Abstract

Um die gesunde und störungsfreie Entwicklung des menschlichen Fötus zu gewährleisten, ist ein schneller Anschluß der Frucht an das mütterliche Gefäßsystem essentiell. Während des hoch invasiven und proliferativen Implantationsvorganges heftet sich die Blastozyste an das Endometrium an und invadiert das mütterliche Gewebe unter Auflösung der epithelialen Oberfläche. Im Kontrast zu außer Kontrolle geratenen Mechanismen bei der Tumorentstehung und -progression sind diese Vorgänge unter physiologischen Bedingungen streng reglementiert, so daß die Invasionstiefe nicht über das innere Drittel des Myometriums hinaus geht, der Trophoblast nicht metastasiert, und die Invasion mit der Geburt endet.

Die Mechanismen der Tumorentstehung und -progression sind Gegenstand intensiver Forschung und viele an diesen Vorgängen beteiligte Faktoren konnten bereits identifiziert werden. Bekannt ist, daß eine veränderte Expression von Cyclinen, CDKs und CDK-Inhibitoren eine wesentliche Rolle in der malignen Transformation von Säugerzellen spielt. Auch den an verschiedenen Zellinteraktionsvorgängen beteiligten Adhäsionsmolekülen wird eine wichtige Funktion bei diesen Prozessen zugeschrieben. Der Zellzyklupromotor Cyclin E akkumuliert in der späten G1-Phase und ist essentiell für den G1/S-Transit. Sein Gegenspieler p27 gehört zur Kip/Cip Familie von CDK-Inhibitoren und bewirkt über verschiedene Mechanismen den Verbleib von Zellen in der G1-Phase. CEACAM1 ist ein Adhäsionsmolekül der CEA-Familie. Mitglieder dieser Familie wurden in der Vergangenheit am apikalen Pol epithelialer Zellen nachgewiesen und übernehmen möglicherweise eine Schlüsselrolle bei der Bildung und Aufrechterhaltung von geordneten Gewebeverbänden.

Ziel dieser Arbeit war es, Trophoblastgewebe als Modell zum Verständnis molekularer Mechanismen der Proliferation und Invasion immunhistochemisch zu untersuchen. Cyclin E, p27 und CEACAM1 wurden jeweils in normal entwickelten Plazenten des ersten bis dritten Trimenons dargestellt. Hierzu wurden verschiedene immunhistochemische Nachweismethoden verwendet. Anschließend wurde das normale Expressionsmuster mit Veränderungen der Expression in gestationsbedingten Trophoblasterkrankungen (CHM, EPS, PSN, PSTT und CC) verglichen.

Eine Schlüsselrolle in der Regulierung der plazentaren Proliferation und Invasion mag in der balancierten Expression der Zellzyklusregulatoren Cyclin E und p27 in den proliferierenden zellulären Kompartimenten liegen. Der Zellzyklupromotor Cyclin E ließ sich in den für diese Arbeit untersuchten normal entwickelten Plazenten im extravillösen Trophoblasten nach-

weisen. Im Vergleich zum Proliferationsmarker Ki-67 begann die Cyclin E Expression weiter distal in der *second wave* des pET, und setzte sich mit abnehmender Intensität in den tiefer gelegenen Schichten des iET und eET fort. Auch der stammzellähnliche Zytotrophoblst exprimierte das Cyclin E Protein. In den benignen trophoblastären Läsionen (CHM, EPS und PSN) und im niedrig malignen PSTT, war der Prozentsatz der Cyclin E positiven Trophoblastzellen deutlich höher als der Ki-67 positiven. Abweichend davon stellten sich die malignen Choriokarzinome deutlich stärker Ki-67 als Cyclin E positiv dar. Diese Resultate lassen den Schluß zu, daß die Expression von Cyclin E nicht zwingend die Proliferation von Zellen markiert.

Der CDK-Inhibitor p27 ließ sich in den für Cyclin E und Ki-67 negativen Zellen des terminal differenzierten Synzytiotrophoblast nachweisen. Auch der nicht proliferative ET der normalen Plazenta war p27 positiv. Die GTD zeigten ein differenziertes p27 Expressionsmuster, was möglicherweise ihren unterschiedlichen Anteil an proliferativen Zellen wiederspiegelt. Die Molen exprimierten p27 im ST und in synzytialen Zellen der Trophoblastproliferate. Die EPS exprimierten stark das p27 Protein, das PSN war überwiegend in den synzytialen Zellen positiv. Der niedrig maligne PSTT war nur schwach p27 positiv. Einige Choriokarzinome exprimierten das p27 Protein v.a. in synzytialen Zellen, andere waren gänzlich p27 negativ. Diese Ergebnisse unterstützen die Vermutung, daß der Verlust der p27 Aktivität ein wichtiger Schritt in der Entwicklung von proliferativen Trophoblasterkrankungen ist.

Besonders interessant und möglicherweise wegweisend für die klinische Diagnostik war der Nachweis von CEACAM1 in der normalen Plazenta und den Plazentapathologien. In den untersuchten Normalgeweben wurde CEACAM1 spezifisch im benignen intermediären Trophoblasten exprimiert, mit stärkster Anfärbung des pET der Ankerzotten. Partielle Expression fand sich auch in den Trophoblastproliferationen an der Oberfläche molarer Zotten. In Choriokarzinomen konnten Areale mit geringer, neben solchen ohne CEACAM1 Expression beobachtet werden. Im PSN und insbesondere im PSTT war die Expression stärker und diffuser. Sein spezifisches Expressionsmuster macht CEACAM1 somit zu einem potentiellen Marker in der Differentialdiagnose gestationsbedingter Trophoblasterkrankungen.