Martina Weidinger

Die plazentare Regulation von 11ßHydroxysteroiddehydrogenase Typ2 und Corticotropin bei intrauteriner Wachstumsrestriktion

Cuvillier Verlag Göttingen
Internationaler wissenschaftlicher Fachverlag

Die plazentare Regulation von 11ßHydroxysteroiddehydrogenase Typ2 und Corticotropin bei intrauteriner Wachstumsrestriktion

Martina Weidinger

Erlangen 2008

Aus der Kinder- und Jugendklinik der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Rascher

Die plazentare Regulation von 11ßHydroxysteroiddehydrogenase Typ2 und Corticotropin bei intrauteriner Wachstumsrestriktion

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
an der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von Martina Maria Weidinger

aus Neumarkt i.d.Opf.

Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Dekan:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. J. Schüttler
Referent:	Prof. Dr. med. J. Dötsch
Koreferent:	Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Rascher

Tag der mündlichen Prüfung: 22.04.2009

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.
1. Aufl. - Göttingen : Cuvillier, 2009
Zugl.: Erlangen-Nürnberg, Univ., Diss., 2008

© CUVILLIER VERLAG, Göttingen 2009
Nonnenstieg 8, 37075 Göttingen
Telefon: 0551-54724-0
Telefax: 0551-54724-21
www.cuvillier.de

Alle Rechte vorbehalten. Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es nicht gestattet, das Buch oder Teile daraus auf fotomechanischem Weg (Fotokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen.
1. Auflage, 2009
Gedruckt auf säurefreiem Papier

978-3-86727-965-9

”Es liegt nichts hinter uns, sondern alles in uns”
(unbekannter Autor)

In Liebe meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung **1**

2 Einleitung **5**
2.1 Die Utero-feto-plazentare Einheit 5
2.2 Das Krankheitsbild des IUGR 6
2.3 Die Theorie des „fetal programming“ 7
2.4 Der plazentare Glukokortikoidstoffwechsel und mögliche Zusammenhänge mit IUGR 9
2.4.1 Die Rolle von Glukokortikoiden in der Plazenta 9
2.4.2 Die Rolle von 11β-Hydroxysteroiddehydrogenase2 bei der Entstehung von IUGR und möglicherweise später auftretenden metabolischen Problemen 10
2.4.3 Die Rolle von CRH bei der Entstehung von IUGR und möglicherweise später auftretenden metabolischen Problemen 11
2.5 Zielsetzung und Fragestellung 12

3 Patienten und Methoden **14**
3.1 Patientenkollektive 14
3.1.1 Kollektiv für Genarray 15
3.1.2 Kollektiv 1:IUGR und Kontrollgruppe 15
3.1.3 Kollektiv 2:SGA und Kontrollen 16
3.1.4 Kollektiv 3:IUGR und SGA 16
3.1.5 Kollektiv 4:Präeklampsie und Kontrollgruppe 16
3.2 Methoden 21
3.2.1 Gewinnung und Verarbeitung von Plazentagewebe 21
3.2.2 Genarray-Analyse 21
3.2.3 RNA-Extraktion und Taqman-PCR 22
3.2.4 Western-Blot 31
3.2.5 Materialien 34

4 Ergebnisse **41**
4.1 Ergebnisse des Genarray 41
4.2 Statistisch ausgewertete Ergebnisse der Taqman-PCR 42
4.2.1 Statistik der ermittelten Werte bei der Expression von 11β HSD2 im Vergleich innerhalb genannter Kollektive 42

4.2.2 Statistik der ermittelten Werte bei der Expression von CRH im Vergleich innerhalb genannter Kollektive 45
4.2.3 Korrelationen zwischen 11HSD-Expression und Geburtsdaten . . . 47
4.2.4 Korrelationen zwischen CRH-Expression und Geburtsdaten 56
4.2.5 Korrelationen zwischen 11ßHSD2- und CRH-Expression 62
4.3 Ergebnisse der Western-Blot-Untersuchung bei 11β HSD2 64

5 Diskussion **66**
5.1 Ergebnisse zu 11βHSD2 66
5.2 Ergebnisse zu CRH 69
5.3 Ergebnisse zur Korrelation zwischen 11βHydroxysteroiddehydrogenase 2 und CRH 72

Literaturverzeichnis **73**

Abkürzungsverzeichnis **79**

Danksagung **84**

Lebenslauf **85**

1 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Der Glukokortikoidhaushalt der Mutter während der Schwangerschaft spielt eine wesentliche Rolle bei der zeitgerechten Größenentwicklung des Fetus. Veränderungen führen u.a. zur Entwicklung von intrauteriner Wachstumsrestriktion, IUGR. Das Enzymsystem der beiden 11βHydroxysteroiddehydrogenasen, insbesondere das Enzym 11βHSD2, und der Regelkreis des plazentaren Corticotropin sind wichtige Systeme der Plazenta, die eine pathologische Veränderung des Glukokortikoidhaushaltes und dessen Auswirkungen auf das Wachstumsverhalten des Fetus verhindern sollen.
Ziel meiner Arbeit war es, Plazenten wachstumsveränderter Kinder (IUGR, SGA und Präeklampsie) auf eine veränderte Expression und Proteinsynthese von 11βHSD2 und CRH hin zu untersuchen und mögliche Zusammenhänge zur „ Fetal Programming Theory“ von Barker herzustellen.

Methoden (Patienten, Material und Untersuchungsmethoden)

Mittels Genarray-Analyse und quantitativer TaqMan-Real-Time-PCR wurden CRH und 11βHSD2 in Plazentaproben bestimmt. Die Proben stammten aus den Plazenten von IUGR-(n=29), SGA- (n=16), Präeklampsiegeburten (n=10) und Normalgeburten als Kontrollen (n=33). Der mRNA-Gehalt (quantitative TaqMan-Real-Time-PCR) wurde auf die Housekeeping-Gene HPRT und α-Mikroglobulin bezogen und statistisch auf signifikante Unterschiede und Korrelationen zwischen den Kollektiven untersucht. Darüberhinaus wurde mittels Western-Blot die Proteinexpression von 11βHSD2 in IUGR- und Kontrollproben (n=5+5) untersucht.

Ergebnisse und Beobachtungen

Die plazentare mRNA Genexpression von 11βHSD2 ist bei IUGR-Plazenten verglichen mit Kontrollplazenten tendentiell jedoch statistisch nicht signifikant vermindert exprimiert. Geburtsgewicht und 11βHSD2-Expression korrelierte in keiner der Gruppen, lediglich die SGA-Gruppe tendierte zu negativer Korrelation. Auch die Untersuchungen der einzelnen Gruppen auf Korrelation zwischen Geburtslänge und Expression blieb ohne statistische Signifikanz. Eine negative Korrelation von Genexpression zu Plazentagewicht wurde statistisch nicht bestätigt. Statistische Zusammenhänge zwischen Geburtslänge oder Plazentagewicht und Genexpression scheinen eher unwahrscheinlich.Auf Proteinebene konnte für 11ßHSD2 keine Veränderung bei IUGR-Plazentas festgestellt werden.
Die mRNA von CRH in IUGR-Plazenten ist verglichen mit Kontrollplazenten erhöht