

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

**Untersuchungen zur Expression und Regulation von  
Schilddrüsenhormon Rezeptoren und Schilddrüsenhormon Metaboliten  
in der gesunden und gestörten Frühschwangerschaft**



Kumulative Habilitationsschrift  
zum Erwerb der Venia Legendi für das Fach  
Frauenheilkunde und Geburtshilfe

vorgelegt von

**Dr. med. Aurelia Sabeth Vattai**

2021

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>VORARBEITEN .....</b>	<b>7</b>
<b>4.</b>	<b>ZIELSETZUNG.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>WISSENSCHAFTLICHE GRUNDLAGEN .....</b>	<b>9</b>
5.1	INZIDENZEN UND URSACHEN VON FRÜHABORTEN .....	9
5.2	DIE SCHILDDRÜSE – FUNKTION UND REGULATION .....	9
5.3	ROLLE DER SCHILDDRÜSE IN DER SCHWANGERSCHAFT .....	10
5.4	G-PROTEIN GEKOPPELTE REZEPTOREN .....	11
5.5	INTERAKTION DER SCHILDDRÜSEN METABOLITE MIT DEM G-PROTEIN GEKOPPELTEN REZEPTOR TAAR1 .....	12
5.6	DIE ENZYME ORNITHIN-DECARBOXYLASE (ODC) UND L-DOPA DECARBOXYLASE (DDC) .....	13
5.7	DER ARRESTIN2/AKT/GSK3 SIGNALWEG .....	14
5.8	KORRELATION VON THYRONAMINEN UND KATECHOLAMINEN .....	14
<b>6.</b>	<b>ERGEBNISSE DER KUMULATIVEN HABILITATION.....</b>	<b>16</b>
6.1	DETEKTION EINER VERMINDERTEN EXPRESSION DES THYROID HORMON REZEPTORS IN VILLÖSEN TOPHOBLASTEN UND IN DER DEZIDUA VON ABORTPLAZENTEN .....	16
6.2	REGULATION DER EXPRESSION DES THYROID HORMON REZEPTORS IM ERSTEN TRIMENON DURCH DAS PROGESTERONREZEPTOR SYSTEM .....	17
6.3	TAAR1 INDUZIERT EINE VERÄNDERTE GSK3B PHOSPHORYLIERUNG IN REZ. ABORTEN DURCH DIE ODC.....	18
6.4	VERÄNDERTE DOPAMIN SYNTHESE UND DOPAMIN REZEPTOR EXPRESSION IN REZIDIVIERENDEN ABORTEN .....	20
<b>7.</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK .....</b>	<b>22</b>
<b>8.</b>	<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>24</b>
<b>9.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>25</b>
<b>10.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>26</b>
<b>11.</b>	<b>CURRICULUM VITAE .....</b>	<b>32</b>
<b>12.</b>	<b>PUBLIKATIONSLISTE .....</b>	<b>33</b>
<b>13.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>40</b>
<b>14.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>41</b>
<b>15.</b>	<b>ORIGINALARBEITEN DER KUMULATIVEN HABILITATIONSLEISTUNG.....</b>	<b>42</b>

## 1. Zusammenfassung

Etwa ein Viertel aller Frauen erleiden in ihrem Leben eine Fehlgeburt. Es wird zwischen spontanen und rezidivierenden Aborten unterschieden. Die Ursachen bei Spontanaborten sind oftmals Chromosomen-Aberrationen, bei den rezidivierenden Aborten bleiben die Ursachen weitestgehend ungeklärt. Eine strukturierte diagnostische Abklärung und ein individueller therapeutischer Ansatz sind daher besonders im Falle von rezidivierenden Aborten erforderlich.

Die Zielsetzung der vorliegenden Habilitationsschrift besteht in der Analyse der Schilddrüsenhormon Rezeptoren und der Abbauprodukte der Schilddrüsenhormone in der gesunden und gestörten Frühschwangerschaft. Spezieller Fokus lag hierbei auf der Rolle des Trace-Amine Associated Rezeptors (TAAR1), einem G-Protein gekoppelten Rezeptor, und der daran bindenden Schilddrüsenhormonderivate, sog. Thyronamine, im Abortgeschehen. Zusätzlich wurde die Stresshormon- bzw. Adrenalin synthese in der Schwangerschaft durch Untersuchung der L-Dopa-Decarboxylase (DDC) im Abortgeschehen analysiert. Der Abbau und die Synthese von Katecholaminen und Thyronaminen laufen über verwandte Enzyme ab. Das Hormon  $T_3$  wird durch die Ornithin Decarboxylase (ODC) zum Thyronamin  $T_1AM$  abgebaut und Katecholamine entstehen ebenfalls über eine Decarboxylierung durch die L-Dopa-Decarboxylase (DDC).

Der Nachweis der genannten Proteine im Plazentagewebe erfolgte mittels immunhistochemischer Färbeverfahren und die Identifikation der jeweiligen Zellen mit Hilfe von Doppelimmunfluoreszenz Färbungen. Zellkulturversuche wurden durchgeführt zur Bestimmung des Einflusses von Thyronaminen auf die Rezeptor Expressionen in Trophoblast Modellzellen. Die Analyse erfolgte auf Proteinebene mit Hilfe von Western Blots und auf mRNA Ebene mittels Real-Time RT-PCR.

Als Ergebnis konnten wir zeigen, dass die nukleäre Proteinexpression von  $THR\alpha_1$ ,  $THR\alpha_2$ ,  $THR\beta_1$  und  $THR\beta_2$  in villösen Trophoblasten von spontanen und rezidivierenden Aborten signifikant reduziert ist im Vergleich zu gesunden Schwangerschaften. TAAR1 ist in rezidivierenden Abortplazenten hochreguliert, was ein Indiz für eine vermehrte Decarboxylierung von Schilddrüsenhormonen im Abortgeschehen sein kann. Ein Mangel an Schilddrüsenhormonen führt zu einer erhöhten Expression von TAAR1. Dies deutet auf eine Metabolisierung der Schilddrüsenhormone hin. Die Klärung, ob Patientinnen mit rezidivierenden Aborten, einen Mangel des Schilddrüsenhormons  $T_3$  durch eine vermehrte Transformation von  $T_3$  zu  $T_1AM$  haben, ist Gegenstand aktueller Forschung. Die Bestimmung der Schilddrüsenhormon Derivate im Abortgeschehen könnte zukünftig eine Grundlage für eine detailliertere Diagnostik der Schilddrüsenhormone in der Schwangerschaft bieten.

Die L-Dopa Decarboxylase (DDC) ist verantwortlich für die Synthese von L-Dopa zu Dopamin. Letzteres bindet an den D2-Dopamin Rezeptor (D2R) und spielt eine wichtige Rolle in der plazentaren endokrinen Funktion und in der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft. Durch Bildung eines Heteromers, interagiert der D2R mit dem TAAR1 Rezeptor (Harmeier et al. 2015).

Es konnte eine signifikant verminderte Expression der DDC Expression in der Dezidua und in Trophoblasten von rezidivierenden Aborten sowie eine verminderte D2R Expression in Synzytiotrophoblasten und Zytotrophoblasten von Aborten identifiziert werden. Da die DDC in die Dopamin Synthese involviert ist, kann eine Reduktion der DDC und der D2R Expression im rezidivierenden Abort auf eine verminderte Signalkaskade der Katecholamine auf fetaler Seite hindeuten. Eine Abnahme der Amin Synthese kann vermutlich zu einer Reduktion der Epinephrin Synthese und folglich zu einer verminderten D2R Expression führen.

Patientinnen mit rezidivierenden Aborten haben vermutlich einen Mangel des Schilddrüsenhormons  $T_3$  durch eine vermehrte Transformation von  $T_3$  zu  $T_1AM$  induziert durch das Enzym ODC. Die Stimulation von TAAR1 induziert durch  $T_1AM$  kann ein Hinweis für eine vermehrte Decarboxylierung von Schilddrüsenhormonen sein.

## 2. Einleitung

*„Mit 32 Jahren trifft sie den Mann ihres Lebens. Mit 34 möchten sie gemeinsam ein Kind. Doch es klappt nicht. Anstatt dem größten Wunder der Welt erleben sie wiederholte Achterbahnfahrten zwischen großer Hoffnung und bitterer Enttäuschung.“ – Situation einer Patientin mit wiederholten Fehlgeburten*

Die Betreuung und Behandlung von Paaren mit Fehlgeburten, sogenannten Aborten, stellt eine besondere Herausforderung aufgrund der starken emotionalen Belastung der Patientinnen dar. Die hohe Inzidenz von Frühaborten, der Leidensdruck, das Wiederholungsrisiko und die Vielzahl an ungeklärten Abortfällen verdeutlichen den Forschungsbedarf auf diesem Gebiet. Die vorliegende Habilitationsarbeit liefert einen Beitrag zur Ursachenerforschung im Bereich der Frühaborte.

Ausgang für die vorliegenden Arbeiten sind Voruntersuchungen der Arbeitsgruppe von Vattai, Jeschke und Kollegen zur Untersuchung des nukleären Rezeptors Retinoid-X-Rezeptors  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) in Abortplazenten. Im Rahmen dieser Arbeiten konnte gezeigt werden, dass RXR $\alpha$  von Trophoblasten im Abort vermehrt exprimiert wird gegenüber gesunden Schwangerschaften. Es folgten Stimulationsversuche, in denen humane villöse Trophoblasten und Trophoblast-Modellzellen mit Retinsäuren und einem Prostaglandin-Derivat inkubiert wurden und dessen Einfluss auf die RXR $\alpha$  Expression in Trophoblast-Modellzellen untersucht wurde. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Substanzen zu einer Abnahme der RXR $\alpha$  Expression in Trophoblast- und Trophoblastmodellzellen führen. Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde anschließend die Regulation des heterodimeren Partners, dem Thyroidhormon Rezeptor (TR bzw. THR), im Abortgeschehen analysiert.

Schilddrüsenfunktionsstörungen werden mit einer erhöhten Abortinzidenz assoziiert (Peleg et al. 2002). Der Schilddrüse kommt in der Schwangerschaft eine besondere Bedeutung zu, da Funktionsstörungen nicht nur die Mutter, sondern auch den Feten betreffen können. Eine Schilddrüsenfunktionsstörung kann zu erheblichen Komplikationen wie Frühgeburtslichkeit, niedrigem Geburtsgewicht, neurologischen Entwicklungsstörungen des Kindes, Präeklampsie und mütterlicher Herzinsuffizienz führen (Ludwig 2019).

Die Regulation der Schilddrüsenhormone in der Schwangerschaft ist allgemein untersucht und Schilddrüsenhormone werden bei einer Schilddrüsenunterfunktion entsprechend in der Schwangerschaft substituiert. Die Expression der Thyroidhormon Rezeptoren und der Einfluss der Schilddrüsen Metabolite auf Schwangerschaft und Aborte ist bisher wenig untersucht worden und sie stellen eine Grundlage für die vorliegenden Arbeiten dar.

Die Abbauprodukte/Metabolite der Schilddrüsenhormone werden als Traceamine bezeichnet (sogenannte Thyronamine; endogene Amine). Trotz ihrer strukturellen Verwandtschaft mit Schilddrüsenhormonen, binden die Thyronamine nicht an den nukleären Schilddrüsenhormon-Rezeptor, sondern an den Trace amine associated receptor (TAAR1) (Scanlan et al. 2004). Dieser ist ein G-Protein gekoppelter Rezeptor, der in der Zellmembran lokalisiert ist und über GTP-bindende Proteine Signale in

das Zellinnere weiterleitet (Signaltransduktion). G-Protein gekoppelte Rezeptoren sind an einer Vielzahl von physiologischen Prozessen beteiligt und etwa 30% aller aktuell erhältlichen Arzneimittel wirken über diesen Rezeptortyp (Rassow 2016). 1994 wurden die Wissenschaftler Alfred G. Gilman und Martin Rodbell „für die Entdeckung der Zellkommunikation und im Speziellen der Entdeckung der G-Proteine“ mit dem Nobelpreis für Medizin prämiert. Gegenwärtig und in der frühen Vergangenheit entdeckte Rezeptoren, wie der TAAR1 Rezeptor, der erstmals 2001 beschrieben wurde (Borowsky et al. 2001), rücken zunehmend in den Fokus der Forschung.

Der Abbau der Schilddrüsenhormone zu Thyronaminen erfolgt über eine Dejodierung und Decarboxylierung durch das Enzym Ornithin Decarboxylase (ODC) (Hoefig et al. 2016). Es existiert eine Korrelation zwischen Thyronaminen und Katecholaminen, da beide Substanzgruppen durch eine Decarboxylierung entstehen und der Abbau der Substanzen über verwandte Enzyme erfolgt (ODC und L-Dopa Decarboxylase (DDC)). Aufgrund dieses Zusammenhangs ist es wahrscheinlich, dass Stress, was zu einer Aktivierung der Adrenalin synthese führt, ebenfalls einen Einfluss auf die Enzyme der Thyronaminsynthese haben kann.

