

Miriam Sigrun Krause

Dr. med.

Galektin-9: Ein neuer epithelialer Marker der mittleren und späten Sekretionsphase und Dezidua im menschlichen Endometrium

Geboren am 11.03.1980 in Heidelberg

Studiengang der Fachrichtung Medizin von WS 1999/2000 bis WS 2006/2007

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

In der vorliegenden Arbeit wurde die Expression und Regulation von Galektin-9, einem β -Galaktosid-bindenden Lektin, im menschlichen Endometrium während des Menstruationszyklus und der frühen Schwangerschaft untersucht.

Dazu isolierten wir die verschiedenen Fraktionen Stromazellen, Epithelzellen und Immunzellen CD 45, CD 56 und CD 31 aus menschlichem Endometrium und Dezidua. Außerdem wurden Stroma- und Epithelzellen unter in vivo-Bedingungen kultiviert und mit den Steroidhormonen Östradiol und/ oder Progesteron behandelt. Anschließend wurden aus diesen Zellen zum einen Proteine isoliert; zum anderen wurde RNA isoliert, um die gewonnenen Ergebnisse durch PCR, Sequenzierung und RPA auch auf RNA-Ebene zu bestätigen. Des Weiteren führten wir immunhistochemische Untersuchungen an Kryostat-Schnitten quer durch den weiblichen Zyklus durch.

Die Immunhistochemie mit einem Galektin-9-Antikörper zeigt mikroskopisch eine deutliche Färbung der glandulären und luminalen Epithelzellverbände in der Sekretionsphase und in der Dezidua. Stromazellen oder Immunzellen werden zu keinem Zeitpunkt des Menstruationszyklus angefärbt.

Der Western Blot zeigt eine Galektin-9-Bande bei 39,5 kDa in Epithelzellen der zweiten Zyklushälfte und Dezidua und eine schwächere Ausprägung dieser Bande bei Epithelzellen der ersten Zyklushälfte, nicht aber bei allen anderen untersuchten Zelltypen.

Die PCR bestätigt diese Aussage; die im Anschluss durchgeführte Sequenzierung der PCR-Produkte beweist, dass in Endometrium und Dezidua die mittlere und lange Isoform von Galektin-9 exprimiert werden.

Das Ergebnis des RPA schließlich zeigt, dass Galektin-9 in endometrialen Epithelzellen exprimiert wird mit einem signifikanten Anstieg ab der mittleren Sekretionsphase im Vergleich zur Proliferationsphase. Auch in Epithelzellen von Dezidua wird Galektin-9 stark exprimiert; nicht jedoch in nicht-dezidualisierten Stromazellen, dezidualisierten Stromazellen

oder Immunzellen. In über 24 Stunden mit Steroidhormonen behandelten Epithelzellen kann keine Galektin-9-Expression induziert werden.

Die jeweiligen Ergebnisse der obengenannten Methoden zeigen übereinstimmend auf verschiedenen molekularbiologischen Ebenen, dass Galektin-9 in menschlichen endometrialen Epithelzellen exprimiert und reguliert wird, da ein signifikanter Anstieg ($p < 0,05$) der Galektin-9-Expression und Produktion in der zweiten Zyklushälfte, genauer ab der mittleren Sekretionsphase, stattfindet.

Da die mittlere Sekretionsphase (20. – 24. Zyklustag bei einem regelmäßigen, 28-tägigen Menstruationszyklus) das Implantationsfenster darstellt und zu dieser Zeit die Galektin-9-Expression stark ansteigt, diskutieren wir die Beteiligung von Galektin-9 an der erfolgreichen Einnistung der menschlichen Blastozyste ins mütterliche Endometrium und der Aufrechterhaltung der Frühschwangerschaft.

Bei Galektin-9 handelt es sich wahrscheinlich um ein sezerniertes Protein; daher ist es denkbar, dass Galektin-9 eine wichtige Rolle für die Ernährung des Embryo durch Uterussekret zu Beginn der Schwangerschaft spielt, bevor die Ernährung durch die hämochoriale Plazenta übernommen wird.

Möglich ist auch eine Beteiligung von Galektin-9 an der ersten Kontaktaufnahme zwischen Mutter und Kind mittels Uterussekret, sobald die Blastozyste die Gebärmutter erreicht hat. Des Weiteren kann Galektin-9 einen wichtigen Co-Faktor bei Apposition, Adhäsion oder Invasion darstellen, da es auch im luminalen Epithel vorhanden ist. Nicht zuletzt besteht die Möglichkeit, dass Galektin-9 während des Implantationsfensters und der Frühschwangerschaft lokal die mütterliche Immunantwort moduliert, so dass die Blastozyste nicht abgestoßen wird. Außerdem fällt bei unseren Untersuchungen auf, dass das Expressionsmuster von Galektin-9 dem von Placental Protein (PP14) ähnelt. Da es sich bei dem im Blut nachweisbaren PP14 um einen etablierten Marker für die endometriale Aktivität handelt, kann Galektin-9 ebenso einen neuen Marker für die endometriale Funktion darstellen. Interessant zu wissen wäre, ob Galektin-9 im Blut nachweisbar ist – diese und noch viele weitere Fragen gilt es zu klären, um den sehr komplexen Vorgang der menschlichen Implantation weiter zu erforschen.