

## 6. Zusammenfassung

17 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenasen/Ketosteroiddehydrogenasen (17HSD's) katalysieren den letzten Schritt in der Biosynthese von Östrogenen und Androgenen bzw. die entsprechende Rückreaktion. Damit kommt ihnen eine Schlüsselposition bei der Bereitstellung aktiver Sexualsteroiden bzw. deren Überführung in biologisch inaktive Metabolite zu. Bei der Erforschung der 17HSD's im menschlichen Organismus ergibt sich stets das Problem der nicht ausreichenden Verfügbarkeit definierter humaner Gewebe. Viele Erkenntnisse auf dem Gebiet der 17HSD's stammen daher von Untersuchungen an Nagetieren als den klassischen Modelltieren der biomedizinischen Forschung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Genexpression sowie die Regulation der Genexpression der östradiolsynthetisierenden 17HSD's Typ 1 und Typ 7 beim Weißbüschelaffen (*Callithrix jacchus*) untersucht und mit den vorliegenden Daten des Menschen und anderer bereits untersuchter Tiermodelle verglichen. Es ist somit die erste Studie, die sich mit der Genexpression dieser beiden Enzyme bei einer Primatenspezies als Tiermodell befasst.

Bei der Untersuchung der Gewebeverteilung der Genexpression mit weißbüschelaffen-spezifischen RNA-Sonden mittels Northern Blot ergab sich für die 17HSD 1, analog der Verhältnisse beim Menschen, eine starke Expression in der Plazenta. Hauptorte der Genexpression der 17HSD 7 sind beim *Callithrix jacchus* die Leber und der Gelbkörper. Im Gelbkörper ist die Expression der 17HSD 7 im Verlauf des Sexualzyklus sowie der Trächtigkeit streng reguliert: Im Blütegellbkörper ist die Genexpression im Vergleich zum Regressionsgelbkörper deutlich gesteigert. Während der Trächtigkeit befindet sich die Expression der 17HSD 7 im Corpus luteum graviditatis auf noch höherem Niveau als im Blütegellbkörper des Zyklus. Zum Zeitpunkt der Übernahme der zur Aufrechterhaltung der Trächtigkeit notwendigen Östradiolsynthese durch die Plazenta (sog. luteo-plazentaler Shift) wird die 17HSD 7-Expression deutlich herunterreguliert. Damit wurde zum ersten mal gezeigt, daß auch bei Primaten der Gelbkörper eine bedeutende Östradiolquelle während der Gravidität darstellt und die 17HSD 7 während dieser Phase das maßgebliche Enzym für den letzten Schritt in der Östradiolbiosyn-

these darstellt. Anders als beim Nagetier jedoch spielt die 17HSD 7 im Gelbkörper des Weißbüschelaffen auch eine Rolle im Verlauf des Sexualzyklus.

Bei der anschließenden Klonierung und Sequenzierung eines Teilabschnittes der 17HSD 1-cDNA sowie der kompletten kodierenden 17HSD 7-cDNA ergab sich ein hohes Maß an Sequenzkonservierung im Vergleich zu den entsprechenden Abschnitten der Humansequenz. Ebenso gelang es, einen Teil des 17HSD 7-Promotors des Weißbüschelaffen mittels PCR zu amplifizieren und zu sequenzieren. Auch dieser Sequenzbereich war im Vergleich zu dem entsprechenden Abschnitt des humanen 17HSD 7-Promotors hochkonserviert.

## 7. Summary

Ingo Schwabe

### Expression of estradiol-synthesizing 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*)

17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases/ketosteroid reductases (17HSD's) are enzymes that catalyse the final step in the biosynthesis or the first step in the catabolism of estrogens and androgens. Therefore they have a key role in providing or inactivating sex steroids. Research on 17HSD-physiology in the human is always facing the problem of a non sufficient availability of defined human tissues. The current knowledge in this field has mostly been gained through investigations on rodents as the classical models of biomedical research.

For this thesis the expression and regulation of the estradiol-synthesizing 17HSD's type 1 and type 7 have been investigated in the common marmoset monkey (*Callithrix jacchus*). The results were compared to the data available from the human and other species so far investigated. This is the first study on the gene expression of these two enzymes in a primate species.

Similar to the human 17HSD 1 is strongly expressed in term placenta of the marmoset. 17HSD 7 has its most intense expression in the liver and the Corpus luteum. During the course of the female reproductive cycle and gestation the expression of 17HSD 7 is strictly regulated. The level of expression is significantly upregulated in Corpora lutea during the luteal phase compared to regressing Corpora lutea of the follicular phase. The highest level of 17HSD 7 expression is observed during early pregnancy. During late pregnancy after the placenta took over the main part of estradiol production (so called luteo-placental shift) the expression of 17HSD 7 in the Corpus luteum shows a clear drop in intensity. This is the first study to show that the Corpus luteum is an important source for estrogens during gestation in a primate species and that 17HSD 7 is the main enzyme responsible for the final step in estrogen-activation in this structure. In contrast to rodents 17HSD 7 is also playing an important role in the marmoset Corpus luteum during the ovarian cycle.

The cloning and sequencing of a part of the 17HSD 1-cDNA and the full coding 17HSD 7-cDNA showed a high level of similarity with the corresponding human cDNA-sequences. A part of the marmoset 17HSD 7-promotor sequence that was obtained was also highly conserved compared to the human promotor sequence.