

Osama Shamia

Expression von Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (uPAR) durch humane endometriale Zellen in vitro bei Patientinnen mit und ohne Endometriose.

Geboren am 30. 10 1972 in Gaza/Palästina

Reifeprüfung am 03.07.1992 in Marburg

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1999

Physikum am 29.03.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in der Universitätsklinik-Heidelberg

Praktisches Jahr in der Universitätsklinik-Heidelberg

3. Staatsexamen am 03.05.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. M. Sillem

Die Endometriose ist die zweithäufigste gutartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane, von der schätzungsweise 10% aller Frauen betroffen sind. Man versteht darunter das Vorkommen von Gebärmutter Schleimhaut außerhalb des Uterus. Die Entstehung der Endometriose ist noch nicht vollständig geklärt. Klinisch sind mit der Endometriose je nach Ausprägung der Erkrankung vor allem Schmerzen im Unterbauch, Dyspareunie, Ovarialzysten und Sterilität assoziiert. Die Endometriose wird je nach Schweregrad chirurgisch (laparoskopische Entfernung von Endometrioseherden) und/oder medikamentös beispielsweise durch Gabe von Gestagenpräparaten oder GnRH-Analoga therapiert. Vorangehende Untersuchungen haben gezeigt, dass die Plasminogen-Aktivator-Kaskade eine bedeutende Rolle in der Physiologie des Endometriums spielt. Die Plasminogen-Aktivator-Kaskade stellt ein System aus proteolytischen Enzymen und deren Inhibitoren dar. Der Urokinase-Plasminogen-Aktivator leitet die proteolytische Spaltung seines Substrats Plasminogen und bildet so das Serinprotease Plasmin. Die Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-2 sind zwei Inhibitoren, die die Plasminogen-Aktivierung inhibieren. Die Anwesenheit von Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (uPAR) ist für die Funktion der Plasminogen-Aktivatoren erforderlich. Damit stellt die Expression des Rezeptors einen wesentlichen

Regulationsmechanismus des Systems dar. Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals unter kontrollierten Bedingungen in vitro überprüft, ob eine signifikante Störung der Expression vom löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (suPAR) im Endometrium zwischen Frauen mit oder ohne Endometriose vorkommt. Um Unterschiede in der Regulation der Expression von suPAR zwischen Endometriose-Patientinnen und Frauen ohne Endometriose festzustellen wurden endometriale Zellen in vitro kultiviert, die 2, 4 und 6 Tage lang mit Steroiden behandelt wurden. Die Überstände aus kultivierten Zellen wird auf die Anwesenheit von sezernierten suPAR untersucht. Dafür wird ELISA zur Bestimmung der suPAR-Konzentration verwendet. Es wurde gezeigt, dass physiologische Endometriumzellen in vitro ähnlich wie in vivo suPAR exprimieren können. Es konnte gezeigt werden, dass es bei Zellen des Endometriums von Endometriose-Patientinnen in vitro im Vergleich zu Proben von Frauen ohne Endometriose zur Über-Expression vom löslichen Urokinase-Plasminogen-Aktivator-Rezeptor (suPAR) kommt. Die suPAR-Konzentrationen in den Überständen von Frauen mit Endometriose waren signifikant höher im Vergleich zu den Überständen von Frauen ohne Endometriose. Die Behandlung mit Steroidhormonen ergab keine signifikante Veränderung der suPAR-Konzentrationen. Es wurde hinsichtlich der Dauer der Steroidbehandlung keine signifikante Auswirkung auf die suPAR-Konzentrationen gefunden. Die beobachtete Über-Expression der suPAR bei Kulturen von Endometriose-Patientinnen kann für die Pathogenese bedeuten, daß bei der Menstruation suPAR in hohen Konzentrationen gebildet wird, was zur besseren Anhaftung von den, durch retrograde Menstruation verschleppten, Endometriumfragmenten, in der Peritonealhöhle führt. Eine weitere Deutungsmöglichkeit besteht darin, dass die erhöhte suPAR-Konzentration die in der Peritonealhöhle retrograd verschleppten Endometriumfragmente vor der enzymatischen Dissoziation schützt.