### 3. Vorarbeiten

Aus den grundlegenden Ergebnissen der Forschungsgruppe um Professor Dr. Udo Jeschke und seiner Mitarbeiter, die sich über viele Jahre der placentaren Expression verschiedener Kern- und membranständiger Rezeptoren im Abort gewidmet haben, entstand der Forschungsschwerpunkt auf dem Gebiet der Regulation von Schilddrüsenhormonrezeptoren in der gesunden und gestörten Frühschwangerschaft. Aus den Ergebnissen der Expression des Thyroid Hormon Rezeptors in Aborten, ergaben sich neue Fragestellungen zur Rolle der Abbauprodukte der Schilddrüsenhormone in der Frühschwangerschaft.

Es existieren Vorarbeiten von unserer Arbeitsgruppe zur Untersuchung des nukleären Rezeptors Retinoid-X-Rezeptors  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) in Abortplazenten (Toth et al. 2008, Pestka et al. 2011). Der Retinoid-X-Rezeptor ist ein nukleärer Rezeptor, der einen heterodimeren Komplex mit anderen nukleären Rezeptoren bildet und hierüber die Transkription aktiviert (Kastner et al. 1995, Mangelsdorf et al. 1995). Dadurch ist RXR als Schlüsselrezeptor bei multiplen physiologischen Prozessen involviert (Pestka et al. 2013). Alle drei Isoformen von RXR haben einen Einfluss auf Zellproliferation, Zelldifferenzierung und die Organogenese (Szanto et al. 2004).

Die Thyroid Hormon Rezeptoren THR $\alpha$  und THR $\beta$  werden der Subfamilie I der nukleären Rezeptoren zugeteilt und sie bilden einen heterodimeren Komplex mit RXR. Nach Dejodierung von T<sub>4</sub> zu T<sub>3</sub>, bindet T<sub>3</sub> an THR. Nach Heterodimerisierung von THR mit RXR erfolgt die transkriptionelle Regulation und entsprechend die Aktivierung oder Inaktivierung der Zielgene (Brix et al. 2011).

Die Forschungsgruppe von Toth, Jeschke et al. konnte zeigen, dass die RXR $\alpha$  Expression in villösen- (VT) und extravillösen Trophoblasten (EVT) im Abort erhöht ist (Toth et al. 2008). Es folgten Stimulationsversuche durch meine Arbeitsgruppe, in denen der Einfluss von Retinsäuren und einem Prostaglandin-Derivat auf die RXR $\alpha$  Expression in humanen villösen Trophoblasten und Trophoblast-Modellzellen untersucht wurde (Pestka et al. 2011). Hierbei konnte beobachtet werden, dass die Liganden zu einer Abnahme der RXR $\alpha$  Expression in Trophoblast- und Trophoblastmodellzellen führen. Da Abortplazenten vermehrt RXR $\alpha$  exprimieren und mit einer vermehrten Anzahl an apoptotischen EVT assoziiert werden, dient die Liganden-abhängige Abnahme der RXR $\alpha$  Expression vermutlich als Schutz vor einem apoptotischen Zustand bzw. vor einem Abortprozess.

Basierend auf den Erkenntnissen zur Regulation von RXR $\alpha$  in der Frühschwangerschaft fokussierten sich die Folgeversuche auf die Regulation des heterodimeren Partners THR und den Metaboliten der Schilddrüsenhormone in Frühaborten und gesunden Schwangerschaften.

#### 4. Zielsetzung

Schilddrüsenfunktionsstörungen werden mit einer erhöhten Abortinzidenz assoziiert (Peleg et al. 2002), daher ist es essentiell eine Schilddrüsendysfunktion frühzeitig, idealerweise vor geplanter Konzeption, zu diagnostizieren und entsprechend zu therapieren. Die Rolle der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin ( $T_3$ ) und Thyroxin (Tetraiodthyronin,  $T_4$ ) ist in der Schwangerschaft detailliert untersucht.

Ein Fokus der vorliegenden Arbeit ist die Analyse von THR in spontanen sowie rezidivierenden Frühaborten. Grundlage dafür ist die Erkenntnis, dass eine Hypothyreose mit einer erhöhten Abortrate assoziiert ist. Zusätzlich ist THR ein heterodimerer Partner des nukleären Rezeptors RXR, dessen Rolle im Abortgeschehen wir in Vorarbeiten untersucht hatten.

Welchen Einfluss die Metabolite der Schilddrüsenhormone (Thyronamine) auf die Frühschwangerschaft haben, blieb bislang ungeklärt. Daher galt es als weitere Zielsetzung die Rolle der Schilddrüsenhormon Metabolite (Thyronamine) in der Frühschwangerschaft zu untersuchen und zu überprüfen, ob der Schilddrüsen Signalweg durch die Derivate beeinflusst werden kann.

Eine dieser Arbeit zugrunde liegende Hypothese ist, dass die Verarbeitung von Schilddrüsenhormonen durch das Enzym ODC eine wichtige Rolle im Abortprozess spielt. Daher nimmt die Analyse der ODC Regulation einen weiteren wichtigen Bestandteil ein.

Ein zusätzliches Forschungsziel dieser Arbeit ist die Analyse der Interaktion von Thyronaminen und Katecholaminen in der Frühschwangerschaft und damit einhergehend dem Einfluss von Stress auf die Schwangerschaft.

Mit Hilfe der Erkenntnis zur Regulation von Schilddrüsenhormon Derivaten im Abortgeschehen und der Interaktion von Thyronaminen mit Katecholaminen, sollen Behandlungsansätze bei Frühaborten individualisiert und optimiert werden.

## 5. Wissenschaftliche Grundlagen

### 5.1 Inzidenzen und Ursachen von Frühaborten

Fehlgeburten zählen zu den häufigsten Komplikationen der frühen Schwangerschaft (Rai et al. 2006). Fast jede dritte Frau erleidet in ihrem Leben einen Frühabort (Choi et al. 2014), welcher bis zur 12. Schwangerschaftswoche (SSW) eintritt (Rai et al. 2006). Von der 13. SSW bis zur 22. SSW handelt es sich um Spätaborte, die mit einer Inzidenz von 4% angegeben sind (Larsen et al. 2013). Aborte bedeuten eine tiefgreifende Herausforderung für die Lebensqualität der Frau und für die Partnerschaft (Carrington et al. 2005, Rai et al. 2006, Diejomaoh et al. 2015). Aborte werden primär unterschieden in Spontanaborte und rezidivierende Aborte bzw. habituelle Aborte. Letztere werden laut WHO definiert als drei aufeinanderfolgende Aborte vor der 24. SSW (WHO 1977) und kommen in einer Häufigkeit von 1-3% vor (Carrington et al. 2005, Rai et al. 2006, Diejomaoh et al. 2015).

Das Wiederholungsrisiko von Fehlgeburten ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Das Alter der Patientinnen und die Anzahl der vorangegangenen Aborte spielen hierbei eine erhebliche Rolle (AWMF 2019). Die Ätiologie von Aborten ist multifaktoriell und die häufigsten Ursachen sind embryonale und fetale Chromosomenanomalien. Weitere mögliche Ursachen sind anatomische Fehlbildungen, thrombophile Faktoren, immunologische Faktoren, mikrobiologische Ursachen, Umweltfaktoren, Ernährung und endokrine Störungen (Stephenson et al. 2010, Diejomaoh 2015). In der Hälfte der Fälle bleiben die Ursachen von rezidivierenden Aborten allerdings ungeklärt (Brezina et al. 2014, Diejomaoh 2015). Die Begleitung von Paaren mit Frühaborten stellt somit eine Herausforderung dar, da bei einem Großteil der Fälle keine Ursachen gefunden werden. Der hohe Anteil an ungeklärten Fällen unterstreicht den Forschungsbedarf auf diesem Gebiet. Die häufigsten Ursachen für rezidivierende Aborte sind strukturelle Chromosomenanomalien (Toth 2016). Immunologische Faktoren als Ursache für rezidivierende Aborte sind in den letzten Jahren stärker in den Mittelpunkt der Wissenschaft gerückt (Toth 2016). Inwieweit dies die Ursache und nicht die Folge von Aborten darstellt, ist weiterhin Gegenstand der Forschung (Toth 2016). In etwa 5-20% der Patientinnen sind von einer Bildung von Autoantikörpern gegen Schilddrüsengewebe betroffen (Perricone et al. 2012). Die Implantation und der embryonale Kontakt mit der mütterlichen plazentaren Seite stehen unter Kontrolle des lokalen endokrinen Milieus und endokrine Störungen wie Diabetes mellitus, Polyzystisches Ovar (PCOS), Hyperprolaktinämie, luteale Insuffizienz und Schilddrüsenfunktionsstörungen haben einen Einfluss auf die Abortinzidenz.

### 5.2 Die Schilddrüse – Funktion und Regulation

Die Schilddrüse produziert als endokrine Drüse die Hormone  $T_3$  und  $T_4$  und reguliert hierüber Wachstum und Metabolismus Prozesse reguliert (Amboss 2021). Zusätzlich wird Calcitonin von der Schilddrüse produziert, das den Calciumhaushalt beeinflusst (Amboss 2021). Die Produktion der Hormone wird über den Hypothalamus, der das Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) ausschüttet, und die Hypophyse, welche das Thyroid Stimulating Hormon (TSH) ausschüttet, gesteuert. Bei einem Mangel an  $T_3$

Schilddrüsenhormonen wird über die Hypothalamus-Hypophysen-Achse die Produktion der Schilddrüsenhormone aktiviert, bei einem Überangebot der Schilddrüsenhormone wird die Produktion über einen negativen Rückkopplungsmechanismus herunterreguliert. Hierbei spielt vor allem das freie  $T_4$  beim Feedback-Signal eine Rolle, während  $T_3$  keinen hemmenden Effekt auf die Sekretion von Thyreotropin hat (Hans-Christian Pape 2014). Die Schilddrüsenfunktion wird überwiegend durch TSH und dessen Rezeptor, den humanen Thyreotropin-Rezeptor (TSH-R), beeinflusst (Vassart et al. 1992). Der TSH-R hält den Differenzierungszustand der Zellen aufrecht. Über nukleäre Schilddrüsen Rezeptoren ( $TR\alpha$ ,  $TR\beta$ ) können Schilddrüsenhormone den Stoffwechsel von peripheren Zellen beeinflussen (Ziegelmüller et al. 2015). Hierdurch besitzen Schilddrüsenhormone die Fähigkeit, den körperlichen Grundumsatz zu erhöhen. Bei einer Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) ist eine erhöhte Menge an Schilddrüsenhormonen und ein erniedrigtes TSH vorzufinden. Bei einer Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) sind die Schilddrüsenhormone vermindert und der TSH-Wert erhöht.

### 5.3 Rolle der Schilddrüse in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft besteht ein gesteigerter Bedarf an Schilddrüsenhormonen durch die vermehrten Stoffwechselprozesse. Schilddrüsenfunktionsstörungen wie die Hypo- oder die Hyperthyreose werden mit Frühaborten assoziiert (Peleg et al. 2002). Da eine unbehandelte Hypothyreose in einer zweifachen Erhöhung von Aborten resultieren kann, ist die Aufrechterhaltung eines euthyreoten Zustandes essentiell in der Schwangerschaft (Barber et al. 2005). Eine gut eingestellte Hypothyreose ist kein Risikofaktor für eine erhöhte Abortneigung (Toth 2016). Laut aktuellen Leitlinien ist derzeit noch unklar, ob eine latente Hypothyreose (erhöhte TSH-Konzentration bei normwertigen Schilddrüsenhormon Konzentrationen) zu einem erhöhten Abortrisiko führen kann (AWMF 2019, Leitlinien 2019).

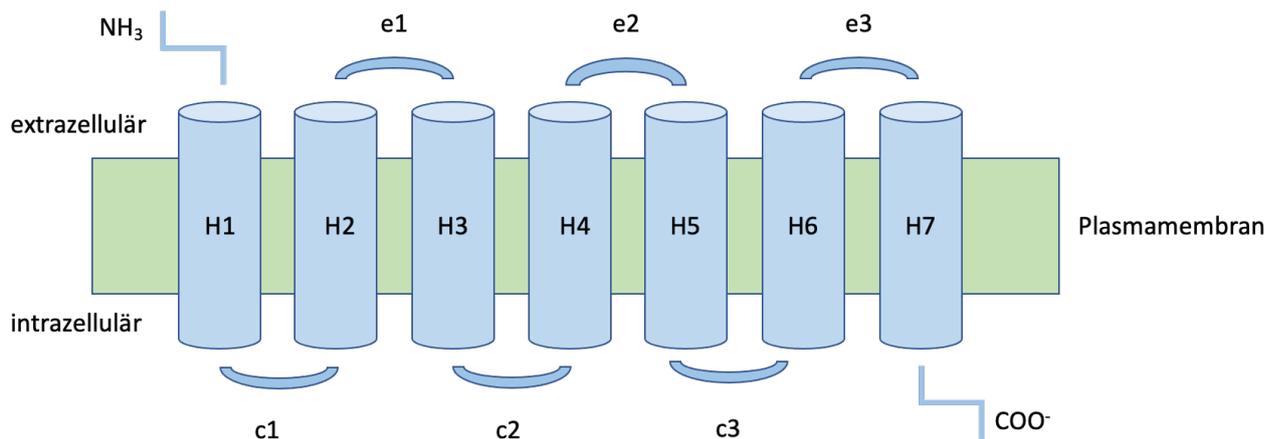
Die Hypothyreose zählt zu den häufigsten Erkrankungen im fertilen Alter, daher wird die laborchemische Kontrolle der Schilddrüse bereits präkonzeptionell empfohlen. Allerdings wird ein TSH-Screening bislang in Deutschland nach Mutterschaftsrichtlinien nicht gefordert, eine großzügige Indikationsstellung ist aber empfehlenswert (Keck 2019). Da TSH und hCG die gleiche alpha Untereinheit und eine ähnliche  $\beta$ -Kette besitzen, bindet hCG an den TSH-Rezeptor der Schilddrüse und führt zu einer Freisetzung der freien Schilddrüsenhormone (Ludwig 2019). Die stimulierende Wirkung von hCG auf den TSH-Rezeptor führt während der Schwangerschaft zu einer Hyperthyreose und reaktiv zu einer physiologischen Absenkung des TSH-Spiegels (Lüthgens 2019). Dementsprechend empfiehlt die American Thyroid Association einen TSH Wert im ersten Trimester von 0,1 - 2,5 mU/l, im zweiten Trimester 0,2 - 3,0 mU/l und im dritten Trimester 0,3 - 3,0 mU/l (Lüthgens 2019). Eine euthyreote Stoffwechsellage ist zusätzlich für die fetale neurologische Entwicklung und die kindliche Entwicklung post partum wichtig. Zusätzlich zur erhöhten Abortneigung kann eine unbehandelte Hypothyreose in der Schwangerschaft zu einem erhöhten Risiko für postpartale Blutungen, Präeklampsie, erniedrigtem Geburtsgewicht und einer erhöhten perinatalen Sterblichkeit führen (Lüthgens 2019).

