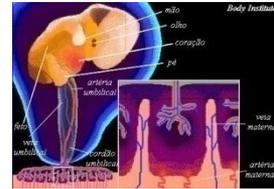
## Protocollo 1 : Gruppi di studio

- a) Neonati **normali** ( $>10^{\text{th}}$  -  $75^{\text{th}}$  centile of growth)
- b) Neonati **ristretti** ( $3^{\text{rd}}$  -  $<10^{\text{th}}$  centile of growth)



## Protocollo 2: Procedure

### ANALISI DELL'EMODINAMICA FETO-PLACENTARE CON LA VELOCIMETRIA DOPPLER



### ESTRAZIONE DELLE CELLULE ENDOTELIALI DALLA VENA OMBELICALE (HUVEC):



ESPRESSIONE E ATTIVITA' DI eNOS E RILASCIO DI NO

ESPRESSIONE DI GENI RILEVANTI PER LA FUNZIONE ENDOTELIALE

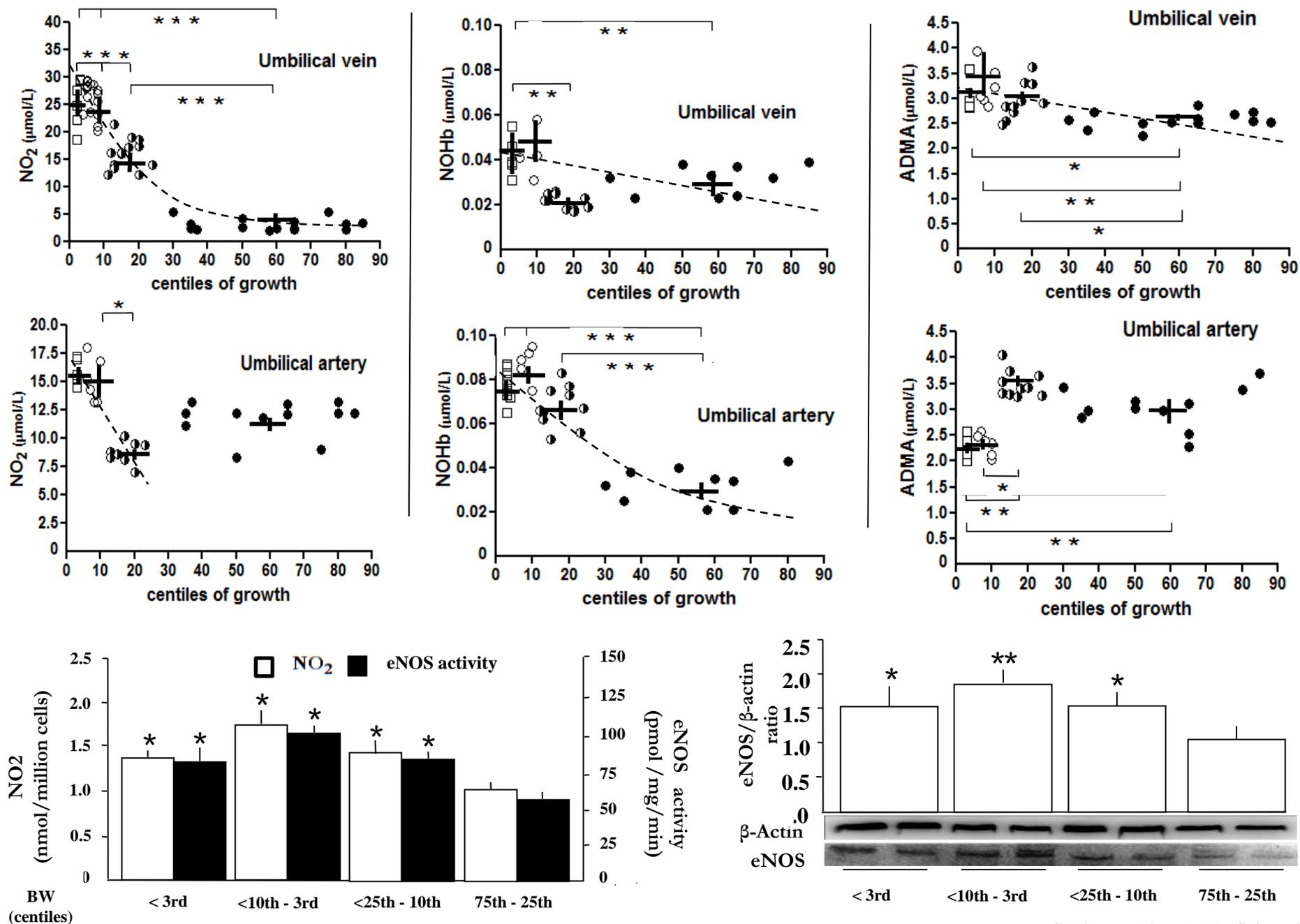


**NO, S-NOHb e ADMA NEI VASI OMBELICALI**

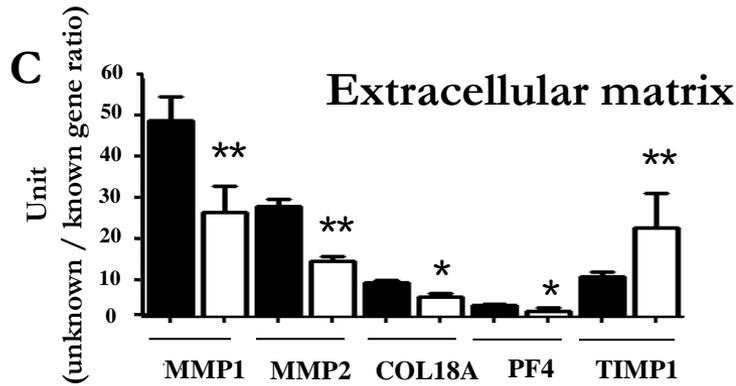
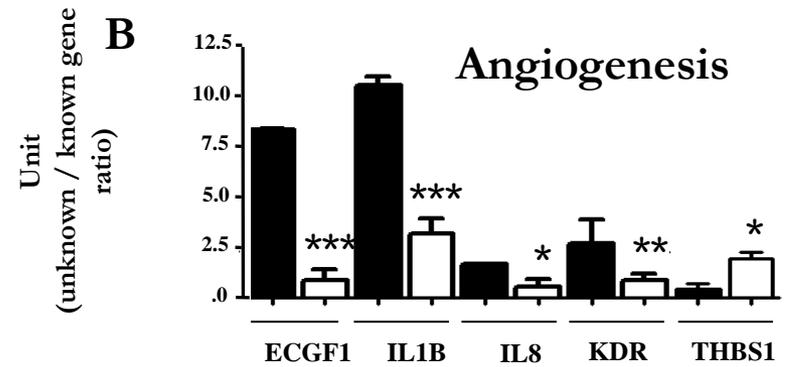
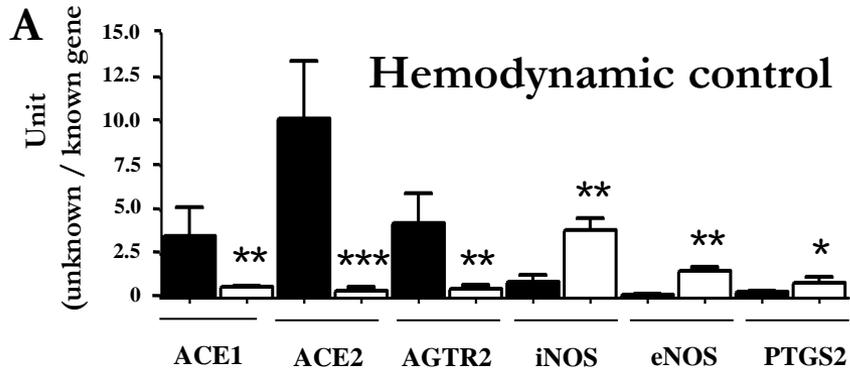
**NO e S-NOHb SU SANGUE NEONATALE A 0, 24 E 72 ORE DALLA NASCITA**



