

Aus der
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Ludwig-Maximilians-
Universität (LMU) München
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Epigenetische und immunologische placentare Veränderungen in der Präeklampsie



Habilitationsschrift
Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach

Experimentelle Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München

von
Dr. med. Sarah Verena Meister
aus
München
2023

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	3
1.1 <i>Präeklampsie – Allgemeines</i>	3
1.2 <i>Regulation der Genexpression – Plazentare Veränderungen in der Präeklampsie</i>	4
1.2.1 <i>Epigenetische Modifikationen</i>	5
1.2.2 <i>PPARγ und RxRα</i>	7
1.3 <i>Immunologische Veränderung in der Präeklampsie</i>	8
1.4 <i>Gal-2 und dessen Rolle während der Präeklampsie</i>	9
2. Zielsetzung	10
3. Eigene Arbeiten	11
3.1 <i>Epigenetische Veränderung in der Präeklampsie – Reduktion von H3K4me3 und H3K9ac in der Präeklampsie [93]</i>	11
3.2 <i>Regulation von H3K4me3 und H3K9ac durch PPARγ in extravillösen Trophoblastzellen [102]</i>	14
3.3 <i>Der Einfluss von Gal-2 auf H3K4me3 und H3K9ac und die Synzytialisierung [110]</i>	16
3.4 <i>Der Einfluss von Gal-2 auf das immunologische Gleichgewicht während der Präeklampsie und auf regulatorische T-Zellen [119]</i>	18
4. Zusammenfassung und Ausblick	20
5. Abkürzungsverzeichnis	23
6. Literaturverzeichnis	24
7. Originalarbeiten der Habilitationsleistung	29
8. Vollständiges Schriftenverzeichnis	30
8.1 <i>Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin</i>	30
8.2 <i>Originalarbeiten als Koautorin</i>	31
9. Danksagung	36

1. Einleitung

1.1 Präeklampsie – Allgemeines

Mit einer Inzidenz von 2 bis 5 % aller Schwangerschaften in der EU und den USA sowie von bis zu 9 % aller Schwangerschaften in Afrika, handelt es sich bei der Präeklampsie um eine der häufigsten Schwangerschaftserkrankungen [1, 2]. Die Präeklampsie stellt eine der wichtigsten Ursachen für maternale, perinatale und neonatale Morbidität sowie Mortalität dar und ist für 10-15% aller maternalen Todesfälle weltweit verantwortlich [3-5]. Definiert ist die Präeklampsie gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe als „jeder (auch vorbestehend) erhöhte Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg in der Schwangerschaft mit mindestens einer neu aufgetretenen Organmanifestation, welche keiner anderen Ursache zugeordnet werden kann“. Organmanifestationen können sich durch eine Schädigung der Niere als Proteinurie (> 300 mg/ 24 h), der Leber, des ZNS oder in der Lunge manifestieren [1, 6, 7]. Häufige Symptome sind Kopfschmerzen, Unwohlsein, Augenflimmern, Oberbauchschmerzen und Ödeme [2, 8]. Am häufigsten treten die Symptome im zweiten und dritten Trimenon auf [9, 10].

Des Weiteren stellt die Schädigung der Plazenta als Organsystem und eine daraus folgende Wachstumsretardierung des Kindes im Sinne eines „small for gestational age“ (SGA) oder „intrauterine growth restriction“ (IUGR) ebenfalls ein Kriterium zur Definition der Präeklampsie dar.

Die pathophysiologischen Ursachen der Präeklampsie sind bislang nicht vollständig geklärt. Unterschiedliche Teilprozesse konnten jedoch in verschiedenen Studien bereits beleuchtet werden. Dass eine gestörte Trophoblasteninvasion in das uterine Gewebe [11, 12] sowie dysfunktionale Immunreaktionen in der Plazenta [13, 14] maßgeblich an der Pathogenese der Präeklampsie beteiligt ist wurde bereits erforscht. Zur weiteren Entwicklung dieser Schwangerschaftserkrankung gibt es unterschiedliche Theorien, die jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt werden konnten.

Zusätzlich zu akuten Folgen der Präeklampsie für Mutter und Kind konnte bereits gezeigt werden, dass ein erhöhtes Risiko für Langzeitfolgen bezüglich Morbidität und Mortalität aufgrund von sich entwickelnden kardiovaskulären Risiken existieren [15]. Kinder, die intrauterin einer Präeklampsie exponiert waren wiesen im Adoleszenzalter erhöhte Blutdruckwerte sowie einen erhöhten BMI auf [16]. Patientinnen, die in der Schwangerschaft an einer Präeklampsie litten, sind frühzeitig von kardiovaskulären Erkrankungen, wie koronarer Herzkrankheit (KHK) und kardiovaskulären Ereignissen betroffen [17]. Im Gegenzug haben Patientinnen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ein erhöhtes Präeklampsierisiko [17].

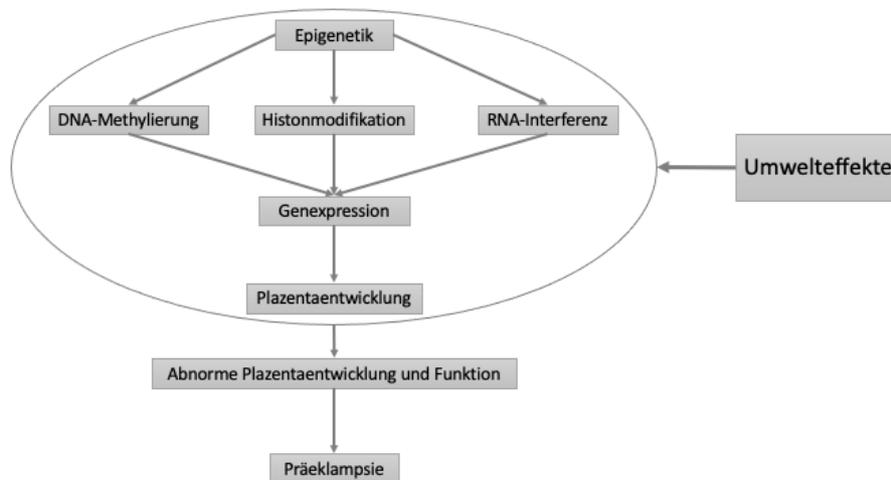


Abb. 1: Verschiedene Epigenetische Einflüsse auf die Entwicklung einer Präeklampsie und deren Zusammenhänge. Modifiziert nach Nelissen, van Montfoort, Dumoulin & Evers <https://doi.org/10.3390/jcm8101625>

Es gibt Hinweise darauf, dass die gestörte Entwicklung der Plazenta und die kritische Beeinflussung der Trophoblastenentwicklung bzw. der plazentaren Angiogenese zu einer fetalen Programmierung beiträgt [17], möglicherweise durch epigenetische Veränderungen. Hierzu gibt es bereits Belege, da nicht nur genetische Faktoren mit der Pathogenese der Präeklampsie assoziiert sind, sondern auch epigenetische Veränderungen in den Plazenten von Patientinnen mit einer Präeklampsie gefunden worden sind, die hierbei regulatorisch auf die Transkription während der Entwicklung einer Präeklampsie Einfluss nehmen können. Dies stellt einen vielversprechenden Ansatz zum besseren Verständnis sowie zur möglichen Identifizierung einer Therapiemöglichkeit der Präeklampsie dar. Weiterführend wurden bereits andere Faktoren, die pathophysiologische Mechanismen beeinflussen, welche zur Entwicklung einer Präeklampsie beitragen, identifiziert. Die Relevanz der Erforschung dieser Mechanismen wird vor allem dadurch deutlich, dass aktuell nach wie vor keine ursachenspezifische Therapie der Präeklampsie existiert.

1.2 Regulation der Genexpression – Plazentare Veränderungen in der Präeklampsie

Eine Regulation der Transkription von Genen kann beispielsweise auf epigenetischer Ebene oder auf nuklearer Rezeptorebenen erfolgen. Hierbei wird die DNA selbst nicht verändert, jedoch wird über Prozesse wie Methylierung, Phosphorylierung und durch Ligandenabhängige Transkriptionsfaktoren die Genexpression reguliert.

Hierunter fallen unter anderem auch die Modifikation von Histonen und der ligandenabhängige Transkriptionsfaktor PPAR γ .

Bereits bekannte Daten deuten auf eine Veränderung transkriptionsregulierender Faktoren in der Präeklampsie hin.

Es ist bereits bekannt, dass epigenetische Veränderungen im Sinne von Veränderung der DNA-Methylierung während der Präeklampsie vorkommen [18].

Außerdem deuten Daten auf eine Assoziation von PPAR γ mit der Plazentaentwicklung hin [19], wobei PPAR γ durch Agonisten oder Antagonisten stimuliert oder gehemmt werden kann und bereits als wichtiger Ansatzpunkt zur Therapie von Stoffwechselerkrankungen dient. Eine Assoziation von PPAR γ und den untersuchten Histonmodifikationen ist bereits aus der Adipogenese bekannt. Hierbei beeinflussen H3K4me3 and H3K9ac PPAR γ positiv [20, 21]. Die Aufdeckung eines möglichen pathophysiologischen Zusammenhangs könnte zum besseren Verständnis der Pathogenese der Präeklampsie und für einen möglichen Therapieansatz wichtig sein.

1.2.1 Epigenetische Modifikationen

Epigenetische Veränderungen beeinflussen die Genexpression ohne eine Veränderung der Nukleotidsequenz der DNA zu bewirken [18, 22-24]. Diese beeinflussen Replikation, Transkription, den Metabolismus und das Überleben der Zellen [25, 26]. Zu epigenetischen Modifikationen zählen unter anderem die DNA-Methylierung, RNA-Interferenz und die Histonmodifikation [27, 28].

Histone sind Kernproteine, welche die DNA kondensieren. Es bildet sich ein Oktamer aus Histonen, um welches die DNA gewickelt ist [29-31]. Die Veränderung dieser Histone durch zum Beispiel Methylierung, Acetylierung oder Phosphorylierung stellt eine reversible posttranslationale Modifikation dar [26, 27, 30-36]. Hierbei wird die Genexpression durch den Engegrad der Chromatinverpackung und somit die Zugänglichkeit der DNA reguliert [27, 35]. Die Histonmodifikation kann sowohl transkriptionsfördernd, als auch -hemmend wirken [31, 32, 34]. Acetylierungen verändern die Ladung der Histone, während Methylierungen die Histone durch Änderung der Größe und Hydrophobie modifizieren [35, 37]. Die zwei, in dieser Arbeit untersuchten Histonmodifikationen trimethyliertes H3K4 und acetyliertes H3K9ac, sind beide an einem Lysin des Histons H3 modifiziert [27, 30] und wirken transkriptionsfördernd [32, 38].

Es ist außerdem bereits bekannt, dass diverse Histonmodifikationen eine relevante Rolle in der Plazenta spielen. Zum Beispiel scheint ein hypoxisches Milieu eine erhöhte Histonacetylierung in Trophoblasten zu verursachen, wobei dies die Histone H3K27 und H3K18 betrifft [29, 32]. Eine chronische Ischämie hingegen scheint eine verminderte globale Histonacetylierung zur Folge zu haben [29, 32]. In unterschiedlichen *in vivo* und *in vitro* Modellen konnte bereits gezeigt werden, dass unter Präeklampsiebedingungen diverse Histonmodifikationen verändert sind. Im Mausmodell und BeWo-Zellmodell wurden die

Histonmodifikationen H3K9ac, H3K14ac, H3K18ac, H3K27ac, H3K56a untersucht und hierbei stellte sich eine Reduktion der Histonmodifikationen unter Präeklampsiebedingungen dar [29]. H3K4me3 wurde bereits an endothelialen Vorläuferzellen, welche aus Nabelschnüren von Präeklampsieplazenten isoliert wurden, untersucht. Hier war H3K4me3 ebenfalls reduziert [39]. H3K4me3 und H3K9ac sind jedoch bisher in der Präeklampsie und den unterschiedlichen Kompartimenten der Plazenta nicht untersucht, darüber hinaus ist ihre Rolle in der Regulation z.B. der Trophoblasteninvasion, Plazentation oder Angiogenese unklar.

