

Riku Togawa

Dr. med.

## **Charakterisierung extrazellulärer Vesikel der ovariellen Follikelflüssigkeit bei Kinderwunschpatientinnen**

Fach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. med. Bettina Toth

Extrazelluläre Vesikel sind eine Gruppe von zellulären Oberflächenabschnürungen, die in der Wissenschaft eine immer größer werdende Rolle spielen. Ihre Heterogenität macht sie zu einem schwer zu erfassenden Einflussfaktor auf zahlreiche Vorgänge im Körper. Sie sind auch an vielen reproduktionsmedizinisch relevanten Prozessen beteiligt.

Ziel dieser klinisch-experimentellen prospektiven Arbeit war es, unter Fokussierung auf die Charakterisierung der Follikelflüssigkeit, Einflüsse durch extrazelluläre Vesikel zu identifizieren. Im Zentrum des Interesses standen dabei ihre Konzentration und Zusammensetzung in Follikeln, die eine Oozyte enthielten und solchen, die keine enthielten, sowie die Rolle der extrazellulären Vesikel auf mögliche Gerinnungsprozesse innerhalb eines Follikels.

Für diese Zwecke wurden Follikelflüssigkeiten von Patientinnen im Rahmen ihrer Kinderwunschbehandlung (In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion) in der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen der Universitätsfrauenklinik Heidelberg untersucht.

Folgende Methoden wurden angewandt: die Durchflusszytometrie sowie der Fibrin-Generations-Test und die Size Exclusion Chromatography.

In allen Follikelflüssigkeiten konnten extrazelluläre Vesikel nachgewiesen werden. Charakteristische Differenzen in der Konzentration oder der Zusammensetzung zwischen Follikeln mit und ohne Oozyte wurden nicht festgestellt.

Die Gerinnung bzw. die Aufrechterhaltung des flüssigen Zustandes der Follikelflüssigkeit ist grundlegend für einen erfolgreichen Eisprung. Hier gelang es, durch Untersuchung der Fibrinbildung in peripherem Plasma nach Zugabe von extrazellulären Vesikeln aus Follikelflüssigkeit eine Unterdrückung der Gerinnung zu beobachten. Zusätzlich zu den bereits bekannten Differenzen in den Konzentrationen einiger Faktoren der Gerinnungskaskade im Vergleich zum peripheren Blut und der gelösten Heparansulfate konnte eine Assoziation zu oberflächengebundenen, vesikulären Heparansulfatproteoglykanen festgestellt werden. Da extrazelluläre Vesikel bisher in allen untersuchten Körperflüssigkeiten prokoagulativ aktiv waren oder keine koagulatorische Aktivität hatten, handelt es sich bei diesen extrazellulären Vesikeln um die einzigen bisher identifizierten Vesikel mit antikoagulativem Charakter, die in der Lage sind, die Gerinnung auch nach Zugabe von entsprechenden Induktoren effektiv und vollständig zu verhindern. Die Frage welche Rolle diese antikoagulativen Vesikel bei (patho-)physiologischen Prozessen der humanen Reproduktion spielen ist Teil unserer weiteren Forschungsprojekte.