



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zu Lokalisation und Funktion des ovariellen
Endothelin-Renin-Angiotensin-Systems**

Autor: Monika Gentili
Institut / Klinik: Frauenklinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. M. Weigel

Neben dem systemischen Renin-Angiotensin-System (RAS), das im Zusammenhang mit der Regulation des Blutdrucks und der Homöostase des Salz- und Wasserhaushalts bekannt ist, wurden für zahlreiche Organe auch lokal aktive Systeme beschrieben. Auch im Ovar wird ein lokales RAS als parakrines/autokrines Modulationssystem bei physiologischen Ovarialfunktionen, aber auch bei pathologischen Entwicklungen diskutiert. Daneben wird im Ovar ein weiteres vasoaktives System beschrieben, das Endothelin-System.

Ziel der Arbeit war der Nachweis von Komponenten des RAS und des Endothelin-Systems in humanen, luteinisierten Granulosazellen sowie in Ovarien maturer Ratten.

Die Genexpression von Komponenten des RAS und des Endothelin-Systems wurde in humanen, luteinisierten Granulosazellen mittels in situ Hybridisierung und RT-PCR ermittelt. Aus Medienüberständen von Granulosazellkulturen wurden die Konzentrationen von Renin und Angiotensin II bestimmt. An Kryostatschnitten von Rattenovarien wurde mittels in situ Hybridisierung die zellspezifische Expression bzw. Koloaliation von Komponenten des RAS (Renin, Angiotensinogen, Angiotensin-Rezeptoren) und des Apoptosemarkers Clusterin untersucht.

In humanen, luteinisierten Granulosazellen konnte die Expression von Renin-mRNA, sowie die Synthese des Renin-Proteins nachgewiesen werden. Das Peptid Angiotensin II fand sich in Medienüberständen von Granulosazellkulturen. Es konnte gezeigt werden, daß humane, luteinisierte Granulosazellen hauptsächlich den Endothelin-Rezeptor Typ A (ETA) exprimieren, sowie das ETA-Protein synthetisieren. Die Expression des Endothelin-Rezeptors Typ B (ETB) konnte auch detektiert werden, aber in weitaus geringerer Stärke. Im Rattenovar fand sich Renin-mRNA nur in einigen Zellen des Corpus luteum, wohingegen Angiotensinogen-mRNA in Granulosazellen aller reifender Follikel nachzuweisen war. Die Expression des Angiotensin-Rezeptors Typ 2 (AT2) konnte in Granulosazellen antraler Follikel mit morphologischen Charakteristika von Follikelatresie nachgewiesen werden. In diesen Follikeln wurden auch Hybridisierungssignale für den Apoptosemarker Clusterin koloalisiert.

Zusammenfassend zeigte sich, daß in humanen, luteinisierten Granulosazellen und im Rattenovar Komponenten des RAS und des Endothelinsystems lokal exprimiert werden. So verweist die Expression von Renin-mRNA in Luteinzellen beider untersuchter Spezies auf dessen Rolle bei der Angiogenese des Gelbkörpers und die Expression der Endothelinrezeptoren in humanen, luteinisierten Granulosazellen auf deren Bedeutung bei der Regulation der Gelbkörperfunktion. Außerdem konnte eindeutig der Zusammenhang zwischen AT2-Expression und apoptotischen Vorgängen im Rahmen der Follikelatresie aufgezeigt werden.