

Anne-Gaëlle Huppertz

Dr. med.

## **Lokalisation und Regulation von Syndecan-1 im humanen Endometrium**

Geboren am 18.06.1979 in Essen

Staatsexamen am 08.06.2006 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

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

Während des weiblichen Menstruationszyklus durchläuft das humane Endometrium spezifische histologische und biochemische Veränderungen. Dabei wird eine Vielfalt von Genen, die unter anderem für Adhäsionsmoleküle wie die Integrine kodieren, zyklusspezifisch reguliert, um die Gebärmutter Schleimhaut für eine befruchtete Eizelle empfänglich zu machen. Syndecan-1, ein Oberflächenproteoglycan aus der Syndecan-Familie, ist ein bekannter Co-Rezeptor für Integrine sowie für Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel VEGF, FGF und TGF. Auf diesem Weg reguliert Syndecan-1 in vielen Geweben biologische Vorgänge wie Zellwachstum, Zelldifferenzierung und Zelladhäsion.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zum ersten Mal eine genaue Analyse der Expression, Lokalisation und Regulation des Oberflächenproteoglycans Syndecan-1 im humanen Endometrium durchzuführen. Dafür wurde Endometriumgewebe aus Uteri hysterektomierter Frauen mit regelmäßigem Menstruationszyklus und als Strichkürettagen im Rahmen diagnostischer Hysteroskopien entnommen. Die mRNA Expression von Syndecan-1 wurde sowohl aus Gesamtendometrium mittels Real-time PCR, als auch aus aufgetrennten Zellfraktionen (Epithel-, Stroma- und Immunzellen) beider Zyklushälften anhand von RNase Protection Assays untersucht. Zur Bestätigung der Ergebnisse wurde die Proteinexpression und genaue Lokalisation von Syndecan-1 im humanen Endometrium der proliferativen und sekretorischen Phase mittels Immunhistochemie und Western Blot Analyse bestimmt.

Es konnte nachgewiesen werden, dass Syndecan-1 im humanen Endometrium beider Zyklushälften exprimiert wird. Die Ergebnisse der Real-time PCR zeigten eine vermehrte

Expression der Syndecan-1 mRNA im Gesamndometrium der Sekretionsphase (2,73 fache Erhöhung) im Vergleich zur Proliferationsphase. In der Untersuchung der Zellfraktionen mittels RNase Protection Assay fand sich eine spezifische, signifikante Hochregulierung der Syndecan-1 mRNA in den Epithelzellen der Sekretionsphase um das 7,46 fache, während in den Stroma- und Immunzellfraktionen keine signifikante Veränderung der mRNA Expression festgestellt werden konnte. Auf Proteinebene bestätigte sich in immunhistochemischen Untersuchungen an Kryostatschnitten eine starke Färbungsreaktion an der apikalen Oberfläche der glandulären Epithelzellen in der Sekretionsphase, welche in der Proliferationsphase nur schwach darzustellen war. Die Ergebnisse der Western Blot Analyse mit Gesamndometrium beider Zyklushälften zeigten, dass Syndecan-1 im Menstruationszyklus durchgehend nachweisbar ist, mit einem deutlichen Anstieg der Proteinexpression in der Sekretionsphase als Hinweis auf eine zyklusspezifische Regulierung.

In vorangehenden Studien konnte in vielen Geweben die Beteiligung von Syndecan-1 an Vorgängen wie Zell-Zell-Interaktion, Zelladhäsion und Zellmigration nachgewiesen werden, Vorgänge, die auch im Endometrium eine Rolle spielen und deshalb eine Regulierung endometrialer Funktionen durch Syndecan-1 vermuten lassen. Als Ligand verschiedener proliferativ wirkender Wachstumsfaktoren wie FGF und TGF und als Co-Rezeptor des wichtigen angiogenetisch wirksamen Faktors VEGF könnte Syndecan-1 im Endometrium regulatorische Effekte auf die Zellproliferation und Angiogenese haben. Es besteht ebenfalls die Möglichkeit, dass das Proteoglykan als bekannter Co-Rezeptor von Integrinen auch im Endometrium für die Regulierung verschiedener Integrinfunktionen wie Signalübertragung und Vermittlung von Adhäsionsvorgängen während des Menstruationszyklus und bei der Implantation eine Rolle spielt.

Die in unserer Arbeit gezeigten Expressionsmuster von Syndecan-1 stellen jedoch nur indirekte Hinweise auf die hier diskutierten potentiellen Funktionen von Syndecan-1 im weiblichen Menstruationszyklus dar, so dass weitere funktionelle Untersuchungen zur Klärung der eigentlichen Syndecanfunktion im Endometrium notwendig erscheinen.