

Syd Mei Klinkert  
Dr. med.

## **Lokalisation und Regulierung von Syndecan-2, Syndecan-3 und Syndecan-4 im humanen Endometrium.**

Geboren am 15.12.1980 in Heidelberg  
Staatsexamen am 17.05.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. M. von Wolff

In der vorliegenden Arbeit wurden die Expression und die Regulation der Oberflächen-Proteoglykane Syndecan-2, Syndecan-3 und Syndecan-4 im humanen Endometrium während des Menstruationszyklus untersucht.

Die Endometriumproben wurden aus hysterektomierten Uteri und aus Strichkürettagen im Rahmen von Hysteroskopien von regelmäßig menstruierenden Frauen gewonnen. Es wurden RNA und Proteine aus Gesamtendometrium und RNA aus aufgetrennten Zellfraktionen (Epithel-, Stroma und CD45-Immunzellen) isoliert und zur Durchführung der Versuche verwendet. Die Expression der Syndecane-2, -3 und -4 auf RNA-Ebene wurde mittels Real-time PCR und RNase Protection Assay untersucht. Außerdem wurden Immunhistochemie und Western Blot für den Nachweis von Syndecan-4 auf Proteinebene angewandt.

Es konnte mit Hilfe der Real-time PCR gezeigt werden, dass alle drei Syndecane auf RNA-Ebene im humanen Endometrium exprimiert werden. Syndecan-2 und -3 wiesen jedoch keine wesentliche Veränderung in ihrer Expression im Zyklusverlauf auf. Für Syndecan-4 hingegen konnte eine vermehrte Expression in der Sekretionsphase im Vergleich zur Proliferationsphase als Hinweis auf eine zyklusspezifische Regulierung gewertet werden. Daraufhin wurde von diesem Proteoglykan ein RNase Protection Assay mit aufgetrennten Zellfraktionen durchgeführt. Die densitometrische und statistische Auswertung zeigte, dass die Hochregulation von Syndecan-4 in der sekretorischen Phase im Vergleich zur proliferativen Phase durch eine signifikante Steigerung der Expression in Epithelzellen bedingt ist. Dieses Ergebnis konnte durch immunhistochemische Färbungen von Kryostat-Schnitten bestätigt werden, die eine deutliche Mehranfärbung von glandulären Epithelzellen in der Sekretionsphase im Vergleich zum restlichen Gewebe aufwiesen. Der Western Blot mit Gesamtendometrium zeigte, dass Syndecan-4 auf Proteinebene exprimiert wird, aber das Verfahren war nicht sensitiv genug, den Anstieg in der Sekretionsphase zu demonstrieren.

Aufgrund der bereits in mehreren Studien nachgewiesenen Funktionen von Syndecanen im Hinblick auf Zell-Matrix-Interaktionen, interzelluläre Kommunikation und andere Vorgänge, sowohl in tierischen als auch in menschlichen Geweben, wurden mögliche Funktionen der Syndecane, vor allem von Syndecan-4, an der Proliferation, der Adhäsion und der Angiogenese im humanen Endometrium diskutiert.

Syndecane sind bekannte Corezeptoren für verschiedene Wachstumsfaktoren und Zytokine, wodurch sich die Frage nach einer möglichen Rolle bei der Proliferation von Zellen und Geweben stellt. Ein Nachweis für die Beteiligung von Syndecanen am ständigen Umbau des Endometriums konnte bisher noch nicht geliefert werden, es gibt jedoch indirekte Hinweise, die weiter verfolgt werden könnten.

Der Einfluss der Syndecane auf die Adhäsion lässt sich über eine Regulation der Integrinwirkung, für die Syndecane u. a. Corezeptoren darstellen, erklären. Die Integrine sind eine Gruppe von Zelladhäsionsmolekülen, die im Endometrium u. a. relevant sind für die Implantation des Embryos.

Auch bei dem Vorgang der Angiogenese gibt es Hinweise auf eine Beteiligung von Syndecanen. Sie sind bekannte Corezeptoren für die beiden VEGF-Tyrosinkinase-Rezeptoren, VEGF-R1 und VEGF-R2, das Syndecan-2 ist außerdem ein Rezeptor für VEGF. Das Glykoprotein VEGF ist als einer der wichtigsten angiogenetischen Faktoren im Endometrium bekannt.

Da die beschriebenen Vorgänge alle für die Implantation der Blastozyste im Endometrium von Bedeutung sind, kann indirekt ein Mitwirken der Syndecane im Zyklusgeschehen in Betracht gezogen werden.