

Lena Katrin Hauck

Dr. med.

## **Regulation von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-induziertem-Protein 2 (TNFAIP2) und TNFAIP6 im humanen Endometrium**

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Thomas Strowitzki

In der vorliegenden Arbeit wird die Expression von TNFAIP2 und TNFAIP6 im humanen Endometrium untersucht. Es handelt sich um Gene, die in vorangegangenen Microarray-Studien nach Kontakt mit Trophoblast-konditioniertem Medium bzw. nach Kontakt mit Leukozyten-konditioniertem Medium von endometrialen Immunzellen als Gene mit potentiell regulativer Funktion im Endometrium ermittelt wurden. Zudem wird der Einfluss von Estrogen und Progesteron, HCG, TNF $\alpha$  und TCM auf die Expression von TNFAIP2 und TNFAIP6 analysiert, um die parakrinen Interaktionen an der fetomaternalen Grenzfläche zu beleuchten.

Für die Studie werden gesunden prämenopausalen Frauen endometriale Biopsien der Proliferations- und der Sekretionsphase entnommen, um die Expression von TNFAIP2 und TNFAIP6 im Gesamtendometrium sowie in einzelnen endometrialen Zellfraktionen zu analysieren. Außerdem werden Zellkulturen endometrialer Stromazellen angelegt. Diese werden über 6 h, 24 h bzw. 10 d mit Estrogen und Progesteron, HCG, TNF $\alpha$  oder TCM kultiviert. Zudem werden in vitro dezidualisierte endometriale Stromazellen über 6 h und 24 h mittels HCG, TNF $\alpha$  bzw. TCM stimuliert. Anschließend wird die Genexpression mithilfe von Real-Time PCR auf mRNA-Ebene und mithilfe von ELISA auf Proteinebene analysiert.

Die Ergebnisse zeigen, dass TNFAIP2 und TNFAIP6 sowohl in Gesamtendometrium als auch in endometrialen Zellfraktionen exprimiert werden. Eine zyklische Abhängigkeit der Genexpression besteht für TNFAIP2 in gesamtendometrialen Proben sowie in isolierten CD45 positiven Immunzellen. Hochreguliert wird sowohl die Expression von TNFAIP2 als auch die Expression von TNFAIP6 durch die

Stimulation endometrialer Stromazellen mit TNF $\alpha$  bzw. mit TCM. Dieser Effekt wird für beide Gene sowohl in dezidualisierten als auch in nicht-dezidualisierten endometrialen Stromazellen beobachtet. Die Kultivierung mit HCG bzw. mit Estrogen und Progesteron hingegen bewirkt keine Expressionssteigerung der untersuchten Gene.

Es schließt sich die Diskussion an, welche Bedeutung die Ergebnisse für die Regulation des Endometriums sowie den Vorgang der Implantation haben. Aus der Hochregulation von TNFAIP2 in sekretorischem Gesamtendometrium verglichen zu proliferativem Gesamtendometrium kann geschlossen werden, dass TNFAIP2 vermutlich durch die zyklischen Veränderungen des Endometriums reguliert wird. TNFAIP2 scheint besonders im Rahmen der endometrialen Angiogenese bzw. der endometrialer Zellproliferation eine Rolle zu spielen; Vorgänge, die auch im Rahmen der Implantation von Bedeutung sind.

Besonders die Analyse der Expression von TNFAIP6 zeigt die Bedeutung der fetomaternalen Interaktion, da erst nach Kontakt mit TCM eine signifikante Hochregulation von TNFAIP6 stattfindet, während sich durch die Untersuchung zyklischer Endometriumproben sowie endometrialer Stromazellen nach Kultivierung mit E<sub>2</sub>P<sub>4</sub> keine hormonelle Regulation von TNFAIP6 nachweisen lässt. TNFAIP6 wirkt an der Implantationsstelle vermutlich antiinflammatorisch und ist durch die Organisation der extrazellulären Matrix wahrscheinlich an der Dezidualisierung des Endometriums sowie an Adhäsion und Invasion des Trophoblasten in das Endometrium beteiligt. Eventuell bewirkt TNFAIP6 auch eine Steigerung der Zellmigration an der Implantationsstelle.

Schließlich werden neben TNF $\alpha$  weitere mögliche Botenstoffe diskutiert, die an dem stimulierenden Effekt von TCM hinsichtlich der Expression von TNFAIP2 und TNFAIP6 beteiligt sein könnten.