

Aus dem Medizinischen Zentrum für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Klinikums
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: PD Dr. M. Zygmunt

Eingereicht über das Institut für Veterinär-Anatomie, -Histologie und -Embryologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen

im Fachbereich vertreten durch: Prof. Dr. Dr. h.c. R. Leiser

**Humanes Choriongonadotropin und sein Einfluss auf die uterine Gefäßentwicklung
während der Frühschwangerschaft in einem *in vitro* Modell**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades beim
Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von

Stefanie Schönwetter

Tierärztin

aus Clausthal-Zellerfeld

Gießen 2002

Mit Genehmigung des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. B. Hoffmann

-
1. Berichterstatter: PD Dr. M. Zygmunt
 2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h.c. R. Leiser

Tag der mündlichen Prüfung: 12. April 2002

Berichte aus der Veterinärmedizin

Stefanie Schönwetter

**Humanes Choriongonadotropin und sein Einfluss
auf die uterine Gefäßentwicklung während der
Frühschwangerschaft in einem *in vitro* Modell**

D 26 (Diss. Universität Giessen)

Shaker Verlag
Aachen 2002

Die Deutsche Bibliothek - CIP-Einheitsaufnahme

Schönwetter, Stefanie:

Humanes Choriongonadotropin und sein Einfluss auf die uterine Gefäßentwicklung während der Frühschwangerschaft in einem *in vitro* Modell/
Stefanie Schönwetter.

Aachen : Shaker, 2002

(Berichte aus der Veterinärmedizin)

Zugl.: Giessen, Univ., Diss., 2002

ISBN 3-8322-0945-X

Copyright Shaker Verlag 2002

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 3-8322-0945-X

ISSN 0945-103X

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • eMail: info@shaker.de

für
meine Eltern

1. EINLEITUNG	3
1.1 Angiogenese im weiblichen Genitale und in der fetomaternalen Einheit.....	3
1.2 Die schwangerschaftsspezifische Adaptation des Uterus und Angiogenese.....	7
1.3 Endothelzellen	10
1.4 Regulation der Angiogenese	12
1.4.1 Angioregulatorische Substanzen	12
1.4.2 Zelluläre Adhäsionsmoleküle und Matrix Metalloproteinasen in der Angiogenese ..	14
1.5 humanes Choriongonadotropin (hCG) und die Schwangerschaft.....	18
2. AUFGABENSTELLUNG	26
3. MATERIAL UND METHODEN	27
3.1 Untersuchungsmaterial	27
3.1.1 Zelllinien	27
3.1.2 Zellkultur	28
3.1.3 Geräte	29
3.1.4 Pharmaka, Chemikalien	29
3.1.4.1 Wachstumsmedien der Zelllinien:	29
3.1.4.2 Testsubstanzen:	30
3.2 Untersuchungsmethoden.....	32
3.2.1 <i>In vitro</i> Angiogenesemodell	32
3.2.2 hCG/LH-Rezeptor Nachweis	35
3.2.3 Isolierung und hCG/LH-Rezeptor-mRNA-Nachweis	37
3.2.4 Migrationsassay	38
3.2.5 Proliferationsassay (WST-1)	39
3.2.6 Enzym-Assays (ELISA)	40
3.2.6.1 VEGF ₁₆₅ -Immunoassay	40
3.2.6.2 Matrix Metalloproteinase-2 Assay	41
3.2.6.3 Matrix Metalloproteinase-1 Assay	42
3.2.7 Proteinbestimmung.....	42
3.2.8 Zymographie.....	42
3.2.9 Fluoreszenzzytometrische Messung (FACS Analyse)	43
3.3 Statistische Auswertung	47
4. ERGEBNISSE	48
4.1 hCG/LH-Rezeptor Nachweis	48
4.2 hCG und die Migration der uterinen endothelialen Zellen	50
4.3 hCG und die Proliferation der uterinen endothelialen Zellen	51
4.4 Angiogene Aktivität von hCG im <i>in vitro</i> Angiogenesemodell	52

4.5 Einfluss von hCG auf die Sekretion von Metalloproteinasen	55
4.6 Einfluss von hCG auf die Sekretion von VEGF	56
4.7 Einfluss von hCG auf die Integrinexpression	57
5. DISKUSSION	60
5.1 hCG in der Angiogenese.....	61
5.2 hCG und die Signalübertragung.....	65
5.3 Direkte versus indirekte Effekte von hCG in der Angiogenese.....	66
5.4 hCG und die tumorinduzierte Angiogenese.....	67
5.5 Choriongonadotropine und andere Spezies	69
5.6 Kritische Betrachtung der Methoden	70
6. ZUSAMMENFASSUNG.....	74
7. SUMMARY	75
8. LITERATURVERZEICHNIS	76
9. ANHANG	93
9.1 Abkürzungen.....	93