

Expression und Regulation von Enzymen des Östrogenmetabolismus in humanen Endometriumläsionen kultiviert in der Nacktmaus

Als ein Faktor, der die Entstehung und Persistenz von Endometrioseherden beeinflussen kann, wird eine lokal erhöhte Östradiolkonzentration in diesen Läsionen diskutiert. Als ein neuartiger therapeutischer Ansatz sollen Medikamente entwickelt werden, die in diese lokale Östradiolsynthese eingreifen können.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte in humanem eutopen Endometrium, das in der Peritonealhöhle von Nacktmäusen kultiviert wurde, eine Genexpression der Steroidhormonrezeptoren Östrogenrezeptor alpha und Progesteronrezeptor A und B sowie der Steroid-konvertierenden Enzyme 17 beta Hydroxysteroid Dehydrogenase (HSD)-1 und -2 sowie der Steroid Sulfatase und der Aromatase nachgewiesen werden. Die Genexpression aller Enzyme bleibt nach der Transplantation des Endometriums in die Nacktmäuse unabhängig von der hormonellen Behandlung der Tiere für mindestens 7 Tage erhalten. Somit erwies sich dieses Modell als geeignet, die Wirkung systemisch applizierter Pharmaka auf die Expression dieser Parameter in ektopen humanen Endometriumfragmenten zu untersuchen.

Als optimaler Zeitpunkt zur Testung der Wirkung von systemisch applizierten Substanzen wurde eine Behandlungsdauer von 5 Tagen festgesetzt. Durch die Verabreichung verschiedener Pharmaka, die bereits zur Behandlung der Endometriose eingesetzt werden, konnte die Transkription von Steroidhormonrezeptoren und Steroid-konvertierenden Enzymen in den endometrialen Fragmenten beeinflusst werden. Durch die Substanzen Danazol, Dydrogesteron, Medroxyprogesteronacetat und Finrozol konnte eine vermehrte Reduktion der Aromatase-Expression erzielt werden. Durch Finrozol wurde zudem die Expression von 17 beta HSD-1, durch Danazol und Dydrogesteron zusätzlich die Transkription der Steroid Sulfatase gehemmt. Cetrorelixacetat reduzierte die Expression des Östrogenrezeptors alpha. Da eine proliferationshemmende Wirkung von Substanzen auf das Endometrium für die Prävention der Endometriose eine Rolle spielen kann, konnte als der am besten geeignete Marker für eine veränderte lokale Östrogenproduktion in den ektopen endometrialen Läsionen die Proliferation in den Drüsenepithelien der transplantierten humanen Fragmente ermittelt werden. Durch Finrozol konnte die Proliferation in den humanen Fragmenten signifikant gehemmt werden.

Von den von dem Solvay Pharmaceuticals Forschungslabor, Hannover, neu entwickelten 17 β HSD-1 Inhibitoren erwies sich die Substanz B10715942 am effektivsten im Hinblick auf eine signifikante Hemmung der Transkription von 17 β HSD-1. Diese Substanz zeigte sich ebenfalls effektiv in der Senkung der Aromatase-Genexpression.

Somit konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Transkription der verschiedenen untersuchten Enzyme des Östradiolmetabolismus durch systemisch applizierte Substanzen reguliert werden kann.