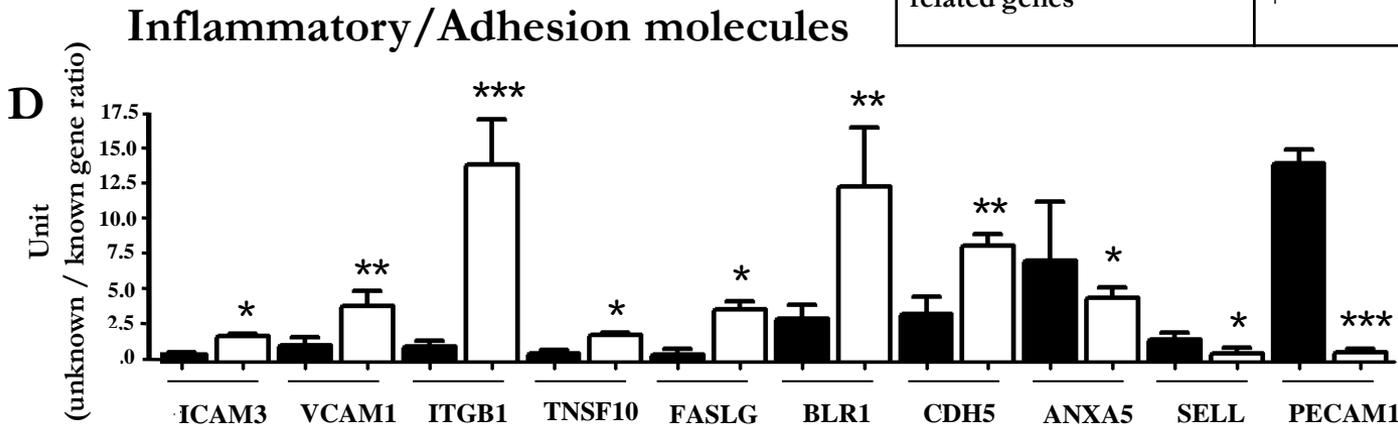
# I nostri risultati dimostrano che esiste una specifica disfunzione endoteliale nella sintesi di NO in caso di FGR



... che esiste uno specifico fenotipo endoteliale in relazione alla programmazione genica in caso di FGR



GENE EXPRESSION IN HUVECs		
< 10 <sup>th</sup> CENTILE vs 75 <sup>th</sup> -25 <sup>th</sup> CENTILE		
Blood pressure-related genes		↑ vasodilatation ↓ vasoconstriction
Angiogenesis-related genes		↓ angiogenic factors ↑ anti-angiogenic factors
Extracellular matrix molecules-related genes		↓ metalloproteinases ↑ inhibitor of metalloproteinases
Adhesion molecules-related genes		↑ inflammatory/adhesion molecules