Die Schilddrüsenhormone spielen während der Schwangerschaft eine zentrale Rolle in der Differenzierung von Trophoblasten und in der neurofetalen Entwicklung (Ohara et al. 2004). Eine Hypothyreose kann zu geistigen und körperlichen Schäden beim Feten (Kretinismus) führen (Schilddrüsenzentrum 2021). Schilddrüsenhormone binden an THR, der zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren gehört. Letztere spielen eine Rolle in diversen physiologischen Prozessen und agieren über die Transkription von Zielgenen (Pestka et al. 2013). Die Expression der plazentaren Schilddrüsenhormonrezeptor Isoformen nimmt mit dem Gestationsalter zu (Kilby et al. 1998).

#### **5.4 G-Protein gekoppelte Rezeptoren**

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) befinden in der Zellmembran und leiten über GTP-bindende Proteine extrazelluläre Signale in die Zelle. Die Hauptfunktion von G-Protein-gekoppelten GPCRs ist die Aktivierung von Signaltransduktionen. GPCRs sind an einer Vielzahl von physiologischen Prozessen beteiligt, u.a. der Erkennung von Licht, Geschmack, Düften, Schmerzen und Hormonen und sie stellen die Andockstellen für diverse Medikamente dar. Etwa 30% aller aktuell erhältlichen Arzneimittel wirken über diesen Rezeptor (Rassow 2016). 1994 wurden die Wissenschaftler Alfred G. Gilman und Martin Rodbell „für die Entdeckung der Zellkommunikation und im Speziellen der Entdeckung der G-Proteine“ mit dem Nobelpreis für Medizin prämiert. G-Protein gekoppelte Rezeptoren werden durch Liganden aktiviert – hierzu gehören Hormone, auto- und parakrine Faktoren, Neurotransmitter sowie Licht und Geruchsstoffe (Gudermann et al. 2000).

GPCRs bestehen aus sieben transmembranären Domänen (Rosenbaum et al. 2009). Die Polypeptidkette wird durch intra- und extrazelluläre Schleifen miteinander verbunden (Abbildung 1) (Rosenbaum et al. 2009).



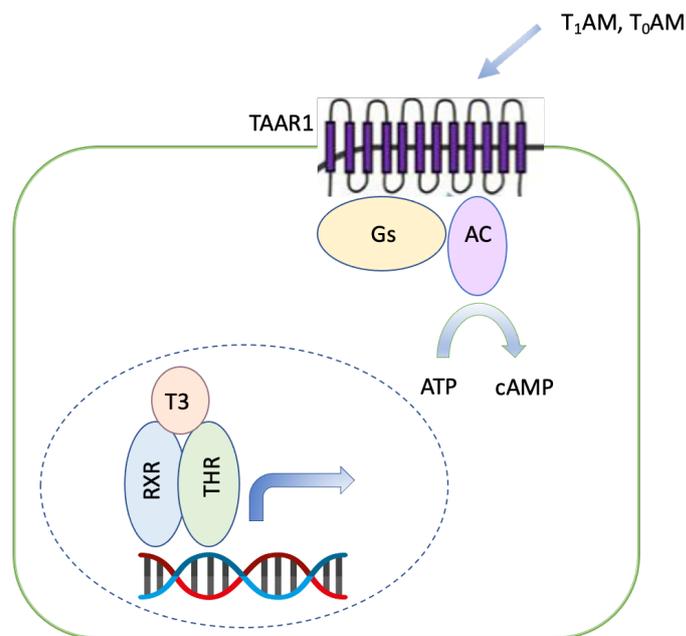
**Abbildung 1: Struktur eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors.** Darstellung der Transmembrandomänen (H1-7) mit jeweils drei intrazellulären (C1-3) und drei extrazellulären Schleifen (e1-3) sowie einem Amino-Terminus (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) und einem Carboxy-Terminus (COO<sup>-</sup>).

Die Signalübertragung der GPCRs erfolgt über heterotrimere Guaninnukleotid (GTP)-bindende Proteine (G-Proteine) (Hamm 1998, Wettschureck et al. 2005). Die Metabolite der Schilddrüsenhormone binden an den Trace amine associated receptor (TAAR1) (Scanlan et al. 2004).

### 5.5 Interaktion der Schilddrüsen Metabolite mit dem G-protein gekoppelten Rezeptor TAAR1

Die endogenen Abbauprodukte der Schilddrüsenhormone werden als Trace-Amine (Syn. Thyronamine) bezeichnet (Harmeier et al. 2015). Die Ornithin-Decarboxylase (ODC) ist als Enzym an der Umwandlung von Thyroxin zu 3-Iodothyronamin (T<sub>1</sub>AM) beteiligt (Sumi-Ichinose et al. 1992, Le Van Thai et al. 1993). Während der Umwandlung von T<sub>4</sub> in T<sub>1</sub>AM finden ein Decarboxylierungs- und ein Deiodierungsschritt statt (Sumi-Ichinose et al. 1992, Le Van Thai et al. 1993). Decarboxylierte Schilddrüsenhormone wirken im Gegensatz zu den klassischen Schilddrüsenhormonen durch rapide Aktionen wie das schnelle Senken der Körpertemperatur oder den raschen Abfall der Herzfrequenz (Brix et al. 2011). Trotz ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit Schilddrüsenhormonen, binden die Thyronamine nicht an den Schilddrüsenhormon-Rezeptor, sondern an TAAR1 (Scanlan et al. 2004). Hierüber aktivieren die Thyronamine das serotonerge und dopaminerge System (Brix et al. 2011). Durch Aktivierung der Adenylatcyclase wird ein Anstieg des cAMP Levels induziert (Abbildung 2) (Borowsky et al. 2001, Barak et al. 2008). TAAR1 interagiert ebenfalls mit dem βArrestin2 (βArr2)/Akt/GSK3 Signalweg (Espinoza et al. 2015). Akt, auch bekannt als Proteinkinase B (PKB) ist eine Serin/Threonin-spezifische Protein Kinase und GSK3 steht für Glycogen Synthase Kinase 3. TAAR1 wird von der Plazenta, Gehirn, Rückenmark, Magen, pankreatischen Zellen und Immunzellen wie Makrophagen, Leukozyten und dendritischen Zellen exprimiert (Babusyte et al. 2013, Gozal et al. 2014, Lam et al. 2015). Dopaminerge, adrenerge und serotonerge Substanzen können zur Aktivierung von TAAR1 führen (Sotnikova et al. 2010). Zusätzlich zu den Traceaminen stellen biogene Amine, Amphetamin-ähnliche Stimulanzien und Schilddrüsenhormone wie 3-Iodothyronamin Agonisten von TAAR1 dar (Bunzow et al. 2001, Scanlan et al. 2004). TAAR1 ist vor allem im Bereich der Neurologie untersucht. Die

Agonisten von TAAR1 können die Dopaminabgabe reduzieren und TAAR1 Antagonisten haben die Fähigkeit, die Abgabe von Dopamin durch serotonerge und dopaminerge Neuronen im Gegensatz erhöhen (Lam et al. 2015). Letztere spielen hierdurch eine vielversprechende Rolle in der Therapie von Depressionen und Parkinson (Lam et al. 2015). Die Arbeitsgruppe von Raab et. al. (2015) konnte feststellen, dass TAAR1 einen positiven Einfluss auf die Glukose- und Adipositas Kontrolle bei Diabetes mellitus Typ II Mäusen hat (Raab et al. 2016).



**Abbildung 2: Signalweg der Thyronamine und Aktivierung des Heterodimers RXR/THR.** Die Schilddrüsenhormone binden an THR, der mit RXR einen Heterodimer bildet. Dies induziert eine Aktivierung der Transkription. Thyronamine wie T<sub>1</sub>AM und T<sub>0</sub>AM binden an den G-protein gekoppelte Rezeptoren der Trace amine associated receptor (TAAR1). Dieser wird durch Thyronamine über die Adenylcyclase (AC) aktiviert, was zu einem erhöhten cAMP Spiegel führt.

## 5.6 Die Enzyme Ornithin-Decarboxylase (ODC) und L-Dopa Decarboxylase (DDC)

Das Enzym ODC wandelt Schilddrüsenhormone durch eine Decarboxylierung und Deiodierung zu Thyronaminen um und beeinflusst die Biosynthese von Polyaminen (Sumi-Ichinose et al. 1992, Le Van Thai et al. 1993). Veränderungen im ODC / Polyamin System können einen Einfluss auf die Entwicklung der neuronalen Signalwege der Katecholamine haben (Slotkin et al. 1986). Bulgaroni et al. (2013) haben die ODC Regulation untersucht. Sie konnten zeigen, dass eine vermehrte ODC Expression mit einer Zytotrophoblasten Proliferation und placentaren Reparatur als Kompensationsmechanismus bei placentaren Veränderungen durch Pestizide in Verbindung gebracht wird (Bulgaroni et al. 2013).

Die DDC ist ein ist ein Pyridoxal 5- Phosphate (PLP) – abhängiges Enzym, welches ubiquitär exprimiert wird (Vassiliou et al. 2009, Kontos et al. 2010, Wafa et al. 2012). Es induziert die Umwandlung von L-Dopa zu Dopamin und beeinflusst die Expression des Dopamin D2 Rezeptors (D2R) (Vassiliou et al. 2009, Kontos et al. 2010, Wafa et al. 2012). Zusätzlich entstehen durch die DDC die Neurotransmitter Histamin, Serotonin,

Tryptamin und Phenylethamin (Gratz et al. 2018). Ähnlich wie TAAR1 wurde die DDC bisher im Fachbereich der Neurologie und Psychiatrie untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die DDC Einfluss auf genetischer Ebene hat und hierbei eine Rolle beim Krankheitsbild Morbus Parkinson spielt (Devos et al. 2014). Bei neuroendokrinen Tumoren, beim Neuroblastom und beim Prostatakarzinom spielt die DDC eine Rolle als Biomarker (Kontos et al. 2010). Kontos et al. (2010) konnten zeigen, dass die DDC ein positiver prognostischer Faktor beim Gesamtüberleben von Patientinnen mit kolorektalem Adenokarzinom ist (Kontos et al. 2010). In einer kürzlich publizierten Studie konnte unsere Arbeitsgruppe demonstrieren, dass die DDC ein positiver prognostischer Marker für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit primärem Mammakarzinom darstellt und dass die DDC durch das Amin Epinephrin reguliert wird (Tremmel et al. 2020).

### **5.7 Der Arrestin2/Akt/GSK3 Signalweg**

TAAR1 interagiert mit dem  $\beta$ -Arrestin2/Akt/GSK3 Signalweg (Revel et al. 2012, Espinoza et al. 2015). GSK3 ist eine Serin/Threonin Proteinkinase, die durch die zwei Gene GSK3A und GSK3B kodiert wird. Zusätzlich zur Zellproliferation und -migration, sowie der Glucose Regulation und Apoptose, spielt die Isoform GSK3 $\beta$  eine Schlüsselrolle im wnt-Signalweg. Dieser ist Bestandteil der Karzinogenese und der embryonalen Entwicklung (Bao et al. 2013). Der wnt-Signalweg spielt eine Rolle in diversen Entwicklungsschritten der Embryogenese und Differenzierung und reguliert hierbei die Präimplantation, Blastozysten Implantation und uterine Dezidualisierung (Logan et al. 2004, Sonderegger et al. 2010, Bao et al. 2013). Harmeier und Kollegen suggerieren, dass das Heterodimer TAAR1 und D2R zu einem Anstieg der  $\beta$ Arr2 Rekrutierung führen. Hierbei kommt es zu einer Aktivierung von Akt und darauffolgend zu einer Inhibierung von GSK3 $\beta$  (Harmeier et al. 2015).

