



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung**

Die Rolle von RGS3L in der M2 mAChR-vermittelten Regulation der Kontraktilität des humanen Myometriums

Autor: Lena Throm

Institut / Klinik: Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie

Doktorvater: Prof. Dr. T. Wieland

Die Kontraktilität des weiblichen Uterus wird durch viele Faktoren reguliert, wie beispielsweise durch hormonelle oder neuronale Einflüsse. Eine besondere Anforderung an die Regulation der Kontraktilität ist die Anpassung an wechselnde Bedürfnisse während des Menstruationszyklus, sowie der Schwangerschaft und schließlich der Geburt. Eine Störung der Regulation kann Folgen wie Unfruchtbarkeit oder Frühgeburtlichkeit bedeuten, weshalb ein genaueres Verständnis der Regulationsmechanismen einen Beitrag zu einer möglichen Beeinflussung pathologischer Mechanismen durch neue Therapiemöglichkeiten leisten könnte.

RhoA, eine monomere GTPase, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation der Kontraktilität des Myometriums. Eine Aktivierung von RhoA kann beispielsweise über G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren erfolgen. Für die Uteruskontraktilität konnten unter anderem die muskarinischen Acetylcholinrezeptoren (mAChR) als bedeutsam identifiziert werden. RGS3 ist als GAP-Protein von heterotrimeren G-Proteinen bekannt, es reguliert auch die mAChR-vermittelten Signalwege. Als zusätzliche Funktion kann die Isoform RGS3L über einen M2 mAChR-vermittelten Weg eine Aktivierung der Rho-GTPase Rac1 in eine Aktivierung von RhoA umschalten. Als Ziel dieser Dissertation sollte die bisher unbekannte Expression von RGS3L im humanen Myometrium untersucht und die Frage geklärt werden, ob ein solcher M2 mAChR-vermittelter Signalweg über die RGS3L-abhängige Aktivierung von RhoA auch im humanen Myometrium stattfinden könnte.

In durchgeführten Analysen der Protein- und mRNA-Expression von RGS3L konnten erstmalig dessen Expression im humanen Myometrium nachgewiesen werden. Darüber hinaus zeigte sich eine altersunabhängige Erhöhung der Expression bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen.

Durch Behandlung mit Östradiol, eines der zentralen weiblichen Geschlechtshormonen, von zuvor kultivierten humanen Myometriumzellen konnte eine Steigerung der Proteinexpression von RGS3L durch den Einfluss von Östradiol festgestellt werden.

Durch Kontraktionsmessungen an isolierten Uterusmuskelstreifen von Ratten ohne und mit Östrogen-Vorbehandlung konnten Ergebnisse erhalten werden, die nach Östrogen-Behandlung eine Erhöhung der Carbachol-induzierten Kontraktilität zeigten, die über die bekannte M3 mAChR-vermittelte Kontraktilitätszunahme hinausging und auf einer M2 mAChR-vermittelten Aktivierung der RhoA-abhängigen Kinase ROCK beruhte.

Analysen der Proteinexpression der Cholinoacetyltransferase, einem wichtigen Enzym in der Synthese des Neurotransmitters Acetylcholin, zeigten eine Erhöhung der Expression bei schwangeren Frauen im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen. Gleichzeitig konnte ein Rückgang der Proteinexpression eines neuronalen Markers im Myometrium der schwangeren Frauen nachgewiesen werden. Insgesamt liefert dies erste Hinweise, die auf eine zunehmende Acetylcholinsynthese in nicht neuronalen Zellen des Uterus am Ende der Schwangerschaft hindeuten.

Zusammenfassend zeigt die Dissertation erstmalig, dass RGS3L im humanen Myometrium exprimiert wird und dass der hier charakterisierte Signalweg eine wichtige Rolle bei der Regulation der Kontraktilität des humanen Myometriums und der Einleitung des Geburtsvorgangs spielen könnte.