

Franziska Schlicksupp

Dr. med.

Expression und Lokalisation von Apolipoprotein D und E im humanen Endometrium

Fach: Frauenheilkunde

Doktormutter: Prof. Dr. med. Ariane Germeyer

In der vorliegenden Arbeit wurden die Expression und Regulation von Apolipoprotein D und E sowie zwei damit in Verbindung stehenden Rezeptoren, ATP-binding Cassette A1 (ABC A1) und LDL receptor related Protein 8 (LRP 8), untersucht. ABC A1 ist ein Cholesterolrezeptor, der in der Lage ist Apolipoproteine und unbeladene Lipoproteine mit Cholesterol zu versorgen. LRP 8, auch ApoER2 genannt, ist für die intrazelluläre Signaltransduktion zuständig, vermittelt aber auch die Endozytose von Apo E haltigen Lipoproteinpartikeln.

Die Endometriumproben wurden aus hysterektomierten Uteri und Stichtkürettagen regelmäßig menstruierender Frauen gewonnen. Hieraus wurden RNA und Proteine vom Gesamtendometrium und RNA der einzelnen Zellfraktionen (Stroma-, Epithel- und Immunzellen des Endometriums) isoliert und zur Durchführung der Versuche verwendet. Ein Teil der Proben wurde für die Zellkultur eingesetzt, es wurden Stroma- und Epithelzellen des Endometriums untersucht. Die Analyse der RNA Expression erfolgte mittels Real-Time PCR, zum Nachweis der Proteine für Apolipoproteine D und E kam die Immunhistochemie zum Einsatz. Die Real-Time PCR zeigte, dass alle Gene, sowohl im Gesamtendometrium als auch in den einzelnen Zellfraktionen (Stromazellen, Epithelzellen und Immunzellen), exprimiert werden. In den Zellfraktionen und dem Gesamtendometrium werden die Gene, vergleicht man die Sekretions- mit der Proliferationsphase, verschieden reguliert. Für Apolipoprotein D ließ sich eine signifikante Regulation in fast allen Zellfraktionen, die höchste in den isolierten Stromazellen und im Gesamtendometrium nachweisen.

Immunhistochemische Untersuchungen an Kryostat-Schnitten konnten eine Anfärbung der Stromazellen und zusätzlich eine deutlichere Anfärbung der glandulären Epithelzellen in der sekretorischen Phase sichtbar machen. Für Apolipoprotein E war die deutlichste Regulation im Gesamtendometrium zu verzeichnen. Immunhistochemisch fand es sich vorwiegend in den Endothelzellen des Endometriums. Die Rezeptoren ABC A1 und LRP 8 wurden nur auf RNA-Ebene untersucht. LRP 8 zeigte eine signifikante Regulation in den Epithel- und Immunzellen, ABC A1 nur in den Immunzellen. Es gibt einige Tiermodelle, die Apolipoproteine während des hormonellen Zyklus bisher untersucht haben und einige wenige Studien an humanen Proben und repräsentativen Tiermodellen, die sich mit der Cholesterolverorgung und den Cholesteroltransportmechanismen während der Schwangerschaft auseinandergesetzt haben. Apolipoprotein D steht als Multifunktionsprotein für hydrophobe Moleküle zur Verfügung. Es wird während des Implantationsfensters hochreguliert und scheint somit einem erhöhten intrazellulären Bedarf während der Implantation und Schwangerschaft Rechnung zu tragen. Apolipoprotein E hat, neben seiner Beteiligung am Cholesterolstoffwechsel, immunmodulative Eigenschaften, die für die erfolgreiche Einnistung eines Embryos zwingend benötigt werden. Die Regulation der beiden Rezeptoren ABC A1 und LRP 8 in den Immunzellen und Epithelzellen des Endometriums unterstreichen dies. Hier steht für den LRP 8 Rezeptor sicherlich die Versorgung mit Apo E haltigen Lipoproteinpartikeln im Vordergrund, wohingegen die immunologischen Gesichtspunkte beim ABC A1-Rezeptor von besonderem Interesse sind. Ihre Bedeutung wird durch ein Fehlen eines der beiden Rezeptoren deutlich. Es führt zu schweren Erkrankungen, Mißbildungen und nicht überlebensfähigem Nachwuchs, wie in Tiermodellen gezeigt werden konnte.

Diese Arbeit betritt mit der Untersuchung einiger weniger Gene und ihrer Rolle im Fortpflanzungsgeschehen Neuland. Die Rolle von Apo D und E sind bisher nur wenig erforscht und ihre Regulation im Endometrium wirft noch eine Menge Fragen auf. Die hier dargestellten Ergebnisse lassen den deutlichen Schluss zu, dass es sich

bei Apo D und E, sowie den beiden Rezeptoren um einflussreiche Faktoren handelt, welche eine erfolgreiche Implantation und die gesunde Weiterentwicklung des Embryos beeinflussen. Trotzdem muss festgehalten werden, dass weitere systematische Untersuchungen nötig sind, um die genauen Einflüsse und das Zusammenspiel der Apolipoproteine im Lipidstoffwechsel der Embryonalentwicklung näher zu klären.