### **5.8 Korrelation von Thyronaminen und Katecholaminen**

Katecholamine entstehen über eine Decarboxylierung durch das Enzym L-Dopa-Decarboxylase (DDC). Der Abbau und die Synthese von Katecholaminen und Thyronaminen laufen über verwandte Enzyme ab (ODC/DDC). Da Thyronamine und Katecholamine beide durch einen Decarboxylierungs Prozess von der Aminosäure Tyrosin entstammen, ist eine Verbindung zwischen der Synthese und Struktur der zwei Substanzen wahrscheinlich. Aufgrund dieses Zusammenhangs ist es wahrscheinlich, dass Stress, welches die Adrenalin synthese aktiviert, ebenfalls einen Einfluss auf die Enzyme der Thyronamine haben kann. Thyronamine können sowohl an TAAR1 wie auch an den Dopamin Rezeptor (D1) und den Adrenorezeptor ( $\beta$ 2) binden (Bunzow et al. 2001, Scanlan et al. 2004, Sotnikova et al. 2009).

In Mausversuchen konnte demonstriert werden, dass T<sub>1</sub>AM und T<sub>0</sub>AM die Herzfrequenz und Körpertemperatur absenken können (Scanlan et al. 2004). Der Einfluss von Stress auf das Risiko von Aborten ist bislang nicht eindeutig geklärt (AWMF 2019). In einer Fall-Kontroll-Studie konnte geschlussfolgert werden, dass die Stressniveaus von Patientinnen mit rezidivierenden Aborten im Vergleich zu Kontrollpatientinnen ohne Aborte höher waren (Li et al. 2012).

---

Ein Crosstalk wurde zwischen TAAR1 und D2R beschrieben (Espinoza et al. 2011, Leo et al. 2014, Harmeier et al. 2015). TAAR1 kann einen funktionellen Heteromer bilden. Harmeier und Kollegen konnten zeigen, dass die Aktivierung des TAAR1-D2R-Komplexes mit dem GSK3 $\beta$ -Signalweg in vitro und in vivo negativ korreliert (Harmeier et al. 2015). Dopamin bindet an den von der Plazenta exprimierten D2R und dessen Expression steigt mit dem Schwangerschaftsalter an (Vaillancourt et al. 1998). Dopamin führt ebenfalls zu einer Inhibierung der humanen placentaren Lactogen (hPL) und hCG Sekretion (Gratz et al. 2018).

## 6. Ergebnisse der kumulativen Habilitation

Fokus der vorliegenden Habilitationsschrift ist die Analyse der Rolle des Schilddrüsenhormon Rezeptors, der Abbauprodukte der Schilddrüsenhormone und des TAAR1 Rezeptors bei spontanen und rezidivierenden Aborten. Ein zusätzliches Augenmerk der vorliegenden Arbeit befasst sich mit der Interaktion von Thyronaminen und Katecholaminen und der Rolle von Stress in der Frühschwangerschaft.

Der TAAR1 Rezeptor hat einen Einfluss auf Vorgänge, wie die Invasion und Vaskularisation, sowohl in der Plazenta wie auch in der Tumorbiologie. Die Invasion des Stromas kann sowohl die plazentare wie auch die Tumordinvasion beeinflussen (Kshitiz et al. 2019). Die plazentare Invasion wird mit einer vermehrten Vulnerabilität bis hin zur Malignität korreliert (Kshitiz et al. 2019). TAAR1 kann entsprechend als onkofetales Antigen gewertet werden. Onkofetale Antigene sind Proteine und Glykane, die eine Rolle in der fetalen Entwicklung spielen und ebenfalls bei bestimmten Tumorarten vorkommen.

Weitere Publikationen im Rahmen meiner Forschungsarbeiten, die nicht Bestandteil der vorliegenden Habilitationsschrift sind, widmen sich u.a. der Rolle von TAAR1 im Mammakarzinom. In vorherigen Untersuchungen zum Mammakarzinom konnten wir aufzeigen, dass die TAAR1 Expression bei primären Mammakarzinom Patientinnen mit einem verlängerten 10-Jahresüberleben einhergeht (Vattai et al. 2017). Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die DDC im Mammakarzinom als positiver prognostischer Faktor für das allgemeine Überleben bei primären Mammakarzinom Patientinnen gewertet werden kann (Tremmel et al. 2020).

Die Kernergebnisse der kumulativen Habilitationsarbeit zur Regulation von Schilddrüsenhormon Rezeptoren, dem TAAR1 Rezeptor und dessen Liganden in der gesunden und gestörten Frühschwangerschaft werden im folgenden Kapitel näher erläutert.

### 6.1 Detektion einer verminderten Expression des Thyroid Hormon Rezeptors in villösen Trophoblasten und in der Dezidua von Abortplazenten

Ziegel Müller B, **Vattai A**, Kost B, Kuhn C, Hofmann S, Bayer B, Toth B, Jeschke U, Ditsch N.

Expression of Thyroid Hormone Receptors in Villous Trophoblasts and Decidual Tissue at Protein and mRNA Levels is Downregulated in Spontaneous and Recurrent Miscarriages.

*Journal of Histochemistry and Cytochemistry. 2015, July.*

Bestandteil dieser Forschungsarbeiten war die Analyse der Expression der Schilddrüsenhormonrezeptor Isoformen THR $\alpha$ 1, THR $\alpha$ 2, THR $\beta$ 1 und THR $\beta$ 2 in gesunden Schwangerschaften, Spontanaborten und rezidivierenden Aborten. Das Hormon T<sub>3</sub> bindet als Ligand an THR und reguliert hierüber die Gen Transkription (Velasco et al. 2007). Die Expression von THR $\alpha$ 1, THR $\beta$ 1 und THR $\alpha$ 2 steigt mit dem<sub>16</sub>

Gestationsalter (Kilby et al. 1998). Im Rahmen dieser Arbeit konnte mittels immunhistochemischen Analysen gezeigt werden, dass die nukleäre Proteinexpression von THR $\alpha$ 1, THR $\alpha$ 2, THR $\beta$ 1 und THR $\beta$ 2 in villösen Trophoblasten von spontanen und rezidivierenden Aborten signifikant reduziert ist im Vergleich zu gesunden Schwangerschaften. In Spontanaborten konnte in der Dezidua eine signifikante Abnahme von THR $\alpha$ 1 detektiert werden. In der Dezidua von rezidivierenden Aborten zeigt sich sowohl eine verminderte Expression von THR $\alpha$ 1 als auch von THR $\beta$ 1. Auf mRNA Ebene zeigte sich anhand der quantitativen Real-time PCR Methode (TaqMan<sup>®</sup>-PCR) sowohl für das Gen THRA wie auch THRB eine signifikant reduzierte mRNA Expression in Spontanaborten und rezidivierenden Aborten im Vergleich zu den Kontrollplazenten. Die Mehrheit des Schilddrüsenhormonrezeptors wird von dezidualen Stromazellen exprimiert. Vermutlich wird die verminderte Expression von THRs in Aborten über die Aktivierung von PPAR $\gamma$  und RXR moduliert (Ziegelmueller et al. 2015).

## 6.2 Regulation der Expression des Thyroid Hormon Rezeptors im ersten Trimenon durch das Progesteronrezeptor System

**Vattai A.**, Ziegelmueller B., Kost B., Kuhn C., Hofmann S., Bayer B., Anslinger K., Jeschke U., Ditsch N.

The expression of thyroid hormone receptors (THR) is regulated by the progesterone receptor system in first trimester placental tissue and in BeWo cells in vitro.

*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2015, December.*

Progesteron hat als Immunosteroid die Aufgabe der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft (Areia et al. 2016). Der Progesteron Rezeptor (PR) ist ein steroidal Rezeptor und gehört wie THR zur Superfamilie der nukleären Rezeptoren (Pestka et al. 2013). Transkriptionsprozesse, die die Metabolisierung von Schilddrüsenhormonrezeptoren involvieren, werden durch die Progesteron Antagonisierung im Endometrium reguliert (Catalano et al. 2007). Zur Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs in der Frühschwangerschaft ist seit 1999 Mifepriston (Handelsname Mifegyne<sup>®</sup>m RU486) in Deutschland zugelassen (E. 2020, Felberbaum 2020). Dieses wird bis zum 63. Schwangerschaftstag oral eingenommen. Mifepriston ist ein Norethisteronderivat und verfügt als Rezeptorblocker über einen starken Antiprogestinoneffekt. Die Empfindlichkeit des Uterus auf Prostaglandine wird erhöht, was eine Öffnung des Muttermundes bewirkt (Felberbaum 2020). In unserer immunhistochemischen Untersuchung konnten wir zeigen, dass Mifepriston zu einer Reduktion der THR $\alpha$ 1, THR $\alpha$ 2 und THR $\beta$ 1 Proteinexpression in villösen Trophoblasten führt (Vattai et al. 2015). Mittels Real-time PCR Methode (TaqMan<sup>®</sup>-PCR) konnte eine signifikant verminderte mRNA Expression von THRA durch Mifepriston im Plazentagewebe festgestellt werden. Die mRNA Expression von THRB war ebenfalls reduziert gegenüber den unstimulierten Kontrollen, allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant.

Es ist bekannt, dass steroidale Kernrezeptoren wie das Progesteron Rezeptor System und die Schilddrüsenrezeptoren eine strukturelle und funktionelle Ähnlichkeit besitzen (McEwan et al. 2009). Eine Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die THR Expression im Corpus luteum von Ratten während der Gestation ein ähnliches Reifemuster besitzt wie zirkulierendes Progesteron (Navas et al. 2014). Während des Schwangerschaftsverlaufs kommt es sowohl zu einem Abfall von Progesteron wie auch von THR $\alpha$ 1 und THR $\beta$ 1 (Navas et al. 2014). Vermutlich ist eine Inhibierung des Progesteronrezeptors verantwortlich für die verminderte Expression der verschiedenen Isoformen des Schilddrüsenrezeptors. Diese Annahme wird durch die Erkenntnis unterstützt, dass die Aktivierung des Progesteronrezeptors durch Progesteron zu einer Hochregulierung des Gens THRA in Trophoblasten führt.

### 6.3 TAAR1 induziert eine veränderte GSK3 $\beta$ Phosphorylierung in rez. Aborten durch die ODC

Stavrou S., Gratz M., Tremmel E., Kuhn C., Hofmann S., Heidegger H., Peryanova M., Hermelink K., Hutter S., Toth B., Mayr D., Mahner S., Jeschke U., **Vattai A.**

TAAR1 induces a disturbed GSK3 $\beta$  phosphorylation in recurrent miscarriages through the ODC.  
*Endocrine Connections. 2018, February.*

In der vorliegenden Arbeit wurde die plazentare Expression von TAAR1, GSK3 $\beta$  und ODC und dessen Interaktionen in gesunden Schwangerschaften und Frühaborten analysiert. Zusätzlich wurde der Einfluss von TAAR1 Liganden auf die TAAR1 Expression in Trophoblastmodellzellen in vitro untersucht.

Die TAAR1 Expression in Synzytiotrophoblasten und in der Dezidua von in Spontanaborten (7.-13. Schwangerschaftswoche) und rezidivierenden Aborten (7.-13. SSW) wurde mittels immunhistochemischer Analysen untersucht. Wir konnten zeigen, dass in Synzytiotrophoblasten, Zytotrophoblasten und Drüsen von rezidivierenden Aborten die TAAR1 Expression im Vergleich zu gesunden Schwangerschaften signifikant erhöht ist (Stavrou et al. 2018). Im spontanen Abort war ebenfalls eine signifikant vermehrte TAAR1 Expression in Synzytiotrophoblasten, Zytotrophoblasten, Dezidua und Drüsen aufgefallen. Eine TAAR1 Hochregulation in rezidivierenden Aborten könnte dafürsprechen, dass es beim Abort zu einer vermehrten Decarboxylierung der Schilddrüsenhormone kommt. Ein Schilddrüsenhormonmangel induziert die Hochregulation von TAAR1, was auf eine Verstoffwechselung der Schilddrüsenhormone hindeutet (Stavrou et al. 2018).

Mittels Western Blot wurde der Einfluss von T<sub>3</sub> und T<sub>1</sub>AM auf die TAAR1 und der Einfluss von T<sub>3</sub> auf die ODC Expression in den BeWo Trophoblast Modellzellen untersucht. Sowohl T<sub>3</sub> wie auch T<sub>1</sub>AM führten zu einer signifikanten Hochregulation der TAAR1 Expression in BeWo Zellen, was darauf hindeutet, dass eine Transfomierung von T<sub>3</sub> zu TAAR1 eine vermehrte TAAR Expression erzeugt. Die ODC Expression war ebenfalls hochreguliert im Western Blot durch die Inkubation mit T<sub>3</sub>. Eine vermehrte ODC Expression nach

Stimulation mit  $T_3$  suggeriert, dass Schilddrüsenhormon Derivate während des Abortprozesses vermehrt vorkommen. Eine Umwandlung der Schilddrüsenhormone in die endogenen Amine wird vermutlich teilweise durch die ODC übernommen. Da eine zu hohe Menge an Metaboliten von decarboxylierten SD-Hormonen potentiell einen Abort verursachen kann, werden zukünftig die Regulation der Decarboxylasen im Abortgeschehen auf Protein- und mRNA Ebene untersucht.

