

## PostDoc Line Hjort

Place of enrolment: University of Copenhagen, Faculty of Health and Science  
Principal Investigator: Peter Damm, Department of Obstetrics, Rigshospitalet

**Title of project:** The impact of diabetes and obesity in pregnancy on offspring DNA and later health

## ABSTRACT

The prevalence of diabetes and obesity in pregnancy is escalating worldwide. Gestational diabetes alone affects in Denmark ~3% of all pregnancies, but in some parts of the world up to 40%. Children born to women with diabetes and/or obesity in pregnancy has a markedly increased risk of long-term adverse health effects, including type 2 diabetes, though the underlying mechanisms remain unclear. Suggested mechanisms comprise epigenetic mechanisms, including DNA methylation, and telomere shortening. Epigenetic mechanisms regulate gene expression and are widely thought to mediate the effects of early life exposures on later disease risk. Telomeres are noncoding TTAGGG repeats located on the chromosome ends that protects the integrity of the genome. Telomere length of blood cells is strongly associated with age, but an unhealthy lifestyle may influence the rate of telomere shortening.

With this project I aim to integrate human data from Danish, European, Tanzanian and Indigenous Australian cohorts, spanning pre-conception to offspring age 35 years, providing a unique resource to map the impact of poor maternal metabolic health on childhood health parameters and molecular profile, including DNA methylation (epigenetics), RNA sequencing (gene expression) and telomere length (biological ageing). The collaborative integration of extensive datasets offers an unparalleled opportunity to study causality, population-, sex- and tissue specificity, and identify novel biomarkers. This will be done using already collected phenotypic data and biospecimens from cord blood, placenta, peripheral blood, skeletal muscle and subcutaneous fat. By generating more knowledge of how the intrauterine and epigenetic factors may affect later development of disease, we will be able to better identify the children at high-risk.

## ABSTRAKT

Udbredelsen af diabetes og fedme i graviditeten er eskalerende over hele verden. Graviditetsdiabetes alene påvirker i Danmark ~3% af alle graviditeter, men i nogle dele af verden op til 40%. Børn født af kvinder der havde diabetes eller fedme under graviditeten har en markant forhøjet risiko for selv at udvikle type 2 diabetes og blive overvægtige. Både det omgivende miljø og genetikken kan spille en rolle. De uhensigtsmæssige mekanismer, der er årsag til dette kendes endnu ikke, hvilket gør forebyggelse svær. Disse mekanismer kan omfatte epigenetiske mekanismer, herunder DNA-methylering og telomer-forkortelse. Epigenetiske mekanismer regulerer gen-udtrykkelsen og kan mediere effekten af tidlige miljøpåvirkning til senere sygdomsrisiko. Telomerer er ikke-kodende TTAGGG repeats placeret på kromosom-enderne, som beskytter DNAets integritet. Telomerernes længde i blodceller er stærkt forbundet med alder, men en usund livsstil kan påvirke hastigheden af telomer-forkortelse.

Formålet med dette projekt er undersøge om eksponering for diabetes og/eller fedme i fosterlivet kan påvirke og ændre barnets DNA. Dette vil jeg gøre ved at integrere data fra danske,

europæiske, tanzaniske og australske kohorter, der spænder fra før graviditet til 35 år efter, hvilket giver en unik ressource til kortlægning af virkningen af et dårligt metabolisk miljø under fosterlivet, på barnets sundhed og molekylær profil, herunder DNA-methylering (epigenetik), RNA-sekventering (gen-udtrykkelse) og telomerlængde (biologisk aldring). Den samarbejds-mæssige integration af de omfattende datasæt giver en uovertruffen mulighed for at studere kausalitet, population, køn og vævsspecifitet og identificere nye biomarkører. Dette vil blive udført ved hjælp af allerede indsamlede fænotypiske data og prøver fra navlesnorsblod, placenta, perifert blod, muskel- og fedtvæv. Ved at skabe mere viden om, hvordan fostermiljøet og epigenetiske faktorer kan påvirke senere sygdomsudvikling, vil vi være i stand til bedre at identificere børn ved højrisiko.