

Dorde Komljenovic
Dr. med.

Auswirkung der Etherlipiddefizienz auf Integrität und Permeabilitätseigenschaften der Blut-Hoden-Schranke

Geboren am 31. Oktober 1975 in Glina, Kroatien
Staatsexamen am 27.07.2004 an der Universität Belgrad, Belgrad, Serbien

Promotionsfach: Anatomie und Zellbiologie
Doktormutter: Frau Prof. Dr. Karin Gorgas

Etherglycerolipide (EL) können in nahezu allen Zelltypen nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu ihrem verbreiteten Vorkommen ist unsere Kenntnis über ihre physiologische Funktion begrenzt. Spezifische EL-Defizienz ist beim Menschen mit dem Syndrom der rhizomelen Chondrodysplasia punctata (RCDP) verbunden, an dem die meisten Patienten schon in früher Kindheit versterben. Die molekularen Mechanismen, die dem RCDP-Phänotyp zugrunde liegen, sind parallel zur fehlenden Einsicht in die Funktion der EL, bis heute nicht geklärt. Mit der Erstellung eines EL-defizienten Mausmodells konnten erstmalig, dem RCDP-Phänotyp entsprechende Veränderungen am Mausmodell kausal mit dem Fehlen von EL verknüpft werden. In der vorliegenden Arbeit wurden an diesem EL-defizienten Mausmodell die phänotypischen Veränderungen im Keimepithels des Hoden während der ersten Spermatogenesewelle untersucht. Erste Beobachtungen zeigten, daß mit dem Fehlen von Etherlipiden die Keimzellentwicklung verzögert abläuft und schon die erste Keimzellgeneration nach der Meiose arretiert wird und der Apoptose unterliegt. Da die Etablierung der Blut-Hoden-Schranke (BHS) Voraussetzung für die Aufrechterhaltung der Spermienbildung ist und eine der zentralen Aufgaben der Sertoli-Zelle darstellt, wurde das Protein- und Verteilungsmuster verschiedener 'Tight junction'-Proteine und BHS-Marker, im besonderen Claudin-11 und Claudin-3, die permanent bzw. transient während des Spermatogenesezyklus exprimiert werden, immunzytochemisch und mit Western Blot-Analyse bestimmt. Die Untersuchungen bestätigen die Existenz des häufig in Frage gestellten, intermediären Kompartimentes von Russell und zeigen, daß dieses Kompartiment von einem apikalen und einem basalen, Claudin-11 und Claudin-3 positiven TJ-Komplex begrenzt wird und für die sequentielle Migration und Translokation der Leptotän-Spermatozyten vom basalen ins adluminale Kompartiment und damit für die Aufrechterhaltung der Kompartimentierung des Keimepithels und der Spermatogenese unerlässlich ist. Die funktionelle Bedeutung dieses

intermediären Kompartimentes für die Aufrechterhaltung der Spermatogenese wird erstmalig am EL-defizienten Mausmodell deutlich. Die Befunde zeigen, daß Mislokalisierung von Claudin-3 und verzögerte Endozytose der apikalen, Claudin-11 positiven TJ-Komplexe in Front der migrierenden Keimzellen zur erhöhten Permeabilität und Inkompetenz der BHS während des Transits von Keimzellen führt. Diese Daten weisen darauf hin, daß Etherlipide eine wesentliche Rolle bei der Endozytose von Junctionen, im besonderen beim Membranremodeling der BHS spielen.