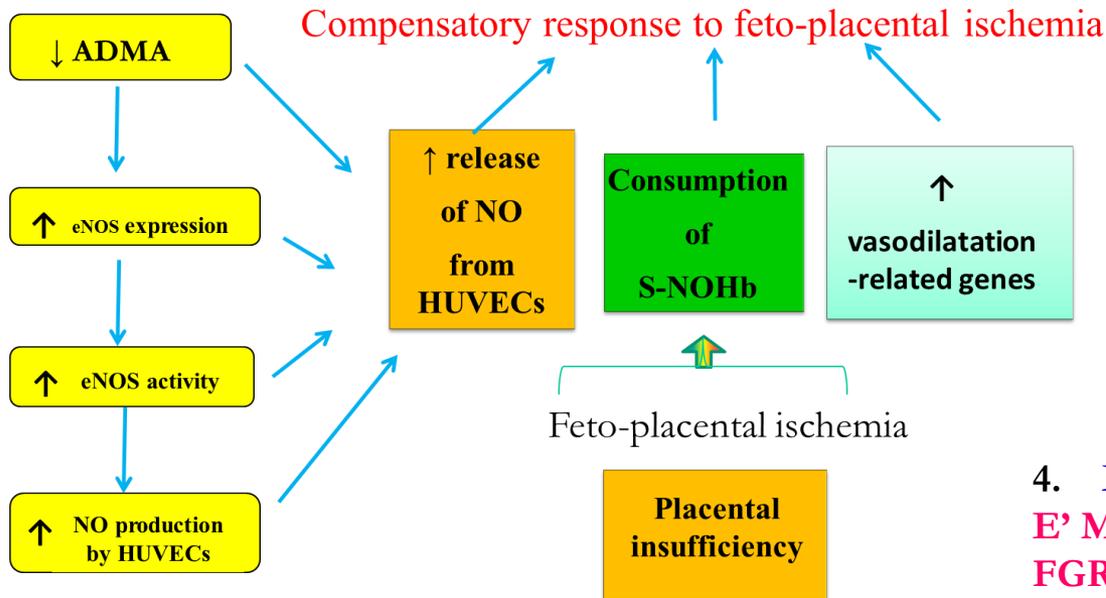


S. Pisaneschi et al, PLoS One. 2012

# Cosa aggiungono questi dati a quanto già noto?

## 1. IL RUOLO DEL SISTEMA NO NELLE GRAVIDANZE COMPLICATE DA FGR È STATO FINORA CONTROVERSO

Il concetto principale è che l'**ipossia fetale in caso di FGR (< 10° centile)** possa essere dovuta ad una **riduzione dei livelli fetali di NO**. È possibile che **molteplici fattori eziopatogenetici** inducano una **risposta compensatoria all'ipossia fetale**



## 2. ANALISI DETTAGLIATA DEL SISTEMA NO E DELLA GENOMICA APPLICATI AL FGR

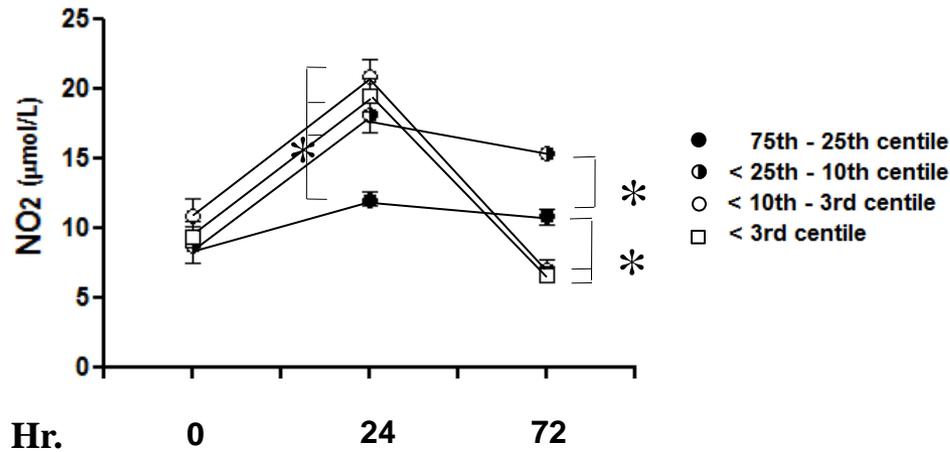
3. La risposta all'ischemia è maggiore: **NEL FLUSSO OMBELICALE VERSO IL FETO** (per un meccanismo di compenso) **E IN CASO DI ALTERAZIONI EMODINAMICHE FETO-PLACENTARI**

4. L'attivazione compensatoria del sistema NO **E' MENO EFFICACE IN CASO DI GRAVE FGR ASIMMETRICO**

5. Anche in presenza di una parziale restrizione della crescita (25° -10° centile), gli elevati livelli di NO nella vena ombelicale sembrano suggerire **un'iniziale ischemia fetoplacentare**.

6. **VIENE SUGGERITO UN RE-PROGRAMMING DEL SISTEMA NO IN EPOCA POST-NATALE**

## Cosa indicano questi dati ai clinici perinatologi ?



Durante le prime **24 ore**, i neonati con FGR sono “**iperattivi**” nei mutamenti adattativi del sistema NO. Questo è dimostrato dalle elevate concentrazioni di NO dopo 24 ore, che suggeriscono un mantenimento della risposta adattativa (**upregulation**) del sistema NO.

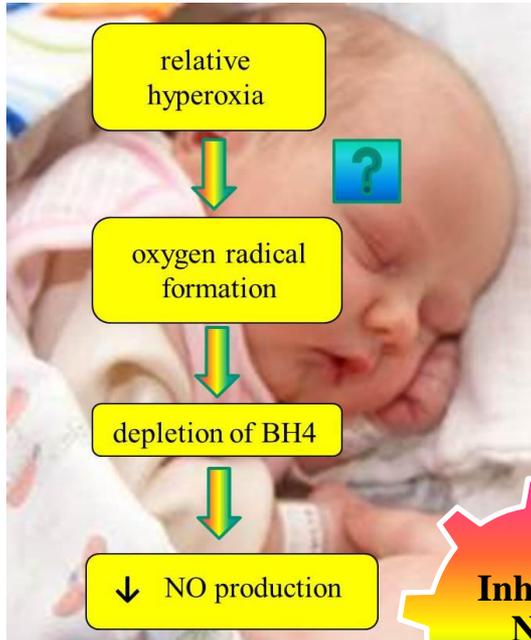
D'altra parte, i bassi livelli di NO, riscontrati a **72 ore dalla nascita** in neonati con FGR, suggeriscono una **successiva down-regulation** del sistema NO.