In vorherigen Studien konnte eine Interaktion zwischen TAAR1 und biologisch aktiven Zellen des Nervensystems beobachtet werden und es konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung von TAAR1 zu einer Inhibierung des GSK3 $\beta$  Signalweges im neuronalen System führt (Harmeier et al. 2015). GSK3 $\beta$ , die Glykogen Synthase Kinase, ist an der Signaltransduktion des Wnt-Signalwegs beteiligt und sie spielt eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Stammzellpopulation. Zusätzlich stabilisiert GSK3 $\beta$  das Protein Catenin, welches für die Stabilisierung der Zellmembran entscheidend ist.

Somit beinhaltete ein weiteres Forschungsvorhaben die Analyse der Regulation von phosphoryliertem GSK3 $\beta$  in Plazenten von spontanen und rezidivierenden Aborten sowie gesunden Kontrollen (jeweils SSW 7-13, n=30) mittels immunhistochemischer Untersuchungen. Die Expression von pGSK3 $\beta$  in Synzytio- und Zytotrophoblasten und in der Dezidua ist in rezidivierenden Aborten im Vergleich zu der pGSK3 $\beta$  Expression in Kontrollplazenten signifikant hochreguliert. Die pGSK3 $\beta$  Expression in Spontanaborten ist im Vergleich zu den Kontrollen nicht signifikant verändert. In Synzytiotrophoblasten, Drüsen und Dezidua konnte eine signifikant vermehrte TAAR1 Expression im rezidivierenden Abort sowie im Spontanabort im Vergleich zu den gesunden Kontrollen entdeckt werden. Es besteht eine signifikante Korrelation der pGSK3 $\beta$  Expression mit der TAAR1 Expression in Synzytiotrophoblasten und in der Dezidua von rezidivierenden Aborten und Spontanaborten. Die GSK3 $\beta$  Expression korreliert ebenfalls signifikant mit der TAAR1 Expression in Synzytiotrophoblasten.

Eine Inhibierung von GSK3 $\beta$ , wie sie im neurologischen System durch TAAR1 beobachtet wurde, konnte im Abortgeschehen nicht nachgewiesen werden. Die Korrelationsanalyse deutet auf eine Abhängigkeit der Regulation beider Systeme im Abort hin. Eine vermehrte plazentare TAAR1 und pGSK3 $\beta$  Expression kann zu einer Inhibierung von GSK3 $\beta$  und Aktivierung des Wnt-Signalweges führen. Ein Anstieg von pGSK3 $\beta$  kann zu einer Inhibierung von unphosphoryliertem pGSK3 $\beta$  und hierdurch zu einer Aktivierung des Wnt-Signalweges führen. Zusätzlich konnte eine Inhibierung von pGSK3 $\beta$  durch TAAR1 im rezidivierenden Abort detektiert werden, was auf eine TAAR1-abhängige Regulation von GSK3 $\beta$  im rezidivierenden Abort hindeutet.

Die ODC Expression in der Dezidua von gesunden Kontrollen und rezidivierenden Aborten von Schwangerschaftswoche 8 bis 13 wurde verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Gestationsalter ein Anstieg der ODC Expression in der Dezidua von sowohl Kontrollen wie auch Abortplazenten auftritt. Eine signifikante Hochregulation der ODC Expression in rez. Aborten gegenüber Kontrollen konnte in der Untergruppe der Gestationswoche 8-10 beobachtet werden.

#### 6.4 Veränderte Dopamin Synthese und Dopamin Rezeptor Expression in rezidivierenden Aborten

Gratz MJ., Stavrou S., Kuhn C., Hofmann S., Hermelink K., Heidegger H., Hutter S., Mayr D., Mahner S., Jeschke U., **Vattai A.**

Dopamine synthesis and dopamine receptor expression are disturbed in recurrent miscarriages.

*Endocrine Connections. 2018, May.*

Die L-Dopa Decarboxylase (DDC) ist verantwortlich für die Synthese von L-Dopa zu Dopamin. Letzteres bindet an den D2-Dopamin Rezeptor (D2R) und spielt eine wichtige Rolle in der plazentaren endokrinen Funktion und in der Aufrechterhaltung der Schwangerschaft (Gratz et al. 2018). Durch Bildung eines Heteromers, interagiert der D2R mit dem TAAR1 Rezeptor (Harmeier et al. 2015). Für ein besseres Verständnis der Regulation von D2R und der DDC in gesunden Schwangerschaften und im Abort, untersuchten wir die plazentare Expression der zwei Rezeptoren mittels Immunhistochemie (Gratz et al. 2018). Zusätzlich wurde der Einfluss der Schilddrüsenhormon Metabolite auf die DDC Expression in Trophoblast Modellzellen analysiert.

Wir konnten eine signifikant verminderte Expression der DDC Expression in rezidivierenden Aborten (villöse Trophoblasten und Dezidua) im Vergleich zu gesunden Schwangerschaften feststellen. Die D2R Expression in Synzytiotrophoblasten und villösen Zytotrophoblasten von Aborten war ebenfalls signifikant herunter reguliert im Vergleich zu den Kontrollen. Im Gewebe von Spontanaborten zeigte sich keine signifikante Differenz in der D2R Proteinexpression.

Eine Inkubation von BeWo Trophoblast Modellzellen mit 0,1 nM T<sub>0</sub>AM induzierte eine signifikante Reduktion der DDC mRNA Expression. Die Proteinexpression der DDC wurde ebenfalls reduziert in BeWo Zellen durch die endogenen Liganden T<sub>0</sub>AM und T<sub>1</sub>AM. Dies konnte sowohl immunzytochemisch wie auch mittels Western Blot detektiert werden.

Da DDC in die Dopamin Synthese involviert ist, kann eine Reduktion der DDC und der D2R Expression im rezidivierenden Abort auf eine verminderte Signalkaskade der Katecholamine auf der fetalen Seite hindeuten. Zukünftige Studien sind erforderlich zur Klärung, ob ein negativer Feedback Mechanismus von biologisch aktiven Aminen zu einer Reduktion der DDC Expression führen kann. Eine kompensatorisch reduzierte Synthese von Aminen induziert durch die DDC ist eine weitere Erklärung für die Situation. Eine Abnahme der Amin Synthese kann vermutlich zu einer Reduktion der Epinephrin Synthese und folglich zu einer verminderten D2R Expression führen. Da bisher kein Aktivitäts Assay für die DDC in Trophoblastzellen existiert, sind weitere Studien zur Analyse der funktionalen Korrelation der DDC Aktivität erforderlich. Mit Erkenntnis der Korrelation, kann dann in Zukunft auch der Frage nachgegangen werden, ob die bisherigen Ergebnisse zur DDC Expression einen kausativen oder assoziativen Zusammenhang haben.

Eine vermehrte Transformation von Schilddrüsenhormonen in biologisch aktive Amine kann u.a. für die Entstehung von Aborten verantwortlich sein. In Frühaborten kann eine Reduktion der THR Expression vorkommen, was durch eine Transformation von Schilddrüsenhormonen in Amine bedingt sein kann. Eine Reduktion der DDC Expression induziert durch endogene Amine, wie T<sub>0</sub>AM und T<sub>1</sub>AM, ist vermutlich verursacht durch eine Inhibierung bedingt durch die Transformation von T<sub>0</sub>AM und T<sub>1</sub>AM. Eine Abnahme der Schilddrüsenhormone ist in gestörten Schwangerschaften beschrieben, was infolgedessen zu einer reduzierten Expression von DDC und D2R in Abortplazenten führen kann.

## 7. Schlussfolgerung und Ausblick

Im Rahmen des vorliegenden Habilitationsprojektes konnte eine Grundlage zur Analyse der Schilddrüsenhormon Derivate in der Frühschwangerschaft geschaffen werden und es konnte gezeigt werden, dass Thyronamine einen Einfluss auf das Abortgeschehen haben. Eine Hochregulation der plazentaren TAAR1 Expression im Abortgeschehen wurde detektiert. Bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten tritt vermutlich ein Mangel des Schilddrüsenhormons  $T_3$  durch eine vermehrte Transformation von  $T_3$  zu  $T_1AM$  induziert durch das Enzym ODC ein. Die Stimulation von TAAR1 induziert durch  $T_1AM$  kann ein Hinweis für eine vermehrte Decarboxylierung von Schilddrüsenhormonen sein.

Eine verminderte THR Menge während der Schwangerschaft ist vermutlich bedingt durch eine Zunahme der Umwandlung von Schilddrüsenhormonen und dessen Derivaten. Ein möglicher Behandlungsansatz könnte hierbei die prophylaktische Gabe von L-Thyroxin bei Patientinnen mit rezidivierenden Aborten darstellen. Eine weitere Möglichkeit, um den Abbau von  $T_3$  zu  $T_1AM$  zu verhindern, ist die potentielle Inhibierung der ODC.

Der Abbau und die Synthese von Katecholaminen und Thyronaminen laufen über verwandte Enzyme, die DDC bzw. die ODC, ab. Aufgrund dieses Zusammenhangs hatten wir die Hypothese aufgestellt, dass Stress, welches die Adrenalinsynthese aktiviert, einen Einfluss auf die Enzyme der Thyronamin Synthese haben kann. In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift konnte demonstriert werden, dass der Signalweg von Stress beim Frühabort durch Thyronamine beeinflusst wird. Dies stellt einen neuen Ansatzpunkt zum Einfluss von Stress auf spontane und rezidivierende Aborte dar. Ein zukünftiger Aspekt zur Untersuchung der Rolle von Thyronaminen in der Schwangerschaft stellt die Messung von Thyronaminen im Serum von Patientinnen und die entsprechende Entwicklung von ELISAs zur quantitativen Thyronamin Bestimmung dar.

Aufgrund der Interaktion von TAAR1 mit dem  $\beta Arr2/Akt/GSK3\beta$  Signalweg wurde zusätzlich die Regulation der Glykogen Synthase Kinase GSK3 $\beta$  in Abort- und Kontrollplazenten untersucht. Eine Dysregulation von GSK3 $\beta$  kann zu einer gestörten Synzytiumbildung führen und somit die Entstehung eines Abortes beeinflussen.

Gegenwärtige Projekte befassen sich mit der funktionellen Interaktion von TAAR1, ODC und GSK3 $\beta$  in Abortplazenten sowie der Rolle von  $\beta Arr2$  im Abortgeschehen.  $\beta Arr2$  führt bekanntlich zu einer Dephosphorylierung von Akt und damit zu einer Aktivierung von GSK3 $\beta$  (Stavrou et al. 2018). Zur weiteren Analyse dieses Signalweges sind *in vivo* Experimente geplant mit *knockout* oder *knockdown* von TAAR1 durch Antisense – oder siRNA Technologie.

Zukünftige Experimente sollen zeigen, welche Rolle TAAR1 in der gestörten Spätschwangerschaft (intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), Präeklampsie und HELLP Syndrom) spielt. Ein zusätzliches Ziel zukünftiger Untersuchungen beinhaltet die Identifizierung von Liganden, die zu einer Hochregulation

der TAAR1 Expression in Trophoblasten und somit einer Abortinduktion führen können. Zur Identifizierung, ob TAAR1 ein mögliches Therapieziel bei Aborten darstellt, sind weitere Studien erforderlich.

## 8. Abkürzungsverzeichnis

Akt	Proteinkinase B (PKB)
$\beta$ Arr2	$\beta$ Arrestin2
DDC	L-Dopa Decarboxylase
D2R	Dopamin D2 Rezeptors
EVT	Extravillöser Trophoblast
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor
GSK3	Glykogen Synthase Kinase
hPL	humanes plazentares Lactogen
ODC	Ornithin Decarboxylase
PCOS	Polyzystisches Ovar Syndrom
PR	Progesteron Rezeptor
Rez.	Rezidivierend
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SSW	Schwangerschaftswoche
TAAR1	Trace amine associated receptor
TR / THR	Thyroid Hormon Rezeptor
TRH	Thyreotropin Releasing Hormone
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TSH-R	humaner Thyreotropin-Rezeptor
T <sub>1</sub> AM	3-Iodothyronamin
T <sub>3</sub>	Trijodthyronin
T <sub>4</sub>	Thyroxin, Tetraiodthyronin
VT	Villöser Trophoblast

## 9. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Struktur eines G-Protein-gekoppelten Rezeptors

Abbildung 2: Signalweg der Thyronamine und Aktivierung des Heterodimers RXR/THR.

## 10. Literaturverzeichnis

Amboss. (2021). "Schilddrüse " Retrieved 26.05.2021, 2021, from <https://www.amboss.com/de/wissen/Schilddrüse>.

Areia, A., S. Vale-Pereira, V. Alves, P. Rodrigues-Santos, M. Santos-Rosa, P. Moura and A. Mota-Pinto (2016). "Can membrane progesterone receptor alpha on T regulatory cells explain the ensuing human labour?" *J Reprod Immunol* **113**: 22-26.

AWMF, S. L. (2019). "Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten." Retrieved 12.2018, 2019, from [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-050I\\_S2k\\_Spontanabort\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2018-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-050I_S2k_Spontanabort_Diagnostik_Therapie_2018-12.pdf).