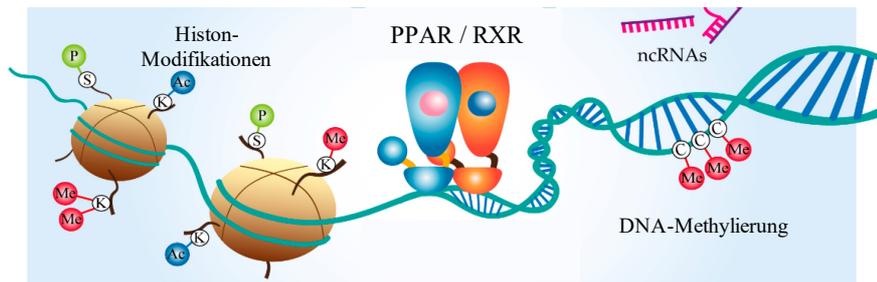


Abb.2: Transkriptionsregulatorische Mechanismen (Me - Methylierung, Ac - Acetylierung, P – Phosphorylierung; modifiziert aus Porcuna et al. <https://doi.org/10.3390/ijms221910573>)

1.2.2 PPAR γ und RxR α

Der nukleäre Hormonrezeptor PPAR γ ist ein Liganden-abhängiger Transkriptionsfaktor [40]. Um seine transkriptionsfördernde Wirkung zu entfalten, bildet er ein Heterodimer mit RxR α (retinoic acid X receptor α) [41] und bindet an PPRE (peroxisome proliferator response element), seine Zielregion an der DNA [19, 40, 42-44].

Die Hauptaufgabe von PPAR γ und RxR α liegt in der Förderung der Adipozytendifferenzierung und der Kontrolle des Lipidmetabolismus [19, 43, 45-48]. PPAR γ hat zusätzlich Einfluss auf die Energiehomöostase [41, 44, 47] und fördert die Angiogenese in der Plazenta [41]. Zusätzlich wird die Immuntoleranz durch PPAR γ gefördert [40, 48, 49], indem es die CCL22-Produktion vermindert [49] und die Produktion anti-inflammatorischer Th2-Zellen begünstigt [41, 50].

In der Plazenta wird PPAR γ von endometrialen Stromazellen und Trophoblasten produziert [19, 41, 51, 52]. Auf mRNA-Ebene konnte bereits gezeigt werden, dass PPAR γ in der Präeklampsie vermindert ist [19]; diese Verminderung ist bereits Wochen bis Monate vor der Diagnosestellung nachweisbar [41].

Bezüglich PPAR γ und dessen Aktivierung und Inhibition in Bezug auf Faktoren, welche die Pathogenese der Präeklampsie beeinflussen, kursieren unterschiedliche Hypothesen und teilweise widersprüchliche Erkenntnisse in der Literatur.

Im Tiermodell konnte bereits gezeigt werden, dass die Inhibition von PPAR γ durch Antagonisten zu einem gestörten Wachstum des Feten führt [53]. Eine Aktivierung von PPAR γ scheint, in der fortgeschrittenen Schwangerschaft hingegen, protektiv in Bezug auf intrauterine Wachstumsretardierung zu wirken [54]. Des Weiteren konnten Tache et al. zeigen, dass eine Behandlung mit PPAR γ -Antagonisten Präeklampsie ähnliche Symptome verursacht [55]. Im Tierversuch, in dem das sog. RUPP-Modell (reduced uterine perfusion pressure) verwendet wurde, verursachte die Behandlung mit PPAR γ -Agonisten die Reduktion der arteriellen Hypertonie in den Tieren, was eine protektive Rolle der PPAR γ -Aktivität in Bezug auf die Endothelzellfunktion vermuten lässt [56].

PPAR γ -Agonisten unterstützen die Zelldifferenzierung villöser Zytotrophoblasten, wobei die Hemmung der PPAR γ -Aktivität die Proliferation und die Differenzierung villöser Trophoblastzellen fördern [57, 58]. Barak et al. hingegen zeigte, dass die Verabreichung von Rosiglitazon, eines selektiven PPAR γ -Agonisten Veränderungen in der Plazentamorphologie im Sinne einer reduzierten Größe der Plazenta insgesamt und der spongiotrophoblastären Schicht verursacht [59]. Außerdem ist die Invasion des extravillösen Trophoblasten (EVT) durch die Aktivierung von PPAR γ gehemmt, wobei die Inhibition der PPAR γ -Aktivität zu einer Verbesserung der EVT-Invasion beitrug [60, 61]. Im Übrigen führte die Behandlung von Mäusen mit Rosiglitazon zu einer Veränderung der Mikrozirkulation in der Plazenta und zu einer Verminderung der Expression proangiogener Gene [62].

1.3 Immunologische Veränderung in der Präeklampsie

Insgesamt ist die Präeklampsie immunologisch durch eine Kombination inflammatorischer Prozesse und durch den Verlust der maternalen immunologischen Toleranz gegenüber des Feten gekennzeichnet. Unterschiedliche Studien unterstreichen die Relevanz des maternalen Immunsystems während der Pathophysiologie der Präeklampsie, die vermuten lassen, dass eine inadäquate Immuntoleranz gegenüber des semi-allogenen Feten zu einer gestörten Trophoblasteninvasion führen [63]. Weiterführend stellt die Verschiebung der Zytokinsekretion aktivierter T-Zellen hin zu einem Th1 Profil, welche ein pro-inflammatorisches Milieu unterstützen, eine wichtige Alteration der Immunzellaktivierung während der Präeklampsie dar [64]. Andere Studien haben die extensive Aktivierung von sowohl zirkulierenden als auch dezidualen neutrophilen Granulozyten und Monozyten in der Präeklampsie gezeigt [65, 66].

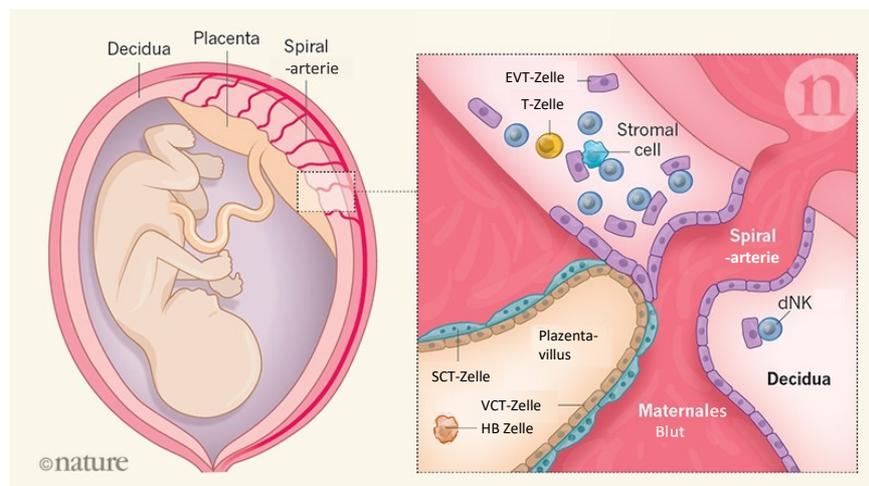


Abb. 3: Immunzellen an der fetomaternalen Grenzzone modifiziert aus Rajagopalan et al.
doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-018-07317-w>

Regulatorische T-Zellen wurden als Schlüsselspieler in diversen Prozessen identifiziert, welche Immuntoleranz vermitteln, unter anderem nach Organtransplantation. Sie stellen außerdem eine wichtige Immunzellpopulation in der Erhaltung der fetomaternalen Toleranz dar, indem sie natürliche Killerzellen und NKT-Zellen, sowie T-Lymphozyten vermitteln [67, 68]. Die Rekrutierung regulatorischer T-Zellen erfolgt durch das Chemokin CCL22 (macrophage-derived-chemokine, MDC, genannt) [69-75]. CCL22 bindet an den auf der Oberfläche exprimierten Rezeptor CCR4 [73, 76-78] und induziert dessen Internalisierung [77]. Diverse Studien konnten eine Verminderung von regulatorischen T-Zellen im maternalen Blut während der Präeklampsie zeigen [79], wobei wenig und zum Teil widersprüchliche Daten zur Rekrutierung von regulatorischen T-Zellen in der Plazenta existieren. Eine Studie konnte nachweisen, dass regulatorische T-Zellen in der Dezidua von Mäusen vermindert vorhanden waren [80].

1.4 Gal-2 und dessen Rolle während der Präeklampsie

Galektine gehören zu den Proteinen der Lektin-Familie und binden an β -Galaktosid-Einheiten [81-86]. Sie kommen intra- und extrazellulär vor [87], wobei extrazelluläres Galektin Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsion vermitteln kann [82, 86, 88, 89].

Das untersuchte Galektin-2 (Gal-2) gilt als Stimulator des vaskulären Wachstums und Regulator des Metabolismus [83, 90]. Zudem wirkt es immunmodulatorisch [90] durch Induktion von Apoptose bei T-Zellen [83-85, 91, 92] und durch die Begünstigung der Differenzierung von Makrophagen [83]. Zusätzlich vermindert Gal-2 die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine [92], fördert die Trophoblasteninvasion und wird in der Präeklampsie vermindert exprimiert [83].

2. Zielsetzung

Aus diesem Zusammenhang ergibt sich die Fragestellung welchen Einfluss epigenetische Veränderungen auf die Pathogenese der Präeklampsie haben und wie sie reguliert werden können. Die Pathogenese der Präeklampsie ist bislang nicht ausreichend geklärt, sodass keine ursachenspezifische Therapie existiert. Bekannt ist bereits, dass eine Kombination vieler unterschiedlicher Veränderungen zum Maximalbild der Präeklampsie führen. Hierzu gehören die Störung immunologischer Abläufe und der Immuntoleranz gegenüber des Feten sowie die Störung der Bildung der Plazenta durch synzytialen Stress, eine fehlerhafte Trophoblasteninvasion und Bildung der Spiralarterien. Ferner spielt die Freisetzung vasoaktiver Substanzen eine zentrale Rolle, welche zu einer kardiovaskulären Maladaptation führen.

Ziel dieser Arbeit war es, die Regulation epigenetischer Veränderungen, die in Zusammenhang mit der Entwicklung der Plazenta stehen und die Regulation immunologischer Veränderungen in der Präeklampsie zu untersuchen, um einen möglichen Ansatzpunkt für die Therapie möglichst vieler dieser fehlerhaften Abläufe zu liefern.

Die folgenden Fragestellungen wurden in den, der Habilitationsleistung zu Grunde liegenden, Originalarbeiten näher beleuchtet:

Sind die beiden Histonmodifikationen H3K4me3 und H3K9ac in der Plazenta während der Präeklampsie verändert? (Teilprojekt 3.1.)

Können die Histonmodifikationen H3K4me3 und H3K9ac durch eine Modulation von PPAR γ in Trophoblasten reguliert werden? (Teilprojekt 3.2.)

Beeinflusst Gal-2 H3K4me3 und H3K9ac in Trophoblasten und wirkt sich damit positiv auf die Synzytialisierung aus? (Teilprojekt 3.3.)

Sind regulatorische T-Zellen während der Präeklampsie in der Dezipua vermindert und beeinflusst Gal-2 über regulatorische T-Zellen die Immuntoleranz in der Präeklampsie? (Teilprojekt 3.4.)

3. Eigene Arbeiten

3.1. Epigenetische Veränderung in der Präeklampsie – Reduktion von H3K4me3 und H3K9ac in der Präeklampsie [93]

Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Präeklampsie sind vielfältig. Immunzell dysregulation, eine gestörte Entwicklung der Plazenta aufgrund einer Beeinträchtigung der Trophoblasteninvasion, plazentare Ischämie, sowie oxidativer Stress, eine gestörte Angiogenese und die Freisetzung inflammatorischer Stoffe, gehören zu den Hauptfaktoren [94]. Hierbei ist eine genetische Komponente wahrscheinlich, wohingegen bisher, trotz intensiver Forschung, noch wenige genetische Veränderungen durch Gensequenzierung festgestellt werden konnten, wie zum Beispiel eine fetale DNA-Variation in der Nähe des FLT1 Gens [95]. Ergänzend dazu wurden bereits unterschiedliche epigenetische Veränderungen während der Präeklampsie charakterisiert, welche dadurch gekennzeichnet sind, dass eine Änderung der Genexpression ohne Veränderung der DNA-Sequenz stattfindet [18]. Neben der bereits intensiv erforschten DNA-Methylierung stellt die Histonmodifikation eine wichtige epigenetische Veränderung während der Präeklampsie dar. Histone spielen als, in eukaryotischen Zellen lokalisierte, Proteine eine wichtige Rolle im Aufbau der Chromosomen. Durch die Methylierung, Acetylierung oder Phosphorylierung dieser Histone wird der Zugang zur DNA reguliert, wodurch die Expression von Genen verstärkt oder vermindert werden kann [22].

Viele acetylierte Lysine von Histonen, wie H3K9, H3K14 und H3K27, wurden bereits mit plazentarer Ischämie oder Hypoxie in Verbindung gebracht [18], was darauf hindeutet, dass Histonmodifikationen eine signifikante Relevanz in der Differenzierung und der Entwicklung der Plazenta während der Präeklampsie haben kann.

Das trimethylierte Lysin des Histons H3 (K3K4me3) ist als Aktivator der Transkription durch die Änderung der Größe und Hydrophobizität des Chromatins bekannt. H3K9ac stellt eine bekannte Histonmodifikation bezüglich schneller Genaktivierung dar. Zusammen mit anderen regulatorischen Funktionen spielt es eine wichtige Rolle in der Expression von vaskulärem endotheliale Cadherin, welches für eine suffiziente Angiogenese wichtig ist [96].

Da H3K4me3 und H3K9ac in der Präeklampsie noch nicht untersucht, jedoch eine Verminderung in der Plazenta im IUGR (intrauterine Wachstumsretardierung) bekannt war, welches diverse Parallelen in Bezug auf die Pathogenese mit der Präeklampsie aufweist, war das Ziel dieser Arbeit die Histonmodifikationen trimethyliertes Histon H3K4me3 und acetyliertes Histon H3K9ac in Präeklampsieplazenten im Vergleich zu Kontrollplazenten zu untersuchen.

Mittels Immunhistochemischer Färbung von insgesamt 32 Präeklampsie- und 32 Kontrollplazenten wurden die Histonmodifikationen H3K9ac und K3K4me3 quantifiziert.

Hierbei wurde der IRS angewendet, welcher sich aus der Färbeintensität (0 = keine Reaktion, 1 = schwache Intensität, 2 = mäßige Intensität, 3 = starke Intensität) multipliziert mit der Anzahl positiv gefärbter Zellen zusammensetzt (0 = keine gefärbten Zellen, 1 = weniger als 10 % positive Zellen, 2 = 10-50 % positiv gefärbte Zellen, 3 = 51-80 % positiv gefärbte Zellen, 4 = mehr als 80 % positiv gefärbte Zellen). Somit ergibt sich insgesamt ein IRS-Wert zwischen 0 und 12. Eine höhere Färbeintensität steht für eine höhere Proteinexpression. Hierbei wurden deziduales Gewebe und synzytiales Gewebe unterschieden.

Außerdem wurde eine Westernblot-Analyse der Histon-Proteine mit 6 repräsentativen Plazenten durchgeführt.

Um potentielle Confounder, wie das fetale Geschlecht und die Schwangerschaftswoche zu eliminieren wurden Regressionmodelle angewandt.

Die Westernblot-Analyse ergab eine signifikante Reduktion von H3K4me3 (normiertes H3K4me3 $PE = 0,42 \pm 0,3$; normiertes H3K4me3 *Kontrolle* = $1,97 \pm 1,95$; $p = 0,03$) und H3K9ac (normiertes H3K9ac $PE = 0,44 \pm 0,31$; normiertes H3K9ac *Kontrolle* = $1,42 \pm 0,82$; $p = 0,01$) im plazentaren Gewebe von Präeklampsiepatientinnen.

Die immunhistochemische Untersuchung ergab eine signifikante Verminderung von H3K4me3 im Synzytiotrophoblast in PE-Plazenten mit einem IRS von $5,38 \pm 1,93$ verglichen mit dem IRS von $6,72 \pm 2,69$ in der Kontrolle ($p = 0,038$).

In der Dezidua wurde ebenfalls eine signifikante Verminderung von H3K4me3 gefunden ($PE = 4,34 \pm 1,84$; *Kontrolle* = $5,74 \pm 2,66$; $p = 0,028$). Die IRS-Werte unterschieden sich signifikant zwischen dem Synzytium und der Dezidua in der PE mit einem höheren Wert im Synzytium ($p = 0,041$).

Die IHC Färbung von H3K9ac zeigte ähnliche Ergebnisse: im Synzytiotrophoblast war H3K9ac signifikant vermindert in PE Plazenten (IRS = $3,31 \pm 1,401$) verglichen mit den Kontrollplazenten (IRS = $4,91 \pm 2,161$). H3K9ac war in der Dezidua ebenfalls vermindert in PE Plazenten (IRS = $3,31 \pm 1,95$) verglichen mit den Kontrollen (IRS = $5,19 \pm 2,10$). Im Gegensatz zum methylierten Histon konnte kein Unterschied zwischen Dezidua und Synzytium gefunden werden.

Die dezidualen Zellen welche positiv für H3K4me3 und H3K9ac waren konnten diese mit Hilfe einer Doppelimmunfluoreszenzfärbung mit CK7 und den Histonmodifikationen als extravillöse Trophoblasten identifiziert werden.

Es konnten keine Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Feten gefunden werden, genauso wenig wie eine Beeinflussung durch die Schwangerschaftswoche.

Interessanterweise konnte eine positive Korrelation mit dem maternalen Alter und H3K4me3 gezeigt werden ($r = 0,444$, $p = 0,034$). Diese Ergebnisse sind nicht kongruent mit den

vorbekannten Daten zum IUGR, da sich hier eine geschlechtsspezifische Variation ergeben hat [97].

Beide Histonmodifikationen sind dafür bekannt einen wichtigen Einfluss auf die Synzytialisierung zu haben und dahingehend wäre zu erwarten, dass nach einem erfolgreichen Synzytialisierungsprozess eine vermehrte oder zumindest eine konstitutive Expression vorhanden sein sollte [98]. Eine suffiziente Synzytialisierung ist als Voraussetzung einer erfolgreichen Plazentation beschrieben [99]. Generell kann die Entwicklung der Plazenta in zwei Hauptprozesse unterteilt werden, die Proliferation des Zytotrophoblasten mit der Synzytialisierung [58], und die Trophoblasteninvasion im Bereich der Dezidua, welche simultan mit dem vaskulären Remodeling abläuft [100]. Ab dem Zeitpunkt der Implantation proliferieren und fusionieren die Trophoblasten, wodurch der Synzytiotrophoblast entsteht [19, 27, 101]. Im Laufe der Schwangerschaft fusionieren laufend villöse Zytotrophoblasten mit dem Synzytiotrophoblasten [101]. Dieser Prozess ist in der Präeklampsie gestört, wobei die Regulation der hierbei ablaufenden Mechanismen noch nicht geklärt ist.

Da gezeigt werden konnte, dass im Synzytiotrophoblasten sowohl H3K4me3 als auch H3K9ac in der Präeklampsie herabreguliert sind, könnte dies eine verminderte Genexpression, welche für eine gestörte Synzytialisierung verantwortlich ist, erklären.

Eine gestörte Trophoblasteninvasion des extravillösen Trophoblasten in die Dezidua ist ebenfalls ein zentraler Prozess der Pathophysiologie der Präeklampsie. Die Daten dieser Arbeit deuten darauf hin, dass H3K4me3 und H3K9ac hierbei eine Rolle spielen, da sie im EVT in der Präeklampsie signifikant vermindert vorhanden sind. Wobei H3K4me3 möglicherweise eine entscheidendere Rolle in der Synzytialisierung spielt als H3K9ac.

Die gezeigte Reduktion beider untersuchter Histonmodifikationen deutet auf eine insgesamt verminderte Genaktivierung in der Präeklampsie hin. Eine Assoziation mit den zentral gestörten Prozessen während der Präeklampsie ist möglich, jedoch noch nicht gezeigt. Es ist somit von signifikanter Bedeutung, die Verbindung der Histonmodifikationen mit pathophysiologischen Mechanismen der Präeklampsie zu untersuchen.

3.2 Regulation von H3K4me3 und H3K9ac durch PPAR γ in extravillösen Trophoblastzellen [102]

PPAR γ und RxR sind vor allem in der Adipogenese und im Zellmetabolismus erforscht und dienen hier bereits als Therapieansatzpunkt [103]. Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass sie in die Trophoblastzelldifferenzierung, Plazentation und in die Differenzierung des Synzytiums involviert sind [55, 104, 105]. Außerdem ist bekannt, dass PPAR γ die Proliferation von Trophoblasten und die Trophoblasteninvasion beeinflusst [106, 107]. Fehlt PPAR γ führt dies zu plazentaren Defekten [53] und einem Anstieg proinflammatorischer Zytokine [108]. Ein Fehlen von PPAR γ ist außerdem mit erhöhtem Blutdruck assoziiert und es ist bekannt, dass PPAR γ auf Genexpressionsebene in der Präeklampsie vermindert ist [48] [53].

Ziel war es zunächst, dieses Expressionsmuster nun auch immunhistochemisch in Präeklampsieplazenten darzustellen und einen möglichen Zusammenhang mit pathophysiologischen Abläufen während der Präeklampsie aufzudecken.

Dafür wurden 26 PE-Plazenten und 25 Kontrollplazenten immunhistochemisch auf PPAR γ und RxR α gefärbt und mittels IRS ausgewertet. Hierbei war RxR α in der Präeklampsie sowohl im Synzytium als auch in der Dezidua vermindert vorhanden. Wobei die Unterschiede in deziduaem Gewebe ausgeprägter waren (PE: IRS $_{syn}$ = 4,43 \pm 2,70; IRS $_{dec}$ = 4,40 \pm 2,70; Kontrolle: IRS $_{syn}$ = 6,00 \pm 2,32; IRS $_{dec}$ = 7,22 \pm 4,01; p_{syn} = 0,045, p_{dec} = 0,038). PPAR γ hingegen war lediglich in der Dezidua signifikant vermindert vorhanden (PE: IRS $_{dec}$ = 4,56 \pm 2,73; Kontrolle IRS $_{dec}$ 7,43 \pm 3,73; p_{dec} = 0,004). Die deziduaellen Zellen, welche PPAR γ und RxR α exprimieren wurden mithilfe einer Immunfluoreszenzfärbung als extravillöse Trophoblastzellen identifiziert

In der Adipogenese konnte bereits ein Zusammenhang zwischen H3K4me3 und PPAR γ gezeigt werden und ebenfalls eine erhöhte Expression von H3K9ac wurde in der Adipozytendifferenzierung nachgewiesen. Aus diesem Grund wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen der untersuchten Histonmodifikation und dem Heterodimer PPAR γ und RxR α erforscht.

Die bereits vorhandenen IHC-Daten wurden näher untersucht, wobei eine positive Korrelation von PPAR γ und RxR α mit den beiden Histonmodifikationen H3K4me3 und H3K9ac sowohl im Synzytium als auch in der Dezidua gezeigt werden konnte. Außerdem ergab sich eine Assoziation von PPAR γ und RxR α mit den Histonmodifikationen im Sinne einer Kolo-kalisation in der Immunfluoreszenz, welche besonders in EVT sehr präsent war.

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen PPAR γ und H3K4me3 und H3K9ac zu erforschen, wurde der Einfluss der Aktivität von PPAR γ auf die Histonmodifikationen in unterschiedlichen Trophoblastmodellen bestimmt. Zur Modulation von PPAR γ wurden als PPAR γ -Agonist Ciglitazone und als PPAR γ -Antagonist T0070907 verwendet.

Es wurden zunächst HVT-Zellen für 24 Stunden mit den entsprechenden Stimulantien kultiviert. Zur Quantifizierung von PPAR γ , RxR α und den Histonmodifikationen wurde eine Immunfluoreszenzfärbung durchgeführt. Hierbei konnte eine Verminderung von H3K4me3 and H3K9ac nach Kultur mit Ciglitazone nachgewiesen werden, wobei die Intensität von PPAR γ ebenfalls herabgesetzt war. Im Gegenzug wurde nach Kultur mit T0070907 H3K4me3 und H3K9ac verstärkt nachgewiesen und PPAR γ ebenfalls. Hierbei schien der Effekt bei H3K9ac etwas ausgeprägter vorhanden zu sein. Da PPAR γ vor allem in dezidualen Zellen, welche als EVT identifiziert werden konnten, positiv mit den Histonmodifikationen korrelierte, untersuchten wir den Effekt des PPAR γ -Agonisten und -Antagonisten auf aus Kontrollplazenten isolierte extravillöse Trophoblastzellen. Diese wurden mit Hilfe eines Trypsin-vermittelten Verdauungsprozess isoliert und mittels Durchflusszytometrie charakterisiert. Hierbei konnten die oben beschriebenen Effekte reproduziert werden.

Es ließ sich eine Steigerung von H3K4me3 und H3K9ac durch die Inhibition der PPAR γ -Aktivität feststellen, sowie eine Verminderung von H3K4me3 und H3K9ac nach Steigerung der PPAR γ -Aktivität. Die Expression auf Proteinebene von PPAR γ hingegen scheint sich gegensätzlich zur PPAR γ -Aktivität zu verhalten, wobei hier noch weitere Versuche zur Bestätigung notwendig wären.

