

FRAUENKLINIK FÜR GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE UND REPRODUKTIONSMEDIZIN

LEHR- UND FORSCHUNGSGEBIET GYNÄKOLOGISCHE ENDOKRINOLOGIE UND REPRODUKTIONSMEDIZIN

UNIV.-PROF. DR. MED. JOSEPH NEULEN

ANZAHL DER PLANSTELLEN FÜR WISSENSCHAFTLICHE MITARBEITER: 8

ANZAHL ALLER DRITTMITTELFINANZIERTEN MITARBEITER: 1 (WISSENSCHAFTLER-STELLE)

1. FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE

1. REGULATION DER OVARIELLEN ANGIOGENESE

Die Methode der Etablierung individueller Zellkulturen aus luteinisierten menschlichen Granulosazellen ist in unserer Klinik etabliert. Die gereinigten Granulosazellen können für mindestens 14 Tage *in vitro* vital erhalten werden. In dieser Zeit werden die Granulosazellkulturen unter unterschiedlichen Bedingungen inkubiert.

Die Angiogenese des Corpus luteum ist für die Steroidbiosynthese eine notwendige Voraussetzung. Mit unseren bisherigen Vorarbeiten konnte erstmalig die Expression eines endothel-spezifischen Wachstumsfaktors - Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)/ Vascular Permeability Factor (VPF) - in menschlichen Granulosazellen nachgewiesen werden. Die Steuerung der Expression und Sekretion dieses Wachstumsfaktors durch humanes Choriongonadotropin (hCG) wurde durch Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe belegt.

VEGF/VPF kann nur durch Bindung an spezifische Rezeptoren die vaskulären Endothelzellen zur Teilung und Ausprossung aus den Stammgefäßen aktivieren. Die VEGF/VPF-Rezeptorausstattung der Endothelzellen unterliegt einer Steuerung durch Zytokine, z. B. Interleukine, Tumor-Nekrose-Faktor u. ä. Bei histologischer Durchmusterung eines Ovars fällt auf, dass nur im Bereich eines blühenden Corpus luteum die Angiogenese gesteigert ist. Dieses Phänomen kann durch das Fehlen von VEGF/VPF-Rezeptoren in den Gefäßzellen anderer Ovarabschnitte erklärt werden. Es gibt Hinweise, dass menschliche luteinisierte Granulosazellen einige Interleukine (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8) produzieren. Über die Steuerung der Interleukinproduktion in Granulosazellen ist jedoch nichts bekannt. Ebenso herrscht über die Bedeutung dieser Interleukine für die Regulation der Expression von VEGF/VPF-Rezeptoren des Ovarendothels Unklarheit.

Neben der Produktion von Angiogenese-fördernden Wachstumsfaktoren beeinflussen Granulosazellen auch die Produktion von VEGF-Rezeptoren. Insbesondere wird die Produktion des löslichen VEGF-Rezeptors 1 offensichtlich durch ein sezerniertes Signal von Granulosazellen inhibiert. Wir konnten zeigen, dass bei Patientinnen, bei denen die Follikelreifung durch FSH-Behandlung kaum stimuliert werden kann (Low Responder), eine deutlich höhere Konzentration an löslichem VEGF-Rezeptor-1 (sVEGFR-1) in der Follikelflüssigkeit gefunden wird als in gut stimulierbaren Patientinnen. Die Bildung des sVEGFR-1 in ovariellen Endothelzellen wird durch Substanz(en), die von den Granulosazellen produziert wird (werden), modifiziert. Ziel der Forschung ist es, diese von den Granulosazellen sezernierte(n) Substanz(en) näher zu charakterisieren und die beteiligten Signalkaskaden, die zu einer verstärkten Bildung von sVEGFR-1 in den Endothelzellen des Ovars führen, aufzuschlüsseln. Weiterhin beeinflussen die Granulosazellen menschliche Endothelzellen aus venösen Nabelschnurgefäßen so, dass eine anti-angiogenetische Wirkung resultiert. Offensichtlich ist somit die ovarielle, zyklische Angiogenese durch eine Vielzahl von pro- und anti-angiogenetischen Faktoren gesteuert. Aus dieser Forschung werden allgemein gültige Prinzipien zur Steuerung der Angiogenese im adulten Organismus erwartet.

2. Auswirkungen von Sexualsteroiden auf fokale Hirnaktivierungen bei Gesunden und Transsexuellen während der Bearbeitung räumlicher und sprachlicher Aufgaben

Östradiol steigert die Hirnaktivierung bei der Bearbeitung räumlicher Aufgaben. Daher findet man bei Frauen perimenstruell eine geringere Aktivierung als periovulatorisch während der Lösung gleicher Aufgaben. Bei männlichen Probanden zeigen sich keine Schwankungen der Aktivierung. Die Untersuchung soll Auskunft geben, ob durch die Behandlung mit gegengeschlechtlichen Sexualhormonen eine Veränderung der Hirnaktivierung bei räumlichen und sprachlichen Aufgaben eintritt. Hierzu werden in der Studie transsexuelle Patienten sowohl in der Situation von Mann zu Frau (ca. 70%) als auch von Frau zu Mann (ca. 30%) vor und 3 sowie 6 Monate nach Therapiebeginn einer funktionellen Magnetresonanztomographie unterzogen. Die Ergebnisse werden verglichen mit einem Kontrollkollektiv von je 12 Frauen und Männern ohne Transsexualismus.

3. Hyperandrogenämie, Syndrom der polycystischen Ovarien

Die hyperandrogenämische, normogonadotrope Ovarialinsuffizienz stellt eine multifaktorielle endokrinologische Erkrankung dar. Unterschiedliche pathophysiologische Abläufe führen zu dem Bild polycystischer Ovarien mit sekundärer Amenorrhoe. Ca. 80% der Patientinnen sind übergewichtig. Es besteht eine periphere Insulinresistenz. Im Serum wird eine Hyperandrogenämie festgestellt. Die Gonadotropinsekretion ist zugunsten von LH verändert. Die Frequenz und Amplitude der LH-Pulse ist gesteigert. Es ist bisher nicht eindeutig bestimmbar, wie sich Gonadotropinsekretion, Hyper-

andogenämie und periphere Insulinresistenz gegenseitig beeinflussen. Aus der bisher vorliegenden Datensammlung von über 250 Patientinnen ist abzuleiten, dass mehrere Einstiegsstörungen ursächlich sein können. Zum einen führt eine Hyperandrogenämie sowohl ovarieller wie auch adrenaler Ursache zu einer gestörten Gonadotropin-Freisetzung mit nachfolgender Zyklusstörung. Zum anderen verändert auch eine Hyperinsulinämie die zentrale Steuerung der Hypophyse. Die Hyperinsulinämie selbst steigert wiederum die Androgensynthese in den Ovarien. In unserer Datensammlung können mittlerweile Patientengruppen zusammengefasst werden, deren Störung der einen oder anderen Pathophysiologie zu geordnet werden können.

4. endometriale Rezeptivität in der Reproduktionsmedizin

ZIM (Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand) Projekt „Personalisierte prognostische Methode für den Erfolg einer in-vitro-Fertilisation im Zellkulturmodell“

Das Endometrium ist das Gewebe der orthotopen Embryoimplantation. Neben der regulären Embryonalentwicklung ist die endometriale Rezeptivität entscheidend für den Behandlungserfolg einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme. Das Endometrium durchläuft eine zyklische Umwandlung seiner zellulären und molekularen funktionalen Netzwerke. Die Dynamik des endometrialen tissue-remodelings ist bislang nur lückenhaft erfasst. Insbesondere der Entwicklungsabschnitt in der Öffnung des endometrialen „window of implantation“ (WOI) ist als Grundlage für einen Implantationstest und zur Planung der Synchronisation zwischen maternalem und Embryonalem Gewebe vor einem Emryotransfer entscheidend. Entsprechende kommerzielle Tests sind klinisch unzureichend validiert. Im Forschungsprojekt werden morphologische und molekulare zelluläre Indikatoren des WOI in Primärgewebe untersucht, sowie primäre Zellkulturen als individualisiertes Endometriales Rezeptivitätsmodell mit immortalisierten Trophoblastzellen konfrontiert. Das Projektziel ist die Entwicklung eines klinisch validierten WOI-Tests.

2. DRITTMITTEL

2.1 über die Drittmittelstelle des UKA verwaltete Mittel

P 1: Die Rolle des hepatischen Plasmaproteins Fetuin-B in der Fertilität

Projektleiter: Prof. Neulen
 Förderer: DFG
 Bewilligungszeitraum: 01.06.2014 – 31.08.2018
 Kooperationen: Neulen, Frauenklinik; Weiskirchen, Klinische Chemie; UKA
 FSP der Fakultät: kein FSP

2.2 nicht über die Drittmittelstelle verwaltete Mittel

P 1: ZIM (Zentrales Innovationsprogramm Mittelstand)

Projektleiter: Dr. Rösing
 Förderer: AiF Projekt GmbH, Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen Projektträger des Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi)
 Bewilligungszeitraum: 1.3.2017 – 31.10.2020
 Kooperationen: Dr. Roman Skoblo, IFLb Laboratoriumsmedizin Berlin GmbH
 Univ.-Prof. Dr. Christa Thöne-Reineke, FU Berlin, Institut für Tierschutz, Tierverhalten und Versuchstierkunde
 FSP der Fakultät: kein FSP

3. PUBLIKATIONEN

3.1 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: gelistet in WoS/Medline

- [1] Frintrop L, Liesbrock J, Liesbrock J, Paulukat L, Paulukat L, Johann S, Kas MJ, Tolba R, Heussen N, Neulen J, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, Beyer C, Seitz J (2018) Reduced astrocyte density underlying brain volume reduction inactivity-based anorexia rats. *World J Biol Psychiatry*.19:225-235 (IF 2017: 3,713)
- [2] Habib P, Dreymueller D, Rösing B, Botung H, Slowik A, Zendedel A, Habib S, Hoffmann S, Beyer C. (2018) Estrogen serum concentration affects blood immune cell composition and polarization in human females under controlled ovarian stimulation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Apr;178:340-347
- [3] Stute P, Wildt L, Neulen J. (2018) The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):111-122. doi: 10.1080/13697137.2017.1421925.
- [4] Smith E, Junger J, Pauly K, Kellermann 2, Neulen J, Neuschaefer-Rube C, Derntl B, Habel U. (2018) Gender incongruence and the brain - Behavioral and neural correlates of voice gender perception in transgender people. *Horm Behav*. 2018 Sep;105:11-21. doi:0.1016/j.yhbeh.2018.07.001.

3.2 Originalarbeiten, Reviews, Editorials: nicht gelistet

- [1] Rösing B, Floehr J, Jahnen-Dechent W, Krebs J, Tsuprykov O und Neulen J, Fetuin-B in der assistierten Reproduktion, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 78(10)

4. SONSTIGES

4.1 Gutachtertätigkeiten für Organisationen

Joseph Neulen

- DFG

4.2 Gutachtertätigkeiten für Zeitschriften

Joseph Neulen

- Human Reproduction
- Molecular Human Reproduction

Benjamin Rösing

- The Journal for Clinical Endocrinology & Metabolism
- Archives of Gynecology and Obstetrics
- Annals of Anatomy