**POSSIBILE IMPRINTING SFAVOREVOLE DELLA  
FUNZIONE ENDOTELIALE IN EPOCA TARDIVA CON  
CONSEQUENTE AUMENTO DEL RISCHIO  
CARDIOVASCOLARE IN ETÀ ADULTA**

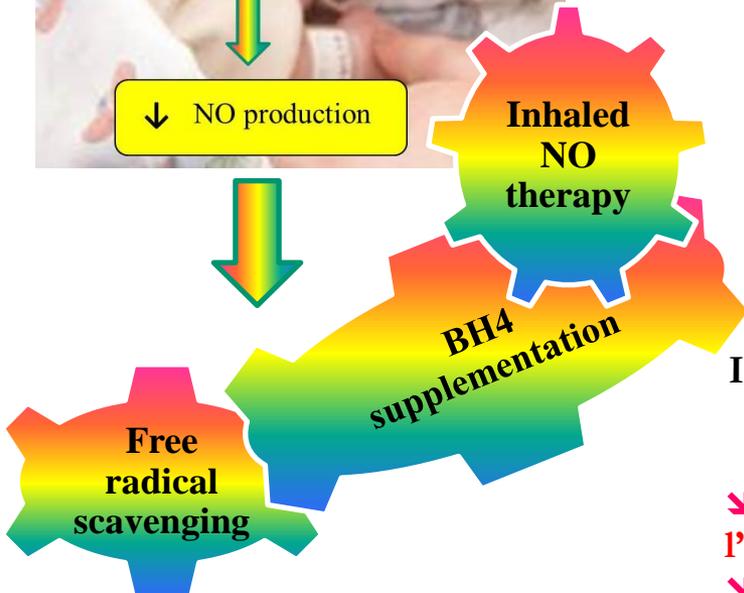
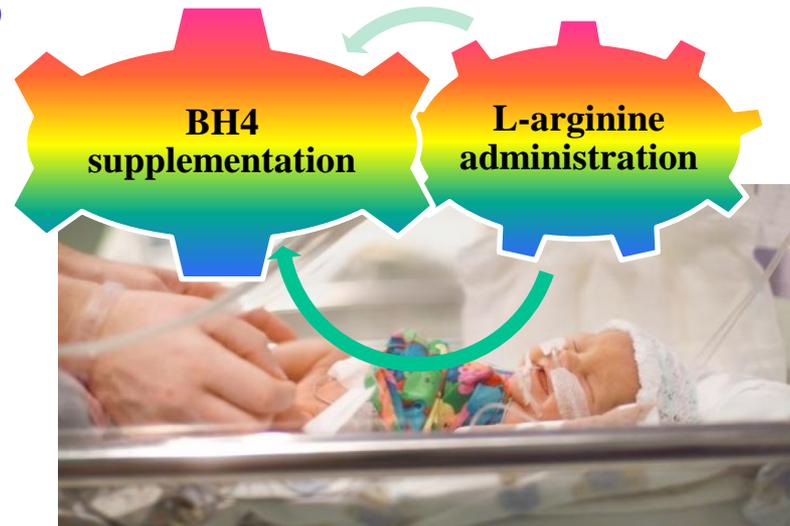
# Quali spunti danno questi dati alle prossime ricerche ?

In caso di FGR, la down-regulation del sistema NO evidente a 72 ore dalla nascita può essere persistente → Follow up a 3 mesi e oltre



Riduzione dei livelli fetali di NO è alla base dell'ipossia fetale in caso di FGR

POSSIBILITÀ DI **PERSONALIZZARE TERAPIE SOSTITUTIVE IN UTERO**



Il sistema NO rappresenta una nuova area di ricerca in relazione alla crescita intrauterina ed all'adattamento peri-natale del feto

- **NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE** che possono migliorare l'adattamento perinatale
- **POTENZIALI MISURE PREVENTIVE PER L'ETA' ADULTA**

**NEL PERIODO NEONATALE**



Grazie per l'attenzione!