

**Alexander Bell**

**Effekte eines selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulators (Asoprisnil) auf zyklische Veränderungen des Endometriums, insbesondere auf die Struktur der Blutgefäße**

D 82 (Diss. RWTH Aachen)

Shaker Verlag  
Aachen 2006

**Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek**

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Zugl.: Aachen, Techn. Hochsch., Diss., 2006

Copyright Shaker Verlag 2006

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN-10: 3-8322-5514-1

ISBN-13: 978-3-8322-5514-5

ISSN 1436-8803

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: [www.shaker.de](http://www.shaker.de) • E-Mail: [info@shaker.de](mailto:info@shaker.de)

## **Effekte eines selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulators (Asoprisnil) auf zyklische Veränderungen des Endometriums, insbesondere auf die Struktur der Blutgefäße**

Die Erforschung neuer pharmakologischer Behandlungsmethoden in der gynäkologischen Onkologie, der Fertilitätskontrolle sowie der Therapie von Endometriose und Myomen konzentriert sich auf die Entwicklung von Progesteron-Rezeptor-Modulatoren. Hierbei treten die selektiven Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM's), wie das in dieser Dissertation untersuchte Asoprisnil (J867), in den Vordergrund wissenschaftlichen Interesses. Dieser SPRM nimmt in dem agonistischen bzw. antagonistischen Wirkungsspektrum eine Mittelstellung ein, weshalb der heute etablierte Begriff des Mesoprogestins zutrifft. Die vorliegende Dissertation wurde im Rahmen einer durchgeführten klinischen Studie (Phase I) zur Untersuchung der Effekte von Asoprisnil auf das Endometrium und die ovarielle Aktivität angefertigt. Unsere Untersuchungen konzentrierten sich v.a. auf die histologische Aufarbeitung endometrialer Proben von mit Asoprisnil behandelten gesunden Probandinnen. Diese Promotionschrift fokussiert hieraus zum einen die Interaktion des Asoprisnils mit dem Progesteron- und Östrogenrezeptor sowie die Veränderung der Progesteronkonzentrationen im Blut, zum anderen die Beeinflussung angiogenetischer Wachstumsfaktoren (VEGF) und der Gefäßdichte mittels CD34 Detektion. Untersucht wurden Endometriumpuben von 33 gesunden Frauen, welche per Randomisierung einer der Behandlungsgruppen -5mg, 10mg oder 25mg Asoprisnil täglich- zugeordnet und über drei Zyklen behandelt wurden. Die erste Biopsieentnahme wurde vor Medikation, die beiden anderen im ersten und dritten Behandlungszyklus durchgeführt. Die Untersuchung von Veränderungen in der endometrialen Expression von Steroidrezeptoren ist von entscheidender Bedeutung, um mögliche Rückschlüsse auf Konsequenzen der Therapie am Endometrium ziehen zu können. Ergebnisse präklinischer Forschung berichteten bereits von einer induzierten Amenorrhoe, einer endometrialen Atrophie mit Verschmälerung des Gewebes durch Kompaktwerden des Stromas sowie einem Abfall der Progesteronblutwerte. Wir fanden in Hinblick auf die Progesteronrezeptordichte eine kompartimentspezifische Reaktion. Die beobachtete „Downregulation“ des Progesteronrezeptors im Oberflächenkompartiment könnte seine Ursache in einem erhöhten Rezeptorverbrauch durch Ligandenbesetzung relativ zur Neusynthese haben. Auch eine erhöhte Progesteronexposition durch an verschiedene Proteine wie Utteroglobin, Orosomucoid, Transthyretin oder Albumin gebundenes Progesteron wäre als Ursache denkbar. Hieraus und in Addition der progesteron-agonistischen Eigenschaften des Asoprisnils resultiert eine Verschiebung des hormonellen Gleichgewichtes hin zum Progesteron in diesem Kompartiment. Die klinischen Untersuchungen auf Veränderungen der Exprimierung des Östrogenrezeptors mit dem Ergebnis einer deutlichen Zunahme der Rezeptorzahl in unserer Studie konnten im Vorfeld in tiereperimentellen Arbeiten untermauert werden (Classen-Linke et al.2000; Neulen et al. 1996). Die beobachtete Progesteronabnahme im Serum ist einerseits auf die partiell progesteron-antagonistischen Eigenschaften des Asoprisnils durch Induktion der PGF 2 $\alpha$ -Synthese, welche eine vorzeitig induzierte Luteolyse im Zyklus zur Folge hat, zurückzuführen. Allerdings ist eine luteolytische Wirkung des Asoprisnil am Menschen bis heute noch nicht belegt, wurde jedoch bei Meerschweinchen beobachtet (Chwalisz et al. 2003). Andererseits wäre eine Möglichkeit der induzierten Ovarialsuffizienz unter der SPRM-Therapie mit Inhibition der Ovulation zu diskutieren. Unterstützt wird diese These durch Studien am Meerschweinchen, wo eine dosisabhängige Inhibition der Ovulation gefunden wurde (DeManno et al. 2003). Ein weiterer besonders interessanter Aspekt ist die Beeinflussung der Angiogenese. Die Proliferation und Einsprossung von Gefäßen, die Spezialisierung zu Spiralarterien im Endometrium unterliegt einer subtilen hormonellen Steuerung. Im Rahmen einer Anwendung von Asoprisnil bei Endometriose und Myomen ist es unabdingbar, ein Hauptaugenmerk auf die Beeinflussung von Gefäßwachstum aufgrund von Auswirkungen auf Blutungsstärke, Blutungshäufigkeit und Tumorprogredienz zu legen. Der in dieser Dissertation verwendete gut etablierte Marker für Angiogenese war VEGF (*vascular endothelial growth factor*). Ein Hilfsmittel zur Gefäßdichtebestimmung war das *Cluster of differentiation* CD34, welches auf jeder enddifferenzierten Endothelzelle zu finden ist. Mit der allerdings subjektiven Methode der Gesichtsfeldbetrachtung unter dem Mikroskop und Festlegung unterschiedlicher Dichtegradienten durch Auszählung der angeschnittenen Gefäße, konnten wir eine weiterverfolgungswürdige Tendenz herausarbeiten. Sowohl die Endometriose, als auch die Myomerkkrankung zählen zu den häufigsten Erkrankungen in der Gynäkologie. Die Abhängigkeit des Schweregrades von den äußeren hormonellen Gegebenheiten ist beiden Erkrankungen gemeinsam. Abgang von ektopem Endometrium führt bei der Endometriose zu enormen Beschwerden. Bei Myomen entsteht durch die vermehrt vorhandenen Steroidrezeptoren bei schon physiologischem Hormonniveau bereits Wachstumsprogredienz. Hoffnung für die Anwendung von Asoprisnil besteht zum einen in einem „resting“ Endometrium gegen Endometriosebeschwerden und zum anderen im funktionell antiöstrogenen Effekt und kompetitiven Bindungsverhalten an Steroidrezeptoren zur Unterdrückung des Myomwachstums. In höherer Dosierung könnte durch die Unterdrückung der Ovulation vielleicht sogar die Anwendung zu einer nebenwirkungsarmen Kontrazeption ermöglicht werden.