In der Literatur sind unterschiedliche Effekte von PPAR γ -Agonisten und -Antagonisten auf die Entwicklung der Plazenta und deren Einfluss auf Mechanismen beschrieben, welche mit der Präeklampsie assoziiert sind. Zum Beispiel wurde gezeigt, dass PPAR γ -Antagonisten zu einer Reduktion des fetalen Wachstums führen. Wohingegen die Aktivierung von PPAR γ eher eine Wachstumsrestriktion durch hypoxische Gegebenheiten verhindern [53, 109]. Des Weiteren führt die Anwendung von PPAR γ -Agonisten zu einer Stimulation der Differenzierung von Zytotrophoblasten, die Hemmung von PPAR γ verbessert jedoch die Proliferation und Differenzierung villöser Trophoblastzellen [57, 58]. Daher scheint der Effekt der Beeinflussung von PPAR γ von dem einzelnen Zelltyp abzuhängen.

Die Daten dieser Arbeit deuten darauf hin, dass die Expression von PPAR γ mit H3K4me3 und H3K9ac positiv korreliert und, dass eine erhöhte PPAR γ -Aktivität die untersuchten Histonmodifikationen möglicherweise während der Präeklampsie in extravillösen Trophoblastzellen hemmt und diese herabreguliert. Ob H3K4me3 und H3K9ac lediglich als Indikator für eine abnormale Trophoblasteninvasion dienen, durch einen Mangel an PPAR γ während der Präeklampsie verursacht, oder ob sie für die gestörte Trophoblasteninvasion verantwortlich sind, konnte aus dieser Arbeit nicht abgeleitet werden, wäre jedoch wichtig näher zu untersuchen.

3.3 Der Einfluss von Gal-2 auf H3K4me3 und H3K9ac und die Synzytialisierung [110]

Galektine sind Teil der Lektinfamilie und binden an Galaktoside-Einheiten [111, 112]. Sie sind generell in diversen pathologischen Situationen hochreguliert, wie Entzündungen und Infektionen. Ferner sind sie in diversen Gewebe- und Immunzellen intra- und extrazellulär exprimiert, auch in der Plazenta [113]. Es ist bekannt, dass Gal-2 in humanen Trophoblasten und in unterschiedlichen Trophoblastzelllinien, z.B. BeWo-Zellen exprimiert ist. BeWo-Zellen entsprechen Trophoblasten eines gestationalen Chorioncarcinoms, die als Trophoblasten-Modell-Zelllinie der Plazenta etabliert wurden [114], da sich Trophoblasten teilweise als schwierig zu kultivieren erwiesen haben [101]. Histologisch sind BeWo-Zellen als mitotisch aktive Zytotrophoblasten mit einem moderaten Prozentsatz an synzytialer Differenzierung klassifiziert [114].

Gal-2 stellt einen Stimulator vaskulären Wachstums dar und reguliert den Metabolismus diverser Zellen. Darüber hinaus besitzt Gal-2 einen immunmodulatorischen Effekt, indem es zur Apoptose von T-Zellen führt und die Makrophagendifferenzierung fördert.

Unterschiedliche Daten deuten bereits daraufhin, dass Gal-2 einen wichtigen Faktor während der Pathogenese der Präeklampsie darstellt, da es die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine reduziert und die Trophoblasteninvasion fördert [115, 116]. Außerdem konnte bereits gezeigt werden, dass die Expression von Gal-2 in der Präeklampsie vermindert ist, sowohl im peripheren maternalen Blut, als auch in der Plazenta [115-117].

Bisher gab es keine erwiesene Verbindung zwischen Galektin-2 und Histonmodifikationen, jedoch ist von dem strukturell sehr verwandten Gal-1 bekannt, dass es Verbindungen zu unterschiedlichen Histonmodifikationen aufweist. Aufgrund der Ähnlichkeiten von Gal-1 und Gal-2 sollte der Einfluss von Gal-2 auf die Histonmodifikationen H3K4me3 und H3K9ac in der Präeklampsie untersucht werden. Im Übrigen sollte erforscht werden welchen Einfluss Gal-2 möglicherweise auf die Synzytialisierung hat und, ob dies möglicherweise durch die Histonmodifikationen reguliert wird.

Deshalb wurde zunächst eine Korrelationsanalyse bereits vorhandener IHC-Daten von jeweils 13 Patientinnen durchgeführt, wobei die Expression von Gal-2 mit H3K4me3 und H3K9ac verglichen wurde. Hier konnte eine positive Korrelation zwischen der dezidualen Expression von Gal-2 und den Histonmodifikationen gezeigt werden. Im Synzytium ergab sich ebenfalls ein positiv korrelierender Zusammenhang zwischen Gal-2 und H3K4me3 und H3K9ac.

Deshalb wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen Gal-2 und den Histonmodifikationen in der Zellkultur genauer untersucht. Hierbei wurden humane villöse Trophoblastzellen und BeWo-Zellen mit Gal-2 in unterschiedlichen Konzentrationen für 24 Stunden kultiviert und anschließend wurden H3K4me3 und H3K9ac immunzytochemisch gefärbt. Hierbei konnte

eine verstärkte Färbung von sowohl H3K4me3 als auch von H3K9ac mit steigender Gal-2 Konzentration gezeigt werden. Ein ähnlicher Effekt konnte bei humanen villösen Trophoblastzellen erzielt werden. Hier zeigte sich jedoch in der Immunfluoreszenzfärbung vor allem bei H3K4me3 ein Effekt.

Um den Einfluss von Gal-2 auf die Synzytialisierung zu erforschen und eine Korrelation zwischen Histonmodifikation und Synzytialisierung zu untersuchen wurden HVT-Zellen nach Kultur mit Gal-2 auf E-Cadherin und β -Catenin mittels Immunfluoreszenz gefärbt. Bei verstärkter Zellfusion werden E-Cadherin und β -Catenin vermindert exprimiert [82]. Hierbei konnte eine signifikant verminderte Intensität von E-Cadherin und β -Catenin (E-cadherin: Kontrolle = $8,79 \pm 1,92$, mit Gal-2 = $5,86 \pm 0,58$, $p = 0,009$; β -catenin: Kontrolle = $6,39 \pm 0,39$, mit Gal-2 = $4,05 \pm 0,72$, $p = 0,009$) dargestellt werden, was auf eine verstärkte Zellfusion der HVT-Zellen nach Kultur mit Gal-2 hindeutet.

Nachdem H3K4me3 und H3K9ac bekanntermaßen die Transkription fördern und während der Synzytialisierung hochreguliert sind [98, 118], weisen unserer Ergebnisse darauf hin, dass die Histonmodifikationen H3K4me3 und H3K9ac mit verstärkter Zellfusion assoziiert sind. Unsere Zellkulturexperimente zeigten, dass H3K4me3 und H3K9ac durch Gal-2 beeinflusst werden. Die Verminderung von Gal-2 während der Präeklampsie könnte teilweise dafür verantwortlich sein, dass die Histonmodifikationen in der Präeklampsie herabreguliert sind [99]. Die gemeinsame Reduktion beider könnte zur gestörten Fusion des Synzytiotrophoblasten beitragen und zu einer gestörten Plazentation führen.

3.4 Der Einfluss von Gal-2 auf das immunologische Gleichgewicht während der Präeklampsie und auf regulatorische T-Zellen [119]

Neben der gestörten Plazentation, genauer der Beeinträchtigung der Synzytialisierung und der Trophoblasteninvasion, stellt die Dysregulation der Immuntoleranz an der fetomaternalen Grenzzone einen wichtigen Mechanismus in der Pathogenese der Präeklampsie dar. Nicht nur aufgrund der daraus resultierten Störung der Invasion extravillöser Trophoblasten, sondern auch durch ein gestörtes vaskuläres Remodeling und durch die Sekretion proinflammatorischer Zytokine [63, 120, 121].

Unterschiedliche Immunzellen spielen hierbei eine wichtige Rolle, darunter NK-Zellen, Makrophagen und T-Zellen. Insgesamt führt die Kombination inflammatorischer Prozesse, mit dem Verlust der maternalen Toleranz gegenüber des semiallogenen Fetus zu einem proinflammatorischen Milieu. Dieses führt im Verlauf der Entwicklung einer Präeklampsie zu einer Freisetzung vasoaktiver Substanzen und einer kardiovaskulären Maladaptation der Mutter, die sie selbst und ihr Kind durch eine resultierende Plazentainsuffizienz gefährdet [122-125].

Regulatorische T-Zellen sind dafür bekannt in der Immunmodulation während unterschiedlicher Prozesse eine entscheidende Rolle zu spielen [126]. Diese Wirkung wurde vor allem im Bereich der Autoimmunerkrankungen und Karzinome weitgehend erforscht. So konnte eine verminderte Anzahl von regulatorischen T-Zellen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, Allergien und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen werden [127]. Die Daten zur Rekrutierung in der Dezidua während der Präeklampsie sind hierbei nicht eindeutig, jedoch ist bereits gezeigt worden, dass sie zusammen mit NK-, NKT-Zellen und T-Lymphozyten, eine wichtige Rolle beim Erhalt der Immuntoleranz gegenüber des semiallogenen Fetus spielen [67, 68].

Gal-2 ist nicht nur für seinen Einfluss auf die Differenzierung und den Metabolismus unterschiedlicher Zellen bekannt, sondern auch für seinen modulatorischen Effekt auf das Immunsystem durch die Regulation von Monozyten, Makrophagen und T-Zellen [115, 116]. Hierbei kann Gal-2 T-Zellen binden und deren Apoptose induzieren [92].

Um regulatorische T-Zellen und einen möglichen Einfluss von Gal-2 während der Präeklampsie zu erforschen wurden regulatorische T-Zellen mittels FOXP3 immunhistochemisch an 32 PE und 34 Kontrollplazenten gefärbt. Hierbei ergab sich eine reduzierte Anzahl regulatorischer T-Zellen in der Dezidua von PE Plazenten (PE $1,07 \pm 1,20$; Kontrolle $1,80 \pm 1,5$; $p = 0,046$)

Um eine mögliche Assoziation durch eine verminderte Rekrutierung auszuschließen, erfolgte die Färbung von CCL22, einem Chemokin, welches von Makrophagen freigesetzt wird und als eines der Hauptchemokine bekannt ist, das für die Rekrutierung von regulatorischen T-Zellen

verantwortlich ist [128-130]. Hierbei ergab sich erstaunlicherweise eine verstärkte Expression von CCL22 (Kontrolle: $IRS_{Syn}: 2,38 \pm 1,688$; $IRS_{Dez}: 0,76 \pm 1,130$; PE: $IRS_{Syn}: 3,81 \pm 2,999$; $IRS_{Dez}: 2,31 \pm 2,633$; $p_{Syn} = 0,035$; $p_{Dez} = 0,004$) und positive Korrelation, sowohl im Synzytium als auch in der Dezidua, welches eine erhöhte Rekrutierung von regulatorischen T-Zellen erwarten ließe.

Um weitere Ursachen der reduzierten T-Zellzahl in den Präeklampsieplazenten zu erforschen, wurde eine TUNEL-Färbung mittels Immunfluoreszenz durchgeführt, welche eine erhöhte Apoptoserate in den noch vorhandenen regulatorischen T-Zellen in der Präeklampsie ergab. Regulatorische T-Zellen scheinen während der Präeklampsie in Apoptose zu gehen. Die erhöhte CCL22-Expression trotz verminderter T-Zellzahl könnte auf eine positive Feedbackschleife hindeuten.

Da Gal-2 dafür bekannt ist T-Zell-Apoptose zu regulieren wurde der Einfluss von Gal-2, auf die T-Zellzahl näher untersucht. Es erfolgte eine Korrelationsanalyse, welche eine positive Korrelation von Gal-2 und der T-Zellzahl ergab.

Da unsere *in vivo* Daten darauf hindeuteten, dass Gal-2 einen protektiven Effekt auf die regulatorischen T-Zellen ausübt, wurden regulatorische T-Zellen aus dem Blut von gesunden Patientinnen isoliert. Mittels FAS-L wurde die Apoptose der Zellen eingeleitet. Es erfolgte eine Kultivierung der apoptotischen T-Zellen mit Gal-2. Hierbei konnte ein signifikant protektiver Effekt auf das Überleben regulatorischer T-Zellen durch Gal-2 gezeigt werden, welches mittels einem Caspase-3-Elisa erhoben wurde.

Diese Ergebnisse deuten somit darauf hin, dass regulatorische T-Zellen in der Präeklampsie vermindert vorhanden sind und überwiegen apoptotisch sind. Der Prozess der T-Zell-Apoptose kann durch Gal-2 abgeschwächt werden. Eine verminderte plazentare Expression von Gal-2 in der Präeklampsie könnte demnach einen möglichen Einfluss auf das Apoptoseverhalten der regulatorischen T-Zellen haben. Gal-2 ist daher nicht nur für die Plazentation während der Präeklampsie eine wichtige, sondern wirkt auch immunmodulatorisch durch die Verhinderung der Apoptose von regulatorischen T-Zellen. Welcher Mechanismus zur Apoptose regulatorischer T-Zellen während der Präeklampsie führt, konnte indes durch diese Arbeit noch nicht geklärt werden.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Präeklampsie stellt eine häufige und schwerwiegende Schwangerschafts-assoziierte Erkrankung dar, die eine intensivmedizinische Betreuung und sogar lebensgefährliche Organschädigungen zur Folge haben kann. Sie kann nicht nur für die Mutter, die sowohl während als auch nach der Schwangerschaft kardiovaskulären Folgen ausgesetzt ist, sondern auch auf das Neugeborene kritische Auswirkungen haben. Da keine ursachenspezifische Behandlung für die Präeklampsie existiert, stellt die Beendigung der Schwangerschaft aktuell die einzige Therapie dar. Dies kann zu einer Entbindungsindikation während der Frühgeburtlichkeit führen und somit zu den damit verbundenen schwerwiegenden Komplikationen in der Neonatalphase. Deshalb ist die Erforschung der pathophysiologischen Mechanismen während der Präeklampsie von hoher Bedeutung, um mögliche Langzeitfolgen für Mutter und Kind mit einer zielgerichteten Therapie zu vermeiden. Die Abläufe während der Präeklampsie sind jedoch komplex und vielfältig.

Als dafür ursächlich werden Prozesse in der Plazenta angenommen, vor allem während der Plazentation. Hierbei scheinen eine gestörte Trophoblastendifferenzierung und -invasion sowie die dysregulierte fetomaternale Immuntoleranz zentrale Mechanismen darzustellen. Die Regulation dieser Abläufe ist noch nicht geklärt, jedoch wurden bereits Ansätze eines möglichen Zusammenhangs epigenetischer Veränderungen mit diesen Prozessen generiert. Ziel dieser Arbeit war es, insbesondere im Hinblick auf einen möglichen Therapieansatz, Zusammenhänge zwischen einem möglichen Verlust transkriptionsfördernder Faktoren und einer daraus resultierenden Störung der eben beschriebenen Prozesse aufzuzeigen und genauer zu untersuchen.

Deshalb wurden zunächst zwei Histonmodifikationen (H3K4me3 und H3K9ac), welche für ihren transkriptionsfördernden Effekt bekannt sind, in den Plazenten von Präeklampsiepatientinnen untersucht, wobei sich eine Verminderung beider Histonmodifikationen sowohl im Synzytium als auch im extravillösen Trophoblastgewebe gezeigt hat.

Um weitere transkriptionsfördernde Mechanismen während der Präeklampsie zu analysieren wurde der ligandenabhängige Transkriptionsfaktor PPAR γ gewählt, welcher bereits als Therapieansatzpunkt in Stoffwechselerkrankungen dient. Er ist dafür bekannt die Proliferation von Trophoblasten und die Trophoblasteninvasion zu beeinflussen, außerdem ist eine Assoziation mit den untersuchten Histonmodifikationen in der Adipogenese bereits aufgezeigt worden. Die Analyse von PPAR γ auf Proteinebene zeigte eine Verminderung in Präeklampsieplazenten, wobei PPAR γ vor allem im extravillösen Trophoblasten reduziert war und hierbei auch eine Korrelation mit den Histonmodifikationen H3K4me3 und H3K9ac vorhanden war. Deshalb wurde der Einfluss von PPAR γ auf die Histonmodifikationen im Trophoblastzellmodell und an isolierten extravillösen Trophoblasten untersucht. Hierbei wurde

ein PPAR γ -Agonist und -Antagonist eingesetzt, wobei die Stimulation eine verminderte PPAR γ Expression verursachte und die Histonmodifikationen verminderte.

Eine Verminderung von PPAR γ im extravillösen Trophoblasten führt somit zu einer Reduktion der Transkriptionsförderung über H3K4me3 und H3K9ac und daher möglicherweise zu einer gestörten Trophoblasteninvasion, welche eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Präeklampsie spielt.

Da Gal-2, ein Protein der Lektin-Familie, welches auch in der Plazenta exprimiert ist sowohl für die Zelldifferenzierung und Invasion von Trophoblasten als auch für die Immunmodulation wichtig ist, könnte es eine zentrale Rolle bei der Pathogenese der Präeklampsie spielen. Da bereits bekannt war, dass Gal-2 in plazentarem Gewebe von Präeklampsiepatientinnen vermindert exprimiert ist, wurde der Einfluss von Gal-2 auf die Histonmodifikationen in der Trophoblastzellkultur untersucht. Hierbei konnte eine Steigerung der Histonmodifikationen H3K4me3 und H3K9ac durch Gal-2 gezeigt werden. Außerdem wurde untersucht, welchen Einfluss Gal-2 auf die Synzytialisierung der Trophoblastzellen hat, wobei ebenfalls eine gesteigerte Zellfusion durch den Einfluss von Gal-2 demonstriert werden konnte. Gal-2 stimuliert damit H3K4me3 und H3K9ac in Trophoblasten, sowie deren Zellfusion. Es übt somit einen transkriptionsfördernden Effekt über die untersuchten Histonmodifikationen in Trophoblasten aus, der möglicherweise zu einer verbesserten Synzytialisierung führt. Eine Verminderung von Gal-2 während der Präeklampsie begünstigt demzufolge die Herabregulation der Transkription und damit möglicherweise die gestörte Plazentation.

Die gestörte Immuntoleranz und ein pro-inflammatorisches Milieu im Bereich der fetomaternalen Grenzzone stellt ebenfalls einen wichtigen Pfeiler in der Pathogenese der Präeklampsie dar. Es konnte bereits gezeigt werden, dass unterschiedliche Immunzellen, eine Verschiebung der vorherrschenden Situation in Richtung Inflammation sowie das Fehlen von immunregulatorischen Komponenten die Entwicklung einer Präeklampsie fördern.

Deshalb wurde in dieser Arbeit erforscht, welche Rolle regulatorische T-Zellen in der Präeklampsie spielen und der Einfluss von Gal-2 untersucht, welches möglicherweise zentral an der Entstehung der Präeklampsie beteiligt ist. Es gab bereits Hinweise, dass regulatorische T-Zellen während der Präeklampsie vor allem im peripheren Blut vermindert vorhanden sind, jedoch sind die Ergebnisse zur Rekrutierung in der Dezidua zum Teil widersprüchlich. Deshalb wurden in unserem Kollektiv regulatorische T-Zellen zur eindeutigen topographischen Lokalisation immunhistochemisch angefärbt und diese ausgewertet. Hierbei konnte gezeigt werden, dass deziduale regulatorische T-Zellen in der Präeklampsie vermindert sind, obwohl CCL22, ein wichtiges Chemokin zur Rekrutierung regulatorischer T-Zellen, erhöht exprimiert ist und hier eine positive Korrelation mit der Anzahl der regulatorischen T-Zellen vorhanden war. Demzufolge wäre mit einer erhöhten Anzahl regulatorischer T-Zellen in der Präeklampsieplazenta zu rechnen gewesen. Da Gal-2 in der Präeklampsie vermindert ist,

immunmodulatorisch wirkt und einen Einfluss auf die T-Zell-Apoptose ausüben kann wurde das Apoptoseverhalten regulatorischer T-Zellen genauer untersucht. Hier konnte eine deutlich erhöhte Apoptoserate in der Präeklampsie festgestellt werden. Der Einfluss von Gal-2 auf apoptotische regulatorische T-Zellen wurde daraufhin gemessen, wobei ein präventiver Effekt von Gal-2 auf die Apoptose regulatorischer T-Zellen demonstriert werden konnte. Regulatorische T-Zellen gehen folglich während der Präeklampsie in Apoptose, welche durch Gal-2 verhindert werden könnte, welches jedoch in der Präeklampsie in der Plazenta vermindert vorhanden ist.

In dieser Habilitationsarbeit konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass transkriptionsfördernde Mechanismen, die regulatorische Effekte auf pathophysiologische Abläufe in der Präeklampsie haben, vermindert sind und diese durch Gal-2 und PPAR γ reguliert werden können.

Gal-2 stellt möglicherweise aufgrund seines Einflusses auf die Synzytialisierung und die Immunmodulation einen vielversprechenden Ansatzpunkt für eine ursachenspezifische Therapie der Präeklampsie dar. Als nächster Schritt müsste der Einfluss von Gal-2 auf die Apoptose regulatorischer T-Zellen und auf die Plazentation im Tiermodell genauer untersucht werden. Ein positiver Einfluss von Gal-2 auf chronisch entzündliche Darmerkrankungen konnte bereits im Mausmodell gezeigt werden [131]. Hierbei wurde eine Substitution von Gal-2 durchgeführt, die eine Verbesserung der Inflammation bewirken konnte. Der Einfluss von Gal-2 könnte ebenfalls im Tierversuch an bereits bestehenden Präeklampsie-Tiermodellen geprüft werden. Außerdem stellen die Auswirkungen von Gal-2 auf andere Immunzellen, wie Makrophagen und NK-Zellen in der Plazenta während der Präeklampsie einen interessanten Ansatzpunkt für weitere Analysen dar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit dienen somit als Grundstein für darauf aufbauende Forschung, um der Entwicklung therapeutischer Strategien der Präeklampsie einen entscheidenden Schritt näher zu kommen.

5. Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body-Mass-Index (kg/m ²)
CCL22	CC-Chemokin-Ligand 22
CCR4	CC-Chemokinrezeptor Typ 4
CK7	Zytokeratin 7
Dec	Dezidua
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EVT	Extravillöser Trophoblast
FasL	Fas-Ligand;
FoxP3	forkhead box protein 3
Gal-1	Galektin-1
Gal-2	Galektin-2
h	Stunde
H3K14	Histon 3, das am 14. Lysinrest modifiziert ist
H3K18	Histon 3, das am 18. Lysinrest modifiziert ist
H3K27	Histon 3, das am 17. Lysinrest modifiziert ist
H3K4me ³	trimethylierter Lysinrest 4, des Histon 3
H3K9ac	acetylierter Lysinrest 9, des Histon 3
HVT-Zellen	Humane villöse Trophoblastzellen
IHC	Immunhistochemie
IRS	Immunreaktiver Score, International Remmle Score
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NKT-Zellen	Natürliche Killer-T-Zellen
PE	Präeklampsie
PPAR _γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor gamma
PPRE	peroxisome proliferator response element
RNA	Ribonukleinsäure
RUPP	reduced uterine perfusion pressure
RxR _α	Retinoid-X-Rezeptor alpha
Th2-Zellen	Typ-2-T-Helferzellen
Treg	regulatorische T-Zelle
TUNEL	TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling

6. Literaturverzeichnis

1. Han, C., et al., *Syncytiotrophoblast-derived extracellular vesicles in pathophysiology of preeclampsia*. *Frontiers in physiology*, 2019. **10**: p. 1236.
2. Pritz, S., *Untersuchung zur Expression von Interleukin 7, Interleukin 8 und Interleukin 15 an der Plazenta bei Gestationsdiabetes*. 2020, Imu.
3. Bakheit, K.H., et al., *Cytokines profiles in Sudanese women with preeclampsia*. *Hypertension in pregnancy*, 2009. **28**(2): p. 224-229.
4. Xu, L., et al., *The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2014. **210**(2): p. 149. e1-149. e7.
5. Weber, M., et al., *Unique trophoblast stem cell-and pluripotency marker staining patterns depending on gestational age and placenta-associated pregnancy complications*. *Cell adhesion & migration*, 2016. **10**(1-2): p. 56-65.
6. Burwick, R.M., et al., *Assessment of blood-brain barrier integrity and neuroinflammation in preeclampsia*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2019. **221**(3): p. 269. e1-269. e8.
7. Beckers, K.F. and J.L. Sones, *Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia*. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 2020. **318**(1): p. H1-H10.
8. Amash, A., et al., *Placental secretion of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in preeclampsia: effect of magnesium sulfate*. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2012. **32**(9): p. 432-441.
9. El-Chennawi, F., et al., *Comparison of the percentages of CD 4+ CD 25^{high} FOXP 3+, CD 4+ CD 25^{low} FOXP 3+, and CD 4+ FOXP 3+ Tregs, in the umbilical cord blood of babies born to mothers with and without preeclampsia*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2017. **78**(6): p. e12761.
10. Ye, Y., et al., *Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in pathologies of female reproductive diseases*. *International journal of molecular sciences*, 2017. **18**(8): p. 1651.
11. Minas, V., et al., *Expression of the blood-group-related antigens Sialyl Lewis a, Sialyl Lewis x and Lewis y in term placentas of normal, preeclampsia, IUGR-and HELLP-complicated pregnancies*. *Histochemistry and Cell Biology*, 2007. **128**(1): p. 55-63.
12. Chakraborty, D., et al., *HIF-KDM3A-MMP12 regulatory circuit ensures trophoblast plasticity and placental adaptations to hypoxia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2016. **113**(46): p. E7212-E7221.
13. Alijotas-Reig, J., et al., *Tumor necrosis factor-alpha and pregnancy: focus on biologics. An updated and comprehensive review*. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2017. **53**(1): p. 40-53.
14. Scholz, C., et al., *Distribution and maturity of dendritic cells in diseases of insufficient placentation*. *American Journal of Reproductive Immunology*, 2008. **60**(3): p. 238-245.
15. Rasmussen, L.G., J.A. Lykke, and A.C. Staff, *Angiogenic biomarkers in pregnancy: defining maternal and fetal health*. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2015. **94**(8): p. 820-832.
16. Vatten, L.J., et al., *Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring*. *Obstetrics & Gynecology*, 2003. **101**(3): p. 529-533.
17. Schlembach, D. and U. Lang, *Präeklampsie und schwangerschaftsinduzierte Hypertonie—intrauterin determinierte Erkrankungen?* *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau*, 2008. **48**(4): p. 225-230.
18. Kamrani, A., et al., *The role of epigenetic changes in preeclampsia*. *Biofactors*, 2019. **45**(5): p. 712-724.
19. Ruebner, M., et al., *Regulation of the human endogenous retroviral Syncytin-1 and cell-cell fusion by the nuclear hormone receptors PPAR γ /RXR α in placentogenesis*. *J Cell Biochem*, 2012. **113**(7): p. 2383-96.
20. Dreijerink, K.M., et al., *The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) tumor suppressor regulates peroxisome proliferator-activated receptor γ -dependent adipocyte differentiation*. *Molecular and cellular biology*, 2009. **29**(18): p. 5060-5069.
21. Cho, Y.-W., et al., *Histone methylation regulator PTIP is required for PPAR γ and C/EBP α expression and adipogenesis*. *Cell metabolism*, 2009. **10**(1): p. 27-39.
22. Pozharny, Y., et al., *Epigenetics in women's health care*. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*, 2010. **77**(2): p. 225-235.
23. Millis, R.M., *Epigenetics and hypertension*. *Current hypertension reports*, 2011. **13**(1): p. 21-28.
24. Nelissen, E.C., et al., *Epigenetics and the placenta*. *Human reproduction update*, 2011. **17**(3): p. 397-417.
25. Deshpande, S.S. and N.H. Balasnor, *Placental Defects: An Epigenetic Perspective*. *Reprod Sci*, 2018. **25**(8): p. 1143-1160.
26. Millis, R.M., *Epigenetics and hypertension*. *Curr Hypertens Rep*, 2011. **13**(1): p. 21-8.

27. Apicella, C., et al., *The Role of Epigenetics in Placental Development and the Etiology of Preeclampsia*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(11).
28. Park, U.H., et al., *Piperine inhibits adipocyte differentiation via dynamic regulation of histone modifications*. Phytother Res, 2019. **33**(9): p. 2429-2439.
29. Eddy, A.C., H. Chapman, and E.M. George, *Acute Hypoxia and Chronic Ischemia Induce Differential Total Changes in Placental Epigenetic Modifications*. Reprod Sci, 2019. **26**(6): p. 766-773.
30. Grauffel, C., R.H. Stote, and A. Dejaegere, *Molecular dynamics for computational proteomics of methylated histone H3*. Biochim Biophys Acta, 2015. **1850**(5): p. 1026-1040.
31. Piletic, K. and T. Kunej, *MicroRNA epigenetic signatures in human disease*. Arch Toxicol, 2016. **90**(10): p. 2405-19.
32. Kamrani, A., et al., *The role of epigenetic changes in preeclampsia*. Biofactors, 2019. **45**(5): p. 712-724.
33. Matsumura, Y., et al., *H3K4/H3K9me3 Bivalent Chromatin Domains Targeted by Lineage-Specific DNA Methylation Pauses Adipocyte Differentiation*. Mol Cell, 2015. **60**(4): p. 584-96.
34. Nelissen, E.C., et al., *Epigenetics and the placenta*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(3): p. 397-417.
35. Patsouras, M.D. and P.G. Vlachoyiannopoulos, *Evidence of epigenetic alterations in thrombosis and coagulation: A systematic review*. J Autoimmun, 2019. **104**: p. 102347.
36. Pozharny, Y., et al., *Epigenetics in women's health care*. Mt Sinai J Med, 2010. **77**(2): p. 225-35.
37. Lund, P.J., S.M. Lehman, and B.A. Garcia, *Quantitative analysis of global protein lysine methylation by mass spectrometry*. Methods Enzymol, 2019. **626**: p. 475-498.
38. Hattori, N., et al., *Epigenetic regulation of Nanog gene in embryonic stem and trophoblast stem cells*. Genes Cells, 2007. **12**(3): p. 387-96.
39. Park, Y., et al., *CD133+/C-kit+Lin(-) endothelial progenitor cells in fetal circulation demonstrate impaired differentiation potency in severe preeclampsia*. Pregnancy Hypertens, 2019. **15**: p. 146-153.
40. Blitek, A. and M. Szymanska, *Expression and role of peroxisome proliferator-activated receptors in the porcine early placenta trophoblast*. Domest Anim Endocrinol, 2019. **67**: p. 42-53.
41. Waite, L.L., R.E. Louie, and R.N. Taylor, *Circulating activators of peroxisome proliferator-activated receptors are reduced in preeclamptic pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(2): p. 620-6.
42. Dreijerink, K.M., et al., *The multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) tumor suppressor regulates peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent adipocyte differentiation*. Mol Cell Biol, 2009. **29**(18): p. 5060-9.
43. He, P., et al., *Reduced expression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in preeclamptic placentas is associated with decreased PPARgamma but increased PPARalpha expression*. Endocrinology, 2014. **155**(1): p. 299-309.
44. Mashayekhi, S., et al., *Overexpression of tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) by ciglitazone sensitizes doxorubicin-resistance leukemia cancer cells to treatment*. J Cell Biochem, 2019. **120**(9): p. 15719-15729.
45. Cho, Y.W., et al., *Histone methylation regulator PTIP is required for PPARgamma and C/EBPalpha expression and adipogenesis*. Cell Metab, 2009. **10**(1): p. 27-39.
46. Holdsworth-Carson, S.J., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptors are altered in pathologies of the human placenta: gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction and preeclampsia*. Placenta, 2010. **31**(3): p. 222-9.
47. Plissonnier, M.L., et al., *Cell death and restoration of TRAIL-sensitivity by ciglitazone in resistant cervical cancer cells*. Oncotarget, 2017. **8**(64): p. 107744-107762.
48. Toth, B., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in normal human pregnancy and miscarriage*. Acta Histochem, 2009. **111**(4): p. 372-8.
49. Goyal, G., et al., *PPARgamma Contributes to Immunity Induced by Cancer Cell Vaccines That Secrete GM-CSF*. Cancer Immunol Res, 2018. **6**(6): p. 723-732.
50. Hutter, S., et al., *The Role of PPARs in Placental Immunology: A Systematic Review of the Literature*. PPAR Res, 2013. **2013**: p. 970276.
51. Tache, V., et al., *Hypoxia and trophoblast differentiation: a key role for PPARgamma*. Stem Cells Dev, 2013. **22**(21): p. 2815-24.
52. Wu, Y. and S.W. Guo, *Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma and retinoid X receptor agonists synergistically suppress proliferation of immortalized endometrial stromal cells*. Fertil Steril, 2009. **91**(5 Suppl): p. 2142-7.
53. Fang, S., et al., *Role of the peroxisome proliferator activated receptors in hypertension*. Circulation Research, 2021. **128**(7): p. 1021-1039.
54. Lemberger, T., B. Desvergne, and W. Wahli, *Peroxisome proliferator-activated receptors: a nuclear receptor signaling pathway in lipid physiology*. Annual review of cell and developmental biology, 1996. **12**(1): p. 335-363.

55. Tache, V., et al., *Hypoxia and trophoblast differentiation: a key role for PPAR γ* . Stem cells and development, 2013. **22**(21): p. 2815-2824.
56. McCarthy, F.P., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ as a potential therapeutic target in the treatment of preeclampsia*. Hypertension, 2011. **58**(2): p. 280-286.
57. Schaiff, W.T., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ modulates differentiation of human trophoblast in a ligand-specific manner*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(10): p. 3874-3881.
58. Levytska, K., S. Drewlo, and D. Baczyk, *PPAR- γ regulates trophoblast differentiation in the BeWo cell model*. PPAR research, 2014. **2014**.
59. Barak, Y., et al., *PPAR γ is required for placental, cardiac, and adipose tissue development*. Molecular cell, 1999. **4**(4): p. 585-595.
60. Fournier, T., et al., *Involvement of PPAR γ in human trophoblast invasion*. Placenta, 2007. **28**: p. S76-S81.
61. Fournier, T., et al., *The Role of PPAR- γ /RXR- α Heterodimers in the Regulation of Human Trophoblast Invasion*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2002. **973**(1): p. 26-30.
62. Nadra, K., et al., *PPAR γ in placental angiogenesis*. Endocrinology, 2010. **151**(10): p. 4969-4981.
63. Saito, S. and M. Sakai, *Th1/Th2 balance in preeclampsia*. Journal of reproductive immunology, 2003. **59**(2): p. 161-173.
64. Perez-Sepulveda, A., et al., *Innate immune system and preeclampsia*. Frontiers in immunology, 2014. **5**: p. 244.
65. Schiessl, B., *Inflammatory response in preeclampsia*. Molecular aspects of medicine, 2007. **28**(2): p. 210-219.
66. Steinborn, A., et al., *Preeclampsia, a pregnancy-specific disease, is associated with fetal monocyte activation*. Clinical Immunology, 2001. **100**(3): p. 305-313.
67. Ghiringhelli, F., et al., *CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells inhibit natural killer cell functions in a transforming growth factor- β -dependent manner*. The Journal of experimental medicine, 2005. **202**(8): p. 1075-1085.
68. Baecher-Allan, C., E. Wolf, and D.A. Hafler, *Functional analysis of highly defined, FACS-isolated populations of human regulatory CD4⁺ CD25⁺ T cells*. Clinical immunology, 2005. **115**(1): p. 10-18.
69. Freier, C.P., et al., *FoxP3⁺ Cells Recruited by CCL22 into Breast Cancer Correlates with Less Tumor Nodal Infiltration*. Anticancer Research, 2016. **36**: p. 3139-3146.
70. Freier, C.P., et al., *Expression of CCL22 and Infiltration by Regulatory T Cells are Increased in the Decidua of Human Miscarriage Placentas*. Am J Reprod Immunol, 2015. **74**(3): p. 216-27.
71. Iellem, A., et al., *Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾ regulatory T cells*. J Exp Med, 2001. **194**(6): p. 847-53.
72. Mailloux, A.W., A.M. Clark, and M.R. Young, *NK depletion results in increased CCL22 secretion and Treg levels in Lewis lung carcinoma via the accumulation of CCL22-secreting CD11b⁺CD11c⁺ cells*. Int J Cancer, 2010. **127**(11): p. 2598-611.
73. Muthuswamy, R., et al., *Ability of mature dendritic cells to interact with regulatory T cells is imprinted during maturation*. Cancer Res, 2008. **68**(14): p. 5972-8.
74. Wiedemann, G.M., et al., *Peritumoural CCL1 and CCL22 expressing cells in hepatocellular carcinomas shape the tumour immune infiltrate*. Pathology, 2019. **51**(6): p. 586-592.
75. Zhang, N.N., et al., *Accumulation Mechanisms of CD4⁽⁺⁾CD25⁽⁺⁾FOXP3⁽⁺⁾ Regulatory T Cells in EBV-associated Gastric Carcinoma*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 18057.
76. Jafarzadeh, A., et al., *Higher circulating levels of chemokine CCL22 in patients with breast cancer: evaluation of the influences of tumor stage and chemokine gene polymorphism*. Tumor Biology, 2014. **36**(2): p. 1163-1171.
77. Menetrier-Caux, C., M. Gobert, and C. Caux, *Differences in tumor regulatory T-cell localization and activation status impact patient outcome*. Cancer Res, 2009. **69**(20): p. 7895-8.
78. Nishikawa, H. and S. Sakaguchi, *Regulatory T cells in tumor immunity*. Int J Cancer, 2010. **127**(4): p. 759-67.
79. Paeschke, S., et al., *Pre-eclampsia is not associated with changes in the levels of regulatory T cells in peripheral blood*. American journal of reproductive immunology, 2005. **54**(6): p. 384-389.
80. Jung, Y.J., et al., *Abnormal lymphatic vessel development is associated with decreased decidual regulatory T cells in severe preeclampsia*. American Journal of Reproductive Immunology, 2018. **80**(1): p. e12970.
81. Bojic-Trbojevic, Z., et al., *Human trophoblast requires galectin-3 for cell migration and invasion*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 2136.
82. Fischer, I., et al., *Stimulation of syncytium formation in vitro in human trophoblast cells by galectin-1*. Placenta, 2010. **31**(9): p. 825-32.

83. Hutter, S., et al., *Galectin 2 (gal-2) expression is downregulated on protein and mRNA level in placentas of preeclamptic (PE) patients*. *Placenta*, 2015. **36**(4): p. 438-45.
84. Jeschke, U., et al., *Expression and function of galectins in the endometrium and at the human fetomaternal interface*. *Placenta*, 2013. **34**(10): p. 863-72.
85. Loser, K., et al., *Galectin-2 suppresses contact allergy by inducing apoptosis in activated CD8+ T cells*. *J Immunol*, 2009. **182**(9): p. 5419-29.
86. Nio-Kobayashi, J., H. Takahashi-Iwanaga, and T. Iwanaga, *Immunohistochemical localization of six galectin subtypes in the mouse digestive tract*. *J Histochem Cytochem*, 2009. **57**(1): p. 41-50.
87. Hutter, S., et al., *Placental Expression Patterns of Galectin-1, Galectin-2, Galectin-3 and Galectin-13 in Cases of Intrauterine Growth Restriction (IUGR)*. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(4): p. 523.
88. Hutter, S., et al., *Gal-1 silenced trophoblast tumor cells (BeWo) show decreased syncytium formation and different miRNA production compared to non-target silenced BeWo cells*. *Cell Adh Migr*, 2016. **10**(1-2): p. 28-38.
89. Tang, M., et al., *Impact of Galectin-1 on Trophoblast Stem Cell Differentiation and Invasion in In Vitro Implantation Model*. *Reprod Sci*, 2018. **25**(5): p. 700-711.
90. Unverdorben, L., et al., *Prototype and Chimera-Type Galectins in Placentas with Spontaneous and Recurrent Miscarriages*. *Int J Mol Sci*, 2016. **17**(5).
91. Hokama, A., E. Mizoguchi, and A. Mizoguchi, *Roles of galectins in inflammatory bowel disease*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(33): p. 5133-7.
92. Paclik, D., et al., *Galectin-2 induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes and ameliorates acute and chronic experimental colitis in mice*. *J Mol Med (Berl)*, 2008. **86**(12): p. 1395-406.
93. Meister, S., et al., *Epigenetic modification via H3K4me3 and H3K9ac in human placenta is reduced in preeclampsia*. *Journal of reproductive immunology*, 2021. **145**: p. 103287.
94. Williams, P.J. and F.B. Pipkin, *The genetics of pre-eclampsia and other hypertensive disorders of pregnancy*. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2011. **25**(4): p. 405-417.
95. Gray, K.J., R. Saxena, and S.A. Karumanchi, *Genetic predisposition to preeclampsia is conferred by fetal DNA variants near FLT1, a gene involved in the regulation of angiogenesis*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2018. **218**(2): p. 211-218.
96. Shu, X.-Z., et al., *Histone acetyltransferase p300 promotes MRTF-A-mediated transactivation of VE-cadherin gene in human umbilical vein endothelial cells*. *Gene*, 2015. **563**(1): p. 17-23.
97. Meister, S., et al., *Sex-specific epigenetic gene activation profiles are differentially modulated in human placentas affected by intrauterine growth restriction*. *Journal of Reproductive Immunology*, 2020. **139**: p. 103124.
98. Shankar, K., et al., *Transcriptomic and epigenomic landscapes during cell fusion in BeWo trophoblast cells*. *Placenta*, 2015. **36**(12): p. 1342-1351.
99. Knabl, J., et al., *GDM alters expression of placental estrogen receptor α in a cell type and gender-specific manner*. *Reproductive sciences*, 2015. **22**(12): p. 1488-1495.
100. Baines, K. and S. Renaud, *Transcription factors that regulate trophoblast development and function*. *Progress in molecular biology and translational science*, 2017. **145**: p. 39-88.
101. Huppertz, B. and E. Schleußner, *Die Plazenta*. 2018: Springer.
102. Meister, S., et al., *Regulation of epigenetic modifications in the placenta during preeclampsia: PPAR γ influences H3K4me3 and H3K9ac in extravillous trophoblast cells*. *International journal of molecular sciences*, 2021. **22**(22): p. 12469.
103. Evans, R.M., G.D. Barish, and Y.-X. Wang, *PPARs and the complex journey to obesity*. *Nature medicine*, 2004. **10**(4): p. 355-361.
104. He, P., et al., *Reduced expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in preeclamptic placentas is associated with decreased PPAR γ but increased PPAR α expression*. *Endocrinology*, 2014. **155**(1): p. 299-309.
105. Ruebner, M., et al., *Regulation of the human endogenous retroviral Syncytin-1 and cell-cell fusion by the nuclear hormone receptors PPAR γ /RXR α in placentogenesis*. *Journal of cellular biochemistry*, 2012. **113**(7): p. 2383-2396.
106. Blitek, A. and M. Szymanska, *Expression and role of peroxisome proliferator-activated receptors in the porcine early placenta trophoblast*. *Domestic animal endocrinology*, 2019. **67**: p. 42-53.
107. Fournier, T., et al., *PPAR γ and human trophoblast differentiation*. *Journal of reproductive immunology*, 2011. **90**(1): p. 41-49.
108. Holdsworth-Carson, S., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptors are altered in pathologies of the human placenta: gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction and preeclampsia*. *Placenta*, 2010. **31**(3): p. 222-229.

109. Lane, S.L., et al., *Pharmacological activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) protects against hypoxia-associated fetal growth restriction*. The FASEB Journal, 2019. **33**(8): p. 8999-9007.
110. Hahn, L., et al., *Gal-2 Increases H3K4me3 and H3K9ac in Trophoblasts and Preeclampsia*. Biomolecules, 2022. **12**(5): p. 707.
111. Bojić-Trbojević, Ž., et al., *Human trophoblast requires galectin-3 for cell migration and invasion*. Scientific reports, 2019. **9**(1): p. 1-15.
112. Fischer, I., et al., *Stimulation of syncytium formation in vitro in human trophoblast cells by galectin-1*. Placenta, 2010. **31**(9): p. 825-832.
113. Hutter, S., et al., *Placental expression patterns of galectin-1, galectin-2, galectin-3 and galectin-13 in cases of intrauterine growth restriction (IUGR)*. International journal of molecular sciences, 2016. **17**(4): p. 523.
114. Pattillo, R.A., et al., *Human hormone production in vitro*. Science, 1968. **159**(3822): p. 1467-9.
115. Hutter, S., et al., *Galectin 2 (gal-2) expression is downregulated on protein and mRNA level in placentas of preeclamptic (PE) patients*. Placenta, 2015. **36**(4): p. 438-445.
116. Loser, K., et al., *Galectin-2 suppresses contact allergy by inducing apoptosis in activated CD8+ T cells*. The Journal of Immunology, 2009. **182**(9): p. 5419-5429.
117. Charkiewicz, K., et al., *Syndecan 4, galectin 2, and death receptor 3 (DR3) as novel proteins in pathophysiology of preeclampsia*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019: p. 1-6.
118. Li, J., et al., *Critical role of histone acetylation by p300 in human placental 11 β -HSD2 expression*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(7): p. E1189-E1197.
119. Meister, S., et al., *Regulatory T cell apoptosis during preeclampsia may be prevented by Gal-2*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(3): p. 1880.
120. YoshInAgA, K., *Two concepts on the immunological aspect of blastocyst implantation*. Journal of Reproduction and Development, 2012. **58**(2): p. 196-203.
121. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. **180**(2): p. 499-506.
122. Ushida, T., et al., *Persistence of risk factors associated with maternal cardiovascular disease following aberrant inflammation in rat pregnancy*. Biology of reproduction, 2017. **97**(1): p. 143-152.
123. Heim, K.R., et al., *Excess glucose induce trophoblast inflammation and limit cell migration through HMGB 1 activation of Toll-Like receptor 4*. American Journal of Reproductive Immunology, 2018. **80**(5): p. e13044.
124. Ma, Y., et al., *Immune imbalance is associated with the development of preeclampsia*. Medicine, 2019. **98**(14).
125. Weel, I.C., et al., *Increased expression of NLRP3 inflammasome in placentas from pregnant women with severe preeclampsia*. Journal of reproductive immunology, 2017. **123**: p. 40-47.
126. Hosseini, A., et al., *Regulatory T and T helper 17 cells: Their roles in preeclampsia*. Journal of cellular physiology, 2018. **233**(9): p. 6561-6573.
127. Nishikawa, H. and S. Sakaguchi, *Regulatory T cells in tumor immunity*. International journal of cancer, 2010. **127**(4): p. 759-767.
128. Iellem, A., et al., *Unique chemotactic response profile and specific expression of chemokine receptors CCR4 and CCR8 by CD4+ CD25+ regulatory T cells*. The Journal of experimental medicine, 2001. **194**(6): p. 847-854.
129. Hashimoto, S., et al., *Macrophage-derived chemokine (MDC)/CCL22 produced by monocyte derived dendritic cells reflects the disease activity in patients with atopic dermatitis*. Journal of dermatological science, 2006. **44**(2): p. 93-99.
130. Layseca-Espinosa, E., et al., *CCL22-producing CD8 α - myeloid dendritic cells mediate regulatory T cell recruitment in response to G-CSF treatment*. The Journal of Immunology, 2013. **191**(5): p. 2266-2272.
131. Paclik, D., et al., *Galectin-2 induces apoptosis of lamina propria T lymphocytes and ameliorates acute and chronic experimental colitis in mice*. Journal of molecular medicine, 2008. **86**(12): p. 1395-1406.

7. Originalarbeiten der Habilitationsleistung

Der Habilitationsleistung liegen folgende Originalarbeiten zugrunde:

Regulatory T-cells undergo apoptosis during preeclampsia prevented by Gal-2

Meister, S., Hahn, L., Beyer, S., Mannewitz, M., Perleberg, C., Schnell, K., Anz, D., Corradini, S., Schmoeckel, E., Zati zehni, A., Buschmann, C., Keilmann, L., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

International Journal of Molecular Sciences, 2022 Feb;

(IF: 5,923)

Gal-2 Increases H3K4me3 and H3K9ac in Trophoblasts and Preeclampsia

Hahn, L.,* Meister, S.*, Mannewitz, M., Beyer, S., Corradini, S., Hasbargen, U., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T., Burges, A.; *equally contributed

Biomolecules, (2022)

(IF: 4,569)

Regulation of Epigenetic Modifications in the Placenta During Preeclampsia: PPAR γ Influences H3K4me3 and H3K9ac in Extravillous Trophoblast Cells

Meister, S., Hahn, L., Beyer, S., Paul, C., Mitter, S., Kuhn, C., von Schönfeldt, V., Corradini, S., Sudan, K., Schulz, C., Kolben, T.M., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

International Journal of Molecular Sciences, 2021 Nov; 22(22): 12469

(IF: 5,923)

Epigenetic modification via H3K4me and H3K9ac in human placenta is reduced in preeclampsia

Meister, S., Hahn, L., Beyer, S., Kuhn, C., Jegen, M., von Schönfeldt, V., Corradini, S., Schulz, C., Kolben, T.M., Hester, A., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

Journal of Reproductive Immunology, 2021 Feb; 145: 103287

(IF: 4,054)

8. Vollständiges Schriftenverzeichnis

8.1. Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin

Risk of postpartum depressive symptoms is influenced by psychological burden related to the COVID-19 pandemic and dependent from individual stress coping

Meister S., Dreyer EM., Hahn L., Thomann M., Keilmann L., Beyer S., Mayer C., Prins G., Hasbargen U., Mahner S., Jeschke U., Kolben T., Burges A.

Archives of Gynecology and Obstetrics (2022)

(IF: 2,344)

Isolation of Decidual Macrophages and Hofbauer Cells from Term Placenta—Comparison of the Expression of CD163 and CD80

Lasch, M., Sudan, K., Paul, C., Schulz, Ch., Kolben, T., Van Dorp, J.Eren, S., Beyer, S., Siniscalchi, L., Mahner, S., Jeshcke U., Meister S.

International Journal of Molecular Sciences (2022)

(IF: 6,208)

Regulatory T-cells undergo apoptosis during preeclampsia prevented by Gal-2

Meister, S., Hahn, L., Beyer, S., Mannewitz, M., Perleberg, C., Schnell, K., Anz, D., Corradini, S., Schmoeckel, E., Zati zehni, A., Buschmann, C., Keilmann, L., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

International Journal of Molecular Sciences, 2022 Feb;

(IF: 5,923)

Gal-2 Increases H3K4me3 and H3K9ac in Trophoblasts and Preeclampsia

Hahn, L.,* Meister, S.*, Mannewitz, M.,Beyer, S., Corradini, S., Hasbargen, U., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T., Burges, A.; *equally contributed

Biomolecules, (2022)

(IF: 4,569)

Epigenetic changes occur in placentas of spontaneous and recurrent miscarriages

Meister, S., Kellner, I., Beyer, S., Corradini, S., Schulz, C., Rogenhofer, N., Keilmann, L., Kolben, T.M., Mahner, S., Kessler, M., Jeschke, U., Kolben, T.

Journal of Reproductive Immunology, 2021 Dec; 149: 103466.

(IF: 4,054)

Regulation of Epigenetic Modifications in the Placenta During Preeclampsia: PPAR γ Influences H3K4me3 and H3K9ac in Extravillous Trophoblast Cells

Meister, S., Hahn, L., Beyer, S., Paul, C., Mitter, S., Kuhn, C., von Schönfeldt, V., Corradini, S., Sudan, K., Schulz, C., Kolben, T.M., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

International Journal of Molecular Sciences, 2021 Nov; 22(22): 12469

(IF: 5,923)

Epigenetic modification via H3K4me and H3K9ac in human placenta is reduced in preeclampsia

Meister, S., Hahn, L., Beyer, S., Kuhn, C., Jegen, M., von Schönfeldt, V., Corradini, S., Schulz, C., Kolben, T.M., Hester, A., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

Journal of Reproductive Immunology, 2021 Feb; 145: 103287

(IF: 4,054)

Sex-specific epigenetic gene activation profiles are differentially modulated in human placentas affected by intrauterine growth restriction

Meister, S., Kolben, T., Beyer, S., Hutter, S., Hofmann, S., Kuhn, C., Messner, J., Mayr, D., Solano, M.E., Jegen, M., Obermeier, V., Mahner, S., Arck, P., Jeschke, U.

Journal of Reproductive Immunology, 2020 Jun; 139: 103124

(IF: 4,054)

8.2. Originalarbeiten als Koautorin

Trends among patients with endometriosis over a 7-year period and the impact of the COVID-19 pandemic: experience from an academic high-level endometriosis centre in Germany

Keilmann, L., Beyer, S., **Meister, S.**, Jegen, M., Buschmann, Ch., Schröder, L., Keckstein, S., Jeschke, U., Burges, A., Mahner, S., Trillsch, F., Kost, B., Kolben, T.

Archives of Gynecology and Obstetrics (2022)

(IF: 2.344)

Blood Group Antigens SLeX, SLeA, LeY as Prognostic Markers in Endometrial Cancer

Kolben, T., Müller, L., Meister, S., Keilmann, L., Buschmann, Ch., Trillsch, F., Burges, A., Czogalla, B., Mittler, S., Schmoeckel, E., Mahner S., Kessler M., Jeschke U., Corradini S., Beyer S.

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology (2022)

(IF 4.322)

Presence of regulatory T-cells in endometrial cancer predicts poorer overall survival and promotes progression of tumor cells

Kolben, T., Mannewitz, M., Perleberg, C., Schnell, K., Anz, D., Hahn, L., Meister, S., Schmoeckel, E., Burges, A., Czogalla, B., Hester, A., Mahner S., Kessler M., Jeschke U., Corradini S., Trillsch F., Beyer S.

Cellular Oncology (2022)

(IF 6.730)

High RIG-I and EFTUD2 expression predicts poor survival in endometrial cancer

Beyer, S., Müller, L., Mitter, S., Keilmann, L., Meister, S., Buschmann, Ch., Kraus, F., Topalov, NE., Czogalla, B., Trillsch, F., Bruges A., Mahner S., Schmoeckel E., Löb S., Corradini S., Kessler M., Jeschke U., Kolben T.

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology

(IF 4.322)

Overexpression of galectin-4 in placentas of women with gestational diabetes.

Schrader, S., Unverdorben, L., Hutter, S., Knabl, J., Schmoeckel, E., **Meister, S.**, Beyer, S., Vilsmaier, T., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben T., Buschmann Ch., Keilmann L.

Journal of Reproductive Immunology (2022)

(IF: 4,03)

Galectin-8 and -9 as prognostic factors for cervical cancer

Beyer, S., Wehrmann, M., **Meister, S.**, Kolben, T.M., Trillsch, F., Burges, A., Czogalla, B., Schmoeckel, E., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

Archives of Gynecology and Obstetrics; *equally contributed

(IF: 2,344)

Role of FoxP3-positive regulatory T-cells in regressive and progressive cervical dysplasia

Vattai, A., Kremer, N., **Meister, S.**, Beyer, S., Keilmann, L., Hester, A., Temelkov, M., Heidegger, H., Schmoeckel, E., Kessler, M., Mahner, S., Jeschke, U., Hertlein, L., Kolben, T.

International Journal of Cancer Research and Clinical Oncology

(IF: 4,553)

FAM111A is a novel molecular marker for oocyte aging

Yang, H., Kolben, T., Kessler, M., **Meister, S.**, Paul, C., van Dorp, J., Eren, S., Kuhn, C., Rahmeh, M., Herbst, C., Fink, S., Weimer, G., Mahner, S., Jeschke, U., von Schönfeldt, V.

Biomedicines

(IF: 6,081)

Yang, H., Kolben, T., Meister, S., Paul, C., van Dorp, J., Eren, S., Kuhn, C., Rahmeh, M., Mahner, S., Jeschke, U., von Schönfeldt, V.

Factors influencing the in vitro maturation (IVM) of human oocyte

Biomedicines; 2021 Dec 14; 9(12): 1904.

(IF: 6,081)

The role of E-Cadherin expression in primary site of breast cancer

Karsten, N.*, Kolben, T.*, Mahner, S., Beyer, S., Meister, S., Kuhn, C., Schmoeckel, E., Wuerstlein, R., Harbeck, N., Ditsch, N., Friese, K., Jeschke, U., Kolben, T.M.

Archives of Gynecology and Obstetrics; *equally contributed

(IF: 2,344)

The role of Resveratrol, Sirtuin1 and RXR α as prognostic markers in ovarian cancer

Chen, F., Kolben, T., Meister, T., Czogalla, B., Kolben, T.M., Hester, A., Burges, A., Trillsch, F., Schmoeckel, E., Mayr, D., Mayerhofer, A., Mahner, S., Jeschke, U., Beyer, S.

Archives of Gynecology and Obstetrics

(IF: 2,344)

The role of Interleukin-7 in early pregnancy loss

Vilsmaier, T., Amann, N., Löb, S., Schmoeckel, E., Zati zehni, A., **Meister, S.**, Beyer, S., Kolben, T.M., Batz, F., Mumm, J.-N., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.

American Journal of Reproductive Immunology, 2021 May: e13437

(IF: 3,886)

Late presentation at primary diagnosis of breast cancer: Patients' personality characteristics and attitudes

Kolben, T.*, Beyer, S.*, Ghasemi, S., Hermelink, K., **Meister, S.**, Degenhardt, T., Himsl, I., von Koch, F., Kolben, T.M., Wuerstlein, R., Mahner, S., Harbeck, N., Hester, A.

Breast Care; 2021 Aug; 16(4):343-349; *equally contributed

(IF: 2,860)

Expression of H3K4me3 and H3K9ac in breast cancer

Berger, L.*, Kolben, T.*, **Meister, S.**, Kolben, T.M., Schmoeckel, E., Mayr, D., Mahner, S., Jeschke, U., Ditsch, N., Beyer, S.

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2020 Aug; 146(8): 2017-2027.

*equally contributed

(IF: 4,553)

Sirtuin 1 expression and survival in endometrial and clear-cell uterine cancer

Beyer, S., Chen, F., **Meister, S.**, Czogalla, B., Kolben, T.M., Hester, A., Burges, A., Trillsch, F., Schmoeckel, E., Mayr, D., Mayerhofer, A., Mahner, S., Jeschke, U., Kolben, T.
Histochemistry and Cell Biology, 2020 Aug; 154(2): 189-195.

(IF: 4,304)

The decidual expression of Interleukin-7 is upregulated in early pregnancy loss

Vilsmaier T, Amann N, Löb S, Schmoeckel E, Kuhn C, Zati Zehni A, **Meister S**, Beyer S, Kolben TM, Becker J, Mumm JN, Mahner S, Jeschke U, Kolben T.
Am J Reprod Immunol. 2021 Sep;86(3):e13437.29.

(IF 3,886)

First evidence for a role of Siglec-8 in Breast Cancer

Trebo, A., Ditsch, N., Degenhardt, T., Kuhn, C., Rahmeh, M., Schmoeckel, E., Mayr, D., Czogalla, B., Kolben, T., **Meister, S.**, Mahner, S., Jeschke, U., Hester, A.
International Journal of Molecular Sciences, 2021 Feb; 22 (4): 2000

(IF: 5,923)

Sex Specific Expression of Interleukin 7, 8 and 15 in Placentas of Women with Gestational Diabetes

Keckstein S, Pritz S, Amann N, **Meister S**, Beyer S, Jegen M, Kuhn C, Hutter S, Knabl J, Mahner S, Kolben T, Jeschke U, Kolben TM.
Int J Mol Sci. 2020 Oct 28;21(21):

(IF 5,923)

RNase A Treatment Interferes with Leukocyte Recruitment, Neutrophil Extracellular Trap Formation, and Angiogenesis in Ischemic Muscle Tissue

Lasch M., Kumaraswami K., Kircher S., Nasiscionyte S., **Meister S.**, Ishikawa-Ankerhold H., Deindl E.
Front. Immunol. 2020 Nov 6;

(IF: 4,134)

Contribution of the Potassium Channels K V 1.3 and K Ca 3.1 to Smooth Muscle Cell Proliferation in Growing Collateral Arteries

Lasch M, Caballero Martinez A, Kumaraswami K, Ishikawa-Ankerhold H, **Meister S**, Deindl E.
Cells. 2020 Apr 8;9(4):913.

(IF: 6,600)

Extracellular RNA released due to shear stress controls natural bypass growth by mediating mechanotransduction in mice

Lasch, M., Kleinert, E. C., **Meister, S.**, Kumaraswami, K., Buchheim, J. I., Grantzow, T., Fleming, I., Randi A.M., Sperandio M, Preissner K.T. and Elisabeth Deindl

Blood, The Journal of the American Society of Hematology (2019). ;

(IF: 23,629)

9. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Kolben für die hervorragende wissenschaftliche und organisatorische Betreuung danken. Besonders ihre immerwährende Unterstützung und das mir entgegengebrachte Vertrauen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Herrn Prof. Kolben möchte ich im Besonderen dafür danken, dass er mich als Mentor sowohl fachlich, wissenschaftlich und persönlich stets unterstützt und motiviert hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt darüber hinaus Herrn Prof. Dr. rer. nat. Udo Jeschke für die Förderung meines experimentellen Verständnisses und für seine Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. med. Fabian Trillsch danke ich für seine klinische Betreuung und Förderung. Meinen Doktoranden möchte ich für ihr Engagement, die außerordentliche Arbeit und Unermüdlichkeit bei der Erfüllung meiner hohen Ansprüche danken.

Ich danke allen Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LMU Klinikums für die gute Zusammenarbeit, vor allem dem Hebammen- und Assistententeam für die Mithilfe bei der Gewebesammlung sowie Herrn Prof. Dr. med. Uwe Hasbargen und Frau Dr. med. Charlotte Deppe für deren Hilfestellung.

Frau PD Dr. med. Dr. med. univ. Stefanie Corradini möchte ich für die Mitbetreuung meiner Doktoranden danken.

Allen Kooperationspartnern danke ich für die hervorragende und vertrauensvolle Zusammenarbeit im Rahmen meiner Forschungsprojekte. Hervorheben möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. med. Christian Schulz und Frau Dr. rer. nat. Kritika Sudan.

Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Forschungslabors der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des LMU Klinikums für die gute Zusammenarbeit.

Meinen Freunden danke ich für ihr Verständnis und dafür, dass sie mich immer wieder motivierten und in jeder Lebenslage unterstützen. Vor allem meiner lieben Kollegin und besten Freundin Frau Dr. med. Susanne Beyer möchte ich für ihre fachliche, sowie menschliche Unterstützung danken.

Meiner Familie und meinem Ehemann, die mich besonders in diesem Projekt unterstützt haben, danke ich von Herzen.

Manuel, Dir danke ich für Deinen kompetenten fachlichen Rat als hervorragender Mediziner und Forscher, sowie für Deine stetige Hilfe im Labor, deinen Beistand und Toleranz. Ich danke Dir für Deine Zuversicht und Deine Unterstützung für die Fertigstellung dieser Arbeit.