

Stefanie Ines Ursel, geb. Walter

Dr. med.

## **Immunhistochemischer und molekularbiologischer Nachweis der Glukosetransporter GLUT1 und GLUT3 im humanen Endometrium und Dezidua.**

Geboren am 06.04.1977 in Karlsruhe

Reifeprüfung am 18.06.1997 in Rastatt

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1997/98 bis WS 2003/04

Physikum am 01.09.1999 an der Universität Ulm

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Baden-Baden

Staatsexamen am 15.04.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: PD Dr. med. M. von Wolff

Die Präimplantationsphase stellt einen vulnerablen Zeitraum in der Schwangerschaft hochentwickelter Lebewesen dar. Ein adäquater endometrialer Glukosetransport, vermittelt durch fakultative Glukosetransportmoleküle (GLUT), gilt als wesentlicher Bestandteil der endometrialen Differenzierung und Dezidualisierung, um ein rezeptives und nutritives Milieu zur Verfügung zu stellen. Sowohl die Dezidualisierung von Stromazellen, die Proliferation endometrialer Zellen als auch deren Differenzierung zum Zeitpunkt der Implantation und in der Frühschwangerschaft sind sensible Phasen des intensiven Glukosemetabolismus, der für die erfolgreiche Etablierung einer Schwangerschaft von grundlegender Bedeutung ist.

In der vorliegenden Studie wurde mittels RNase-Protection-Assays sowie mittels immunhistochemischer Färbungen zum einen die zyklusabhängige Expression der Glukosetransporter GLUT1 und GLUT3 (als die einzigen im humanen Endometrium nachgewiesenen Glukosetransporter-Isoformen) untersucht, und zum anderen ein Vergleich aufgestellt zwischen der GLUT1- bzw. GLUT3-Expression bei normal fertilen Frauen und idiopathisch infertilen Frauen.

Es zeigte sich, dass die mittels RNase-Protection-Assay analysierte GLUT1-mRNA-Expression im gesamten Endometrium während der Sekretionsphase und in der Dezidua anstieg, während für GLUT3 lediglich bis zur späten Sekretionsphase ein rasanter Anstieg gezeigt werden konnte, der jedoch in der weiteren Entwicklung zur Dezidua keine Progredienz aufwies. Die Analyse der mRNA-Expression in isolierten Epithelzellen, Stromazellen und CD45-positiven Leukozyten legte nahe, dass der Anstieg der GLUT1-Expression auf eine zunehmende stromale Expression zurückgeführt werden kann, während der Anstieg der GLUT3-Expression zurückzuführen ist auf eine steigende Expression in CD45-positiven Immunzellen. Diese Ergebnisse konnten durch die immunhistochemischen Untersuchungen bestätigt werden.

Bei Patientinnen mit idiopathischer Infertilität ergaben die Untersuchungen mittels RNase-Protection-Assay eine unterdrückte GLUT1-Expression im midsekretorischen Endometrium. Die immunhistochemischen Färbungen konnten zeigen, dass dies durch eine reduzierte Expression der GLUT1-mRNA im Stroma bedingt ist. Für die Expression von GLUT3 konnte weder auf mRNA- noch auf Protein-Ebene ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

Aus der vorliegenden Arbeit ergibt sich, dass eine adäquate Expression der Glukosetransporter eine grundlegende Voraussetzung für die endometriale und deziduale Zellfunktion darstellt und bei der Vorbereitung des Endometriums auf die Implantation der Blastozyste von Bedeutung ist. Glukosetransporter repräsentieren somit einen wesentlichen Faktor bei der Etablierung einer intakten Gravidität. Die genaue Funktion der unterschiedlichen Expression der Glukosetransporter während des endometrialen Zyklus bleibt nach wie vor ungeklärt.