Babusyte, A., M. Kotthoff, J. Fiedler and D. Krautwurst (2013). "Biogenic amines activate blood leukocytes via trace amine-associated receptors TAAR1 and TAAR2." *J Leukoc Biol* **93**(3): 387-394.

Bao, S. H., W. Shuai, J. Tong, L. Wang, P. Chen and T. Duan (2013). "Increased Dickkopf-1 expression in patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage." *Clin Exp Immunol* **172**(3): 437-443.

Barak, L. S., A. Salahpour, X. Zhang, B. Masri, T. D. Sotnikova, A. J. Ramsey, J. D. Violin, R. J. Lefkowitz, M. G. Caron and R. R. Gainetdinov (2008). "Pharmacological characterization of membrane-expressed human trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) by a bioluminescence resonance energy transfer cAMP biosensor." *Mol Pharmacol* **74**(3): 585-594.

Barber, K. J., J. A. Franklyn, C. J. McCabe, F. L. Khanim, J. N. Bulmer, G. S. Whitley and M. D. Kilby (2005). "The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function." *J Clin Endocrinol Metab* **90**(3): 1655-1661.

Borowsky, B., N. Adham, K. A. Jones, R. Raddatz, R. Artymyshyn, K. L. Ogozalek, M. M. Durkin, P. P. Lakhani, J. A. Bonini, S. Pathirana, N. Boyle, X. Pu, E. Kouranova, H. Lichtblau, F. Y. Ochoa, T. A. Branchek and C. Gerald (2001). "Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors." *Proc Natl Acad Sci U S A* **98**(16): 8966-8971.

Brezina, P. R. and W. H. Kutteh (2014). "Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss." *Obstet Gynecol Clin North Am* **41**(1): 1-18.

Brix, K., D. Fuhrer and H. Biebermann (2011). "Molecules important for thyroid hormone synthesis and action - known facts and future perspectives." *Thyroid Res* **4 Suppl 1**: S9.

Bulgaroni, V., P. Lombardo, V. Rivero-Osimani, B. Vera, L. Dulgerian, F. Cerban, V. Rivero, G. Magnarelli and N. Guinazu (2013). "Environmental pesticide exposure modulates cytokines, arginase and ornithine decarboxylase expression in human placenta." *Reprod Toxicol* **39**: 23-32.

Bunzow, J. R., M. S. Sonders, S. Arttamangkul, L. M. Harrison, G. Zhang, D. I. Quigley, T. Darland, K. L. Suchland, S. Pasumamula, J. L. Kennedy, S. B. Olson, R. E. Magenis, S. G. Amara and D. K. Grandy (2001). "Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor." *Mol Pharmacol* **60**(6): 1181-1188.

Carrington, B., G. Sacks and L. Regan (2005). "Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome." *Curr Opin Obstet Gynecol* **17**(6): 591-597.

Catalano, R. D., H. O. Critchley, O. Heikinheimo, D. T. Baird, D. Hapangama, J. R. Sherwin, D. S. Charnock-Jones, S. K. Smith and A. M. Sharkey (2007). "Mifepristone induced progesterone withdrawal reveals novel regulatory pathways in human endometrium." Mol Hum Reprod **13**(9): 641-654.

Choi, T. Y., H. M. Lee, W. K. Park, S. Y. Jeong and H. S. Moon (2014). "Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases." Obstet Gynecol Sci **57**(6): 518-525.

Devos, D., S. Lejeune, F. Cormier-Dequaire, K. Tahiri, F. Charbonnier-Beaupel, N. Rouaix, A. Duhamel, B. Sablonniere, A. M. Bonnet, C. Bonnet, N. Zahr, J. Costentin, M. Vidailhet and J. C. Corvol (2014). "Dopa-decarboxylase gene polymorphisms affect the motor response to L-dopa in Parkinson's disease." Parkinsonism Relat Disord **20**(2): 170-175.

Diejomaoh, M. F. (2015). "Recurrent spontaneous miscarriage is still a challenging diagnostic and therapeutic quagmire." Med Princ Pract **24 Suppl 1**: 38-55.

Diejomaoh, M. F., Z. Bello, W. Al Jassar, J. Jirous, K. Karunakaran and A. T. Mohammed (2015). "Consecutive successful pregnancies subsequent to intravenous immunoglobulin therapy in a patient with recurrent spontaneous miscarriage." Int Med Case Rep J **8**: 337-344.

E., F. R. (2020). Facharztprüfung Gynäkologie und Geburtshilfe: in Fällen, Fragen und Antworten, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Espinoza, S., V. Ghisi, M. Emanuele, D. Leo, I. Sukhanov, T. D. Sotnikova, E. Chiergatti and R. R. Gainetdinov (2015). "Postsynaptic D2 dopamine receptor supersensitivity in the striatum of mice lacking TAAR1." Neuropharmacology **93**: 308-313.

Espinoza, S., A. Salahpour, B. Masri, T. D. Sotnikova, M. Messa, L. S. Barak, M. G. Caron and R. R. Gainetdinov (2011). "Functional interaction between trace amine-associated receptor 1 and dopamine D2 receptor." Mol Pharmacol **80**(3): 416-425.

Felberbaum (2020). Facharztprüfung Gynäkologie und Geburtshilfe: in Fällen, Fragen und Antworten, Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH.

Gozal, E. A., B. E. O'Neill, M. A. Sawchuk, H. Zhu, M. Halder, C. C. Chou and S. Hochman (2014). "Anatomical and functional evidence for trace amines as unique modulators of locomotor function in the mammalian spinal cord." Front Neural Circuits **8**: 134.

Gratz, M. J., S. Stavrou, C. Kuhn, S. Hofmann, K. Hermelink, H. Heidegger, S. Hutter, D. Mayr, S. Mahner, U. Jeschke and A. Vattai (2018). "Dopamine synthesis and dopamine receptor expression are disturbed in recurrent miscarriages." Endocr Connect **7**(5): 727-738.

Gudermann, T., R. Grosse and G. Schultz (2000). "Contribution of receptor/G protein signaling to cell growth and transformation." Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol **361**(4): 345-362.

Hamm, H. E. (1998). "The many faces of G protein signaling." J Biol Chem **273**(2): 669-672.

Hans-Christian Pape, A. K., Stefan Silbernagl (2014). Physiologie, Georg Thieme Verlag.

Harmeier, A., S. Obermueller, C. A. Meyer, F. G. Revel, D. Buchy, S. Chaboz, G. Dernick, J. G. Wettstein, A. Iglesias, A. Rolink, B. Bettler and M. C. Hoener (2015). "Trace amine-associated receptor 1 activation silences GSK3beta signaling of TAAR1 and D2R heteromers." Eur Neuropsychopharmacol **25**(11): 2049-2061.

- Hoefig, C. S., R. Zucchi and J. Kohrle (2016). "Thyronamines and Derivatives: Physiological Relevance, Pharmacological Actions, and Future Research Directions." Thyroid **26**(12): 1656-1673.
- Kastner, P., M. Mark and P. Chambon (1995). "Nonsteroid nuclear receptors: what are genetic studies telling us about their role in real life?" Cell **83**(6): 859-869.
- Keck, J. (2019). Schilddrüse und Schwangerschaft. Frauenarzt.
- Kilby, M. D., J. Verhaeg, N. Gittoes, D. A. Somerset, P. M. Clark and J. A. Franklyn (1998). "Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR)." J Clin Endocrinol Metab **83**(8): 2964-2971.
- Kontos, C. K., I. N. Papadopoulos, E. G. Fragoulis and A. Scorilas (2010). "Quantitative expression analysis and prognostic significance of L-DOPA decarboxylase in colorectal adenocarcinoma." Br J Cancer **102**(9): 1384-1390.
- Kshitiz, J. Afzal, J. D. Maziarz, A. Hamidzadeh, C. Liang, E. M. Erkenbrack, H. N. Kim, J. D. Haeger, C. Pfarrer, T. Hoang, T. Ott, T. Spencer, M. Pavlicev, D. F. Antczak, A. Levchenko and G. P. Wagner (2019). "Evolution of placental invasion and cancer metastasis are causally linked." Nat Ecol Evol **3**(12): 1743-1753.
- Lam, V. M., S. Espinoza, A. S. Gerasimov, R. R. Gainetdinov and A. Salahpour (2015). "In-vivo pharmacology of Trace-Amine Associated Receptor 1." Eur J Pharmacol **763**(Pt B): 136-142.
- Larsen, E. C., O. B. Christiansen, A. M. Kolte and N. Macklon (2013). "New insights into mechanisms behind miscarriage." BMC Med **11**: 154.
- Le Van Thai, A., E. Coste, J. M. Allen, R. D. Palmiter and M. J. Weber (1993). "Identification of a neuron-specific promoter of human aromatic L-amino acid decarboxylase gene." Brain Res Mol Brain Res **17**(3-4): 227-238.
- Leitlinien, A. (2019). "Spontanabort Diagnostik Therapie."
- Leo, D., L. Mus, S. Espinoza, M. C. Hoener, T. D. Sotnikova and R. R. Gainetdinov (2014). "Taa1-mediated modulation of presynaptic dopaminergic neurotransmission: role of D2 dopamine autoreceptors." Neuropharmacology **81**: 283-291.
- Li, W., J. Newell-Price, G. L. Jones, W. L. Ledger and T. C. Li (2012). "Relationship between psychological stress and recurrent miscarriage." Reprod Biomed Online **25**(2): 180-189.
- Logan, C. Y. and R. Nusse (2004). "The Wnt signaling pathway in development and disease." Annu Rev Cell Dev Biol **20**: 781-810.
- Ludwig (2019). Gynäkologische Endokrinologie, optimist Fachbuchverlag.
- Lüthgens, D. m. K.-J. (2019). "Schilddrüse und Schwangerschaft." Retrieved 04.11.2019, 2019, from <https://www.labor-enders.de/727.98.html>.
- Mangelsdorf, D. J. and R. M. Evans (1995). "The RXR heterodimers and orphan receptors." Cell **83**(6): 841-850.

- McEwan, I. J. and A. M. Nardulli (2009). "Nuclear hormone receptor architecture - form and dynamics: The 2009 FASEB Summer Conference on Dynamic Structure of the Nuclear Hormone Receptors." Nucl Recept Signal **7**: e011.
- Navas, P. B., A. L. Redondo, F. D. Cuello-Carrion, L. M. Roig, S. R. Valdez, G. A. Jahn and M. B. Hapon (2014). "Luteal expression of thyroid hormone receptors during gestation and postpartum in the rat." Thyroid **24**(6): 1040-1050.
- Ohara, N., T. Tsujino and T. Maruo (2004). "The role of thyroid hormone in trophoblast function, early pregnancy maintenance, and fetal neurodevelopment." J Obstet Gynaecol Can **26**(11): 982-990.
- Peleg, D., S. Cada, A. Peleg and M. Ben-Ami (2002). "The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis." Obstet Gynecol **99**(6): 1040-1043.
- Perricone, C., C. de Carolis and R. Perricone (2012). "Pregnancy and autoimmunity: a common problem." Best Pract Res Clin Rheumatol **26**(1): 47-60.
- Pestka, A., J. S. Fitzgerald, B. Toth, U. R. Markert and U. Jeschke (2013). "Nuclear hormone receptors and female reproduction." Curr Mol Med **13**(7): 1066-1078.
- Pestka, A., B. Toth, C. Kuhn, S. Hofmann, I. Wiest, G. Wypior, K. Friese and U. Jeschke (2011). "Retinoid X receptor alpha and retinoids are key regulators in apoptosis of trophoblasts of patients with recurrent miscarriages." J Mol Endocrinol **47**(2): 145-156.
- Raab, S., H. Wang, S. Uhles, N. Cole, R. Alvarez-Sanchez, B. Kunnecke, C. Ullmer, H. Matile, M. Bedoucha, R. D. Norcross, N. Ottaway-Parker, D. Perez-Tilve, K. Conde Knape, M. H. Tschop, M. C. Hoener and S. Sewing (2016). "Incretin-like effects of small molecule trace amine-associated receptor 1 agonists." Mol Metab **5**(1): 47-56.
- Rai, R. and L. Regan (2006). "Recurrent miscarriage." Lancet **368**(9535): 601-611.
- Rassow, H., Netzker, Deutzmann (2016). Biochemie, Thieme.
- Revel, F. G., C. A. Meyer, A. Bradaia, K. Jeanneau, E. Calcagno, C. B. Andre, M. Haenggi, M. T. Miss, G. Galley, R. D. Norcross, R. W. Invernizzi, J. G. Wettstein, J. L. Moreau and M. C. Hoener (2012). "Brain-specific overexpression of trace amine-associated receptor 1 alters monoaminergic neurotransmission and decreases sensitivity to amphetamine." Neuropsychopharmacology **37**(12): 2580-2592.
- Rosenbaum, D. M., S. G. Rasmussen and B. K. Kobilka (2009). "The structure and function of G-protein-coupled receptors." Nature **459**(7245): 356-363.
- Scanlan, T. S., K. L. Suchland, M. E. Hart, G. Chiellini, Y. Huang, P. J. Kruzich, S. Frascarelli, D. A. Crossley, J. R. Bunzow, S. Ronca-Testoni, E. T. Lin, D. Hatton, R. Zucchi and D. K. Grandy (2004). "3-Iodothyronamine is an endogenous and rapid-acting derivative of thyroid hormone." Nat Med **10**(6): 638-642.
- Schilddrüsenzentrums, D. (2021). "Schilddrüse und Schwangerschaft." Retrieved 26.05.2021, from <https://www.deutsches-schilddruesenzentrum.de/wissenswertes/schilddruese-und-schwangerschaft/>.
- Slotkin, T. A. and J. Bartolome (1986). "Role of ornithine decarboxylase and the polyamines in nervous system development: a review." Brain Res Bull **17**(3): 307-320.
- Sonderegger, S., J. Pollheimer and M. Knofler (2010). "Wnt signalling in implantation, decidualisation and placental differentiation--review." Placenta **31**(10): 839-847.

Sotnikova, T. D., J. M. Beaulieu, S. Espinoza, B. Masri, X. Zhang, A. Salahpour, L. S. Barak, M. G. Caron and R. R. Gainetdinov (2010). "The dopamine metabolite 3-methoxytyramine is a neuromodulator." PLoS One **5**(10): e13452.

Sotnikova, T. D., M. G. Caron and R. R. Gainetdinov (2009). "Trace amine-associated receptors as emerging therapeutic targets." Mol Pharmacol **76**(2): 229-235.

Stavrou, S., M. Gratz, E. Tremmel, C. Kuhn, S. Hofmann, H. Heidegger, M. Peryanova, K. Hermelink, S. Hutter, B. Toth, D. Mayr, S. Mahner, U. Jeschke and A. Vattai (2018). "TAAR1 induces a disturbed GSK3beta phosphorylation in recurrent miscarriages through the ODC." Endocr Connect **7**(2): 372-384.

Stephenson, M. D., W. H. Kutteh, S. Purkiss, C. Librach, P. Schultz, E. Houlihan and C. Liao (2010). "Intravenous immunoglobulin and idiopathic secondary recurrent miscarriage: a multicentered randomized placebo-controlled trial." Hum Reprod **25**(9): 2203-2209.

Sumi-Ichinose, C., H. Ichinose, E. Takahashi, T. Hori and T. Nagatsu (1992). "Molecular cloning of genomic DNA and chromosomal assignment of the gene for human aromatic L-amino acid decarboxylase, the enzyme for catecholamine and serotonin biosynthesis." Biochemistry **31**(8): 2229-2238.

Szanto, A., V. Narkar, Q. Shen, I. P. Uray, P. J. Davies and L. Nagy (2004). "Retinoid X receptors: X-ploring their (patho)physiological functions." Cell Death Differ **11 Suppl 2**: S126-143.

Toth, B., M. Bastug, C. Scholz, P. Arck, S. Schulze, S. Kunze, K. Friese and U. Jeschke (2008). "Leptin and peroxisome proliferator-activated receptors: impact on normal and disturbed first trimester human pregnancy." Histol Histopathol **23**(12): 1465-1475.

Toth, P. B., Ed. (2016). Fehlgeburten, Totgeburten, Frühgeburten Springer.

Tremmel, E., C. Kuhn, T. Kaltofen, T. Vilsmaier, D. Mayr, S. Mahner, N. Ditsch, U. Jeschke and A. Vattai (2020). "L-Dopa-Decarboxylase (DDC) Is a Positive Prognosticator for Breast Cancer Patients and Epinephrine Regulates Breast Cancer Cell (MCF7 and T47D) Growth In Vitro According to Their Different Expression of Gi- Protein- Coupled Receptors." Int J Mol Sci **21**(24).

Vaillancourt, C., A. Petit and S. Belisle (1998). "Expression of human placental D2-dopamine receptor during normal and abnormal pregnancies." Placenta **19**(1): 73-80.

Vassart, G. and J. E. Dumont (1992). "The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth." Endocr Rev **13**(3): 596-611.

Vassiliou, A. G., E. G. Fragoulis and D. Vassilacopoulou (2009). "Detection, purification and identification of an endogenous inhibitor of L-Dopa decarboxylase activity from human placenta." Neurochem Res **34**(6): 1089-1100.

Vattai, A., E. Akyol, C. Kuhn, S. Hofmann, H. Heidegger, F. von Koch, K. Hermelink, R. Wuerstlein, N. Harbeck, D. Mayr, C. Spitzweg, B. Toth, S. Mahner, U. Jeschke and N. Ditsch (2017). "Increased trace amine-associated receptor 1 (TAAR1) expression is associated with a positive survival rate in patients with breast cancer." J Cancer Res Clin Oncol **143**(9): 1637-1647.

Vattai, A., B. Ziegelmueller, B. Kost, C. Kuhn, S. Hofmann, B. Bayer, K. Anslinger, U. Jeschke and N. Ditsch (2015). "The expression of thyroid hormone receptors (THR) is regulated by the progesterone receptor system in first trimester placental tissue and in BeWo cells in vitro." Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol **195**: 31-39.

---

Velasco, L. F., M. Togashi, P. G. Walfish, R. P. Pessanha, F. N. Moura, G. B. Barra, P. Nguyen, R. Rebong, C. Yuan, L. A. Simeoni, R. C. Ribeiro, J. D. Baxter, P. Webb and F. A. Neves (2007). "Thyroid hormone response element organization dictates the composition of active receptor." J Biol Chem **282**(17): 12458-12466.

Wafa, L. A., H. Cheng, N. Plaa, F. Ghaidi, T. Fukumoto, L. Fazli, M. E. Gleave, M. E. Cox and P. S. Rennie (2012). "Carbidopa abrogates L-dopa decarboxylase coactivation of the androgen receptor and delays prostate tumor progression." Int J Cancer **130**(12): 2835-2844.

Wettschureck, N. and S. Offermanns (2005). "Mammalian G proteins and their cell type specific functions." Physiol Rev **85**(4): 1159-1204.

WHO (1977). "recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976." Acta Obstet Gynecol Scand **56**(3): 247-253.

Ziegelmueller, B., A. Vattai, B. Kost, C. Kuhn, S. Hofmann, B. Bayer, B. Toth, U. Jeschke and N. Ditsch (2015). "Expression of Thyroid Hormone Receptors in Villous Trophoblasts and Decidual Tissue at Protein and mRNA Levels Is Downregulated in Spontaneous and Recurrent Miscarriages." J Histochem Cytochem **63**(7): 511-523.

## 11. Curriculum vitae

## 12. Publikationsliste

von Dr. Aurelia Sabeth Vattai (geb. Pestka)

### Originalarbeiten als Erst- oder Letztautorin

1. 12/2020 Tremmel E., Kuhn C., Kaltofen T., Vilsmaier T., Mayr D., Mahner S., Ditsch N., Jeschke U., **Vattai A.**  
L-Dopa-Decarboxylase (DDC) Is a Positive Prognosticator for Breast Cancer Patients and Epinephrine Regulates Breast Cancer Cell (MCF7 and T47D) Growth In Vitro According to Their Different Expression of G i- Protein- Coupled Receptors  
*International Journal of Molecular Sciences* 2020 Dec 15;21(24):9565. doi: 10.3390/ijms21249565.  
IF: 4,556
2. 03/2020 Vogelsang TLR, Schmoeckel E., Kuhn C., Blankenstein T., Temelkov M., Heidegger H., Kolben TM., Kolben T., Mahner S., Mayr D., Jeschke U., **Vattai A.**  
Regulation of LCoR and RIP140 expression in cervical intraepithelial neoplasia and correlation with CIN progression and dedifferentiation.  
*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2020 Mar 10. doi: 10.1007/s00432-020-03178-x.  
Online ahead of print.  
IF: 3,656
3. 02/2019 Tremmel E., Hofmann S., Kuhn C., Heidegger H., Heublein S., Hermelink K., Wuerstlein R., Harbeck N., Mayr D., Mahner S., Ditsch N., Jeschke U., **Vattai A.**  
Thyronamine regulation of TAAR1 expression in breast cancer cells and investigation of its influence on proliferation and migration  
*Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2019  
Feb 19;11:87-97. doi: 10.2147/BCTT.S178721.  
IF: 1,19
4. 01/2019 Heublein S., Page S., Mayr D., Schmoeckel E., Trillsch F., Marmé F., Mahner S., Jeschke U., **Vattai A.**  
Potential Interplay of the Gatipotuzumab Epitope TA-MUC1 and Estrogen Receptors in Ovarian Cancer.  
*International Journal of Molecular Science* 2019  
Jan 12; 20(2). pii: E295. doi: 10.3390/ijms20020295.  
IF: 3,687
5. 06/2018 Heublein S., Friese K., Kost B., Marme F.; Kuhn C., Mahner S., Dannecker C., Mayr D., Jeschke U., **Vattai A.**  
PPARgamma expression is diminished in macrophages of recurrent miscarriage placentas  
*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2018  
Oct;144(10):1899-1907. doi: 10.1007/s00432-018-2706-5. Epub 2018 Jul 30.  
IF: 3,081

6. 05/2018 Gratz MJ., Stavrou S., Kuhn C., Hofmann S., Hermelink K., Heidegger H., Hutter S., Mayr D., Mahner S., Jeschke U., **Vattai A.**  
Dopamine synthesis and dopamine receptor expression are disturbed in recurrent miscarriages.  
*Endocrine Connections* 2018 May;7(5):727-738. doi: 10.1530/EC-18-0126. Epub 2018 Apr 23.  
IF: 2,541
7. 02/2018 Stavrou S., Gratz M., Tremmel E., Kuhn C., Hofmann S., Heidegger H., Peryanova M., Hermelink K., Hutter S., Toth B., Mayr D., Mahner S., Jeschke U., **Vattai A.**  
TAAR1 induces a disturbed GSK3 $\beta$  phosphorylation in recurrent miscarriages through the ODC.  
*Endocrine Connections* 2018 Feb;7(2):372-384. doi:10.1530/EC-1;7-0272.  
IF: 2,541
8. 10/2017 **Vattai A.**, Cavailles V., Sixou S., Beyer S., Kuhn C., Peryanova M., Heidegger H., Hermelink K., Mayr D., Mahner S., Dannecker C., Jeschke U., Kost B.  
Investigation of RIP140 and LCoR as independent markers for poor prognosis in cervical cancer.  
*Oncotarget*. 2017 Oct 31;8(62):105356-105371. doi: 10.18632/oncotarget.22187. eCollection 2017 Dec 1.  
IF: 5,168
9. 04/2017 **Vattai A.**, Akyol E., Kuhn C., Hofmann S., Heidegger H., von Koch F., Hermelink K., Wuerstlein R., Harbeck N., Mayr D., Spitzweg C., Toth B., Mahner S., Jeschke U., Ditsch N.  
Increased trace amine associated receptor 1 (TAAR1) expression is associated with a positive survival rate in patients with breast cancer.  
*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*  
doi: 10.1007/s00432-017-2420-8; 2017 Apr 13.  
IF: 3,503
10. 12/2015 **Vattai A.**, Ziegelmüller B., Kost B., Kuhn C., Hofmann S., Bayer B., Anslinger K., Jeschke U., Ditsch N.  
The expression of thyroid hormone receptors (THR) is regulated by the progesterone receptor system in first trimester placental tissue and in BeWo cells in vitro.  
*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015, Dec;195:31-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.003. Epub 2015 Sep 30.  
IF: 1,695
11. 08/2011 **Pestka A.**, Toth B., Kuhn C., Hofmann S., Wiest I., Wypior G., Friese K., Jeschke U.  
Retinoid-X-receptor and retinoids are key regulators in apoptosis of trophoblasts of patients with recurrent miscarriages.  
*Journal of Molecular Endocrinology* 2011 Aug 30;47(2):145-56  
IF: 3,485

## Originalarbeiten als Koautorin

12. 04/2021 Beilner D., Kuhn C., Kost BP, Vilsmaier T., **Vattai A.**, Kaltofen T., Mahner S., Schmoeckel E., Dannecker C., Jückstock J., Mayr D., Jeschke U., Heidegger HH.  
Nuclear receptor corepressor (NCoR) is a positive prognosticator for cervical cancer  
*The Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2021 Apr 16. doi: 10.1007/s00404-021-06053-3. PMID: 33861372  
IF: 2,283
13. 03/2021 Buchholz A., **Vattai A.**, Fürst S., Vilsmaier T., Kuhn C., Schmoeckel E., Mayr D., Dannecker C., Mahner S., Jeschke U., Heidegger HH.  
EP4 as a Negative Prognostic Factor in Patients with Vulvar Cancer  
*Cancers (Basel)*. 2021 Mar 19;13(6):1410. doi: 10.3390/cancers13061410. PMID: 33808776  
IF: 6,126
14. 03/2021 Ansorge N., Dannecker C., Jeschke U., Schmoeckel E., Mayr D., Heidegger HH, **Vattai A.**, Burgmann M., Czogalla B., Mahner S., Fuerst S.  
Combined COX-2/PPAR $\gamma$  Expression as Independent Negative Prognosticator for Vulvar Cancer Patients  
*Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 10;11(3):491. doi: 10.3390/diagnostics11030491. PMID: 33802010  
IF: 3,110
15. 02/2021 Wang Q., **Vattai A.**, Vilsmaier T., Kaltofen T., Steger A., Mayr D., Mahner S., Jeschke U., Hildegard Heidegger H.  
Immunogenomic Identification for Predicting the Prognosis of Cervical Cancer Patients  
*International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Feb 28;22(5):2442. doi: 10.3390/ijms22052442. PMID: 33671013  
IF: 4,556
16. 02/2021 Löb S., **Vattai A.**, Kuhn C., Schmoeckel E., Mahner S., Wöckel A., Kolben T., Keil C., Jeschke U., Vilsmaier T.  
Pregnancy Zone Protein (PZP) is significantly upregulated in the decidua of recurrent and spontaneous miscarriage and negatively correlated to Glycodelin A (GdA)  
*Journal of Reproductive Immunology* 2021 Feb; 143:103267. doi: 10.1016/j.jri.2020.103267. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33388716  
IF: 4,018
17. 01/2021 Zehni AZ, Batz F., **Vattai A.**, Kaltofen T., Schrader S., Jacob SN., Mumm JN, Heidegger HH, Ditsch N., Mahner S., Jeschke U., Vilsmaier T.  
The Prognostic Impact of Retinoid X Receptor and Thyroid Hormone Receptor alpha in Unifocal vs. Multifocal/Multicentric Breast Cancer  
*International Journal of Molecular Sciences*. 2021 Jan 19;22(2):957. doi: 10.3390/ijms22020957. PMID: 33478016  
IF: 4,556

18. 12/2020 Wanka G., Schmoeckel E., Mayr D., Fuerst S., Kuhn C., Mahner S., Knabl J., Karsten MM, Dannecker C., Heidegger HH, **Vattai A.**, Jeschke U., Jueckstock J. LDOC1 as Negative Prognostic Marker for Vulvar Cancer Patients  
*International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Dec 5;21(23):9287. doi: 10.3390/ijms21239287. PMID: 33291445  
IF: 4,556
19. 12/2020 Zheng M., Mullikin H., Hester A., Czogalla B., Heidegger H., Vilsmaier T., **Vattai A.**, Chelariu-Raicu A., Jeschke U., Trillsch F., Mahner S., Kaltofen T. Development and Validation of a Novel 11-Gene Prognostic Model for Serous Ovarian Carcinomas Based on Lipid Metabolism Expression Profile  
*International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Dec 1;21(23):9169. doi: 10.3390/ijms21239169. PMID: 33271935  
IF: 4,556
20. 10/2020 Kaltofen T, Preinfalk V, Schwertler S, Fraungruber P, Heidegger H, Vilsmaier T, **Vattai A.**, Czogalla B, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Trillsch F. Potential of platinum-resensitization by Wnt signaling modulators as treatment approach for epithelial ovarian cancer  
*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2020 Oct;146(10):2559-2574. doi: 10.1007/s00432-020-03317-4. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32681294  
IF: 3,656
21. 09/2020 Ye Y., Peng L., **Vattai A.**, Deuster E., Kuhn C., Dannecker C., Mahner S., Jeschke U., von Schönfeldt V., Heidegger HH. Prostaglandin E2 receptor 3 (EP3) signaling promotes migration of cervical cancer via urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR)  
*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2020 Sep;146(9):2189-2203. doi: 10.1007/s00432-020-03272-0. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488496  
IF: 3,656
22. 08/2020 Löb S., **Vattai A.**, Kuhn C., Schmoeckel E., Mahner S., Wöckel A., Kolben T., Szekeres-Bartho J., Jeschke U., Vilsmaier T. Spliceosome protein EFTUD2 is upregulated in the trophoblast of spontaneous miscarriage and hydatidiform mole  
*Journal of Reproductive Immunology* 2020 Aug;140:103149. doi: 10.1016/j.jri.2020.103149. Epub 2020 May 18. PMID: 32447180  
IF: 4,018
23. 01/2020 Dietlmeier S., Ye Y., Kuhn C., **Vattai A.**, Vilsmaier T., Schröder L., Kost BP, Gallwas J., Jeschke U., Mahner S., Heidegger HH. The prostaglandin receptor EP2 determines prognosis in EP3-negative and galectin-3-high cervical cancer cases.  
*Scientific Reports* 2020 Jan 24;10(1):1154. doi: 10.1038/s41598-020-58095-3. IF: 4,112
24. 12/2019 Wang Q., Schmoeckel E., Kost B., Kuhn C., **Vattai A.**, Vilsmaier T., Mahner S., Mayr D., Jeschke U., Heidegger H. Higher CCL22+ cells infiltration is associated with poor prognosis in cervical cancer patients  
*Cancers (Basel)*. 2019 Dec 12;11(12):2004. doi: 10.3390/cancers11122004. PMID: 31842422  
IF: 6,162

25. 10/2018 Kolben TM., Rogatsch E., **Vattai A.**, Hester A., Kuhn C., Schmoeckel E., Mahner S., Jeschke U., Kolben T.  
PPARgamma expression is diminished in macrophages of recurrent miscarriage placentas  
*International Journal of Molecular Science* 2018 Jun 26;19(7). pii: E1872. doi: 10.3390/ijms19071872.  
IF: 3,687
26. 05/2018 Ye Y., **Vattai A.**, Ditsch N., Kuhn C., Rahmeh M., Mahner S., Rippahn M., Immler R., Sperandio M., Jeschke U., von Schönfeldt V.  
Prostaglandin E2 receptor 3 signaling is induced in placentas with unexplained recurrent pregnancy losses.  
*Endocrine Connections* 2018 May;7(5):749-761. doi: 10.1530/EC-18-0106. Epub 2018 Apr 26.  
IF: 2,541
27. 09/2017 Friese K., 2, Kost B., **Vattai A.**, Kuhn C., Mahner S., Dannecker C., Jeschke U., Heublein S.  
The G-Protein-Coupled-Estrogen Receptor (GPER / GPR30) may serve as an independent prognostic marker in early stage cervical cancer  
*Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2017 Sep  
IF: 3,503
28. 07/2017 Heidegger H., Dietlmeier S., Ye Y., Kuhn C., **Vattai A.**, Aberl C., Jeschke U., Mahner S., Kost B.  
The Prostaglandin EP3 Receptor Is an Independent Negative Prognostic Factor for Cervical Cancer Patients.  
*International Journal of Molecular Science* 2017 Jul 19;18(7). pii: E1571. doi: 10.3390/ijms18071571.;  
IF: 3,226
29. 11/2016 Knabl J., **Vattai A.**, Hüttenbrenner R., Hutter S., Karsten M., Jeschke U.  
RXRa is upregulated in first trimester endometrial glands of spontaneous abortions unlike LXR and PPARy.  
*European Journal of Histochemistry* 2016; 60:2665  
doi:10.4081/ejh.2016.2665 Epub Sep 16.  
IF: 2,421
30. 02/2016 Weber M., Göhner C., Martin SS., **Vattai A.**, Hutter S., Parraga M., Jeschke U., Schleussner E., Markert UR., Fitzgerald JS.  
Unique trophoblast stem cell- and pluripotency marker staining patterns depending on gestational age and placenta-associated pregnancy complications.  
*Cell Adhesion and Migration* 2016 Feb 25:1-10.  
IF (2014): 4,505

31. 12/2015 Jäger BA., Finkenzeller C., Bock C., Majunke L., Jueckstock JK., Andergassen U., Neugebauer JK., **Pestka A.**, Friedl TW., Jeschke U., Janni W., Doisneau-Sixou S.F., Rack BK.  
Estrogen Receptor and HER2 Status on Disseminated Tumor Cells and Primary Tumor in Patients with Early Breast Cancer.  
*Translational Oncology*; 2015 Dec;8(6):509-16. doi: 10.1016/j.tranon.2015.11.009  
IF (2014): 2,884
32. 07/2015 Ziegelmüller B., **Vattai A.**, Kost B., Kuhn C., Hofmann S., Bayer B., Toth B., Jeschke U., Ditsch N.  
Expression of Thyroid Hormone Receptors in Villous Trophoblasts and Decidual Tissue at Protein and mRNA Levels is Downregulated in Spontaneous and Recurrent Miscarriages.  
*Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2015 Jul;63(7):511-23. doi: 10.1369/0022155415582052. Epub 2015 Mar 26., PMID: 25814482  
IF (2014): 1,959
33. 10/2014 Polzer B., Medoro G., Pasch S., Fontana F., Zorzino L., **Pestka A.**, Andergassen U., Meier-Stiegen F., Czyz ZT., Alberter B., Treitschke S., Schamberger T., Sergio M., Bregola G., Doffini A., Gianni S., Calanca A., Signorini G., Bolognesi C., Hartmann A., Fasching PA., Sandri MT., Rack B., Fehm T., Giorgini G., Manaresi N., Klein CA.  
Molecular profiling of single circulating tumor cells with diagnostic intention.  
*EMBO Mol Med*. 2014 Oct 30;6(11):1371-86. doi: 10.15252/emmm.201404033.  
IF: 8,665
34. 04/2013 Knabl J., **Pestka A.**, Hüttenbrenner R., Plösch T., Ensenaer R., Welbergen L., Hutter S., Günthner-Biller M., Jeschke U.  
The liver x receptor in correlation with other nuclear receptors in spontaneous and recurrent abortions.  
*PPAR Research* 2013;575604. doi: 10.1155/2013/575604. Epub 2013 Apr 15.  
IF: 2,509
35. 09/2011 Pavlik R., Wypior G., Hecht S., Papadopoulos P., Kupka M., Thaler C., I. Wiest, **Pestka A.**, Friese K., Jeschke U.  
Induction of G protein-coupled estrogen receptor (GPER) and nuclear steroid hormone receptors by gonadotropins in human granulosa cells.  
*Journal of Histochemistry and Cell Biology* 2011 Sep;136(3):289-99. doi: 10.1007/s00418-011-0846-7. Epub 2011 Aug 2.  
IF: 2,588

## Übersichtsartikel/Reviews

36. 11/2017 Knabl J., **Vattai A.**, Ye Y., Jueckstock J., Hutter S., Kainer F., Mahner S., Jeschke U.  
Role of Placental VDR Expression and Function in Common Late Pregnancy Disorders.  
*International Journal of Molecular Science* 2017 Nov 6;18(11). pii: E2340. doi: 10.3390/ijms18112340. Review.  
IF: 3,226
37. 07/2017 Ye Y., **Vattai A.**, Zhang X., Zhu J., Thaler CJ., Mahner S., Jeschke U., von Schönfeldt V.  
Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases.  
*International Journal of Molecular Science* 2017 Jul 29;18(8). pii: E1651. doi: 10.3390/ijms18081651. Review.  
IF: 3,226
38. 10/2012 **Pestka A.**, Fitzgerald JS, Toth B., Jeschke U.  
Nuclear Hormone Receptors and Female Reproduction  
*Current Molecular Medicine* 2013 Aug;13(7):1066-78. Review.  
IF: 4,197
39. 08/2010 Arck P., Toth B., **Pestka A.**, Jeschke U.  
Nuclear receptors of the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) family in gestational diabetes: from animal models to clinical trials.  
*Biology of Reproduction* 2010 Aug 1;83(2):168-76. Epub 2010 Apr 28.  
Review  
IF: 3,87

## Buchkapitel

40. 10/2016 **Vattai A.**, Jeschke U.  
Fehlgeburten, Totgeburten, Frühgeburten – Ursachen, Prävention und Therapie.  
*Springer-Verlag*, Herausgeberin: Frau Prof. Dr. Toth  
Unterkapitel 5: Bedeutung immunologischer Prozesse im 2./3. Trimenon  
Doi 10.1007/978-3-662-50424-6, ISBN 978-3-662-50423-9

### 13. Danksagung

Sehr herzlich möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich bei meiner Habilitation begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Sven Mahner, Ärztlicher Direktor der LMU Frauenklinik, für die Möglichkeit, meine Habilitation an der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der LMU erstellen zu können. Ferner danke ich ihm für seine Bereitschaft, mich als geschäftsführender Fachmentor durch den Habilitationsprozess zu begleiten. Sein entgegengebrachtes Vertrauen und die kontinuierliche Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeiten haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein ausdrücklicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. rer. nat. Udo Jeschke, dem Initiator der Habilitation. Er hat mich bereits als Doktorandin in sein Team aufgenommen und als Mentor über die gesamte Dauer der Forschungsarbeit hervorragend betreut. Sein Fachwissen und seine unablässige Bereitschaft, mich zu fördern, haben mich stets motiviert.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Klaus Friese, ehemaliger Ärztlicher Direktor der LMU Frauenklinik, der meine Begeisterung für die Forschung geweckt und mich in meiner frühen akademischen Laufbahn unterstützt hat.

Frau Prof. Dr. med. Doris Mayr, stellvertretende Direktorin des Pathologischen Instituts der LMU und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Fabian Trillsch, stellvertretender Direktor der LMU Frauenklinik, danke ich herzlich für ihre Unterstützung als Fachmentoren.

Ohne die tatkräftige Unterstützung meines Labor-Teams wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Daher bedanke ich mich ganz herzlich bei Frau Christina Kuhn sowie allen weiteren Mitarbeiterinnen des Forschungslabors.

Frau Prof. Dr. med. Bettina Toth, Direktorin der Universitätsklinik Innsbruck für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, danke ich für das langjährige fachkundige Mentoring.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Hutter danke ich herzlich für seine kontinuierliche fachliche Unterstützung.

Ich danke Frau Prof. Dr. med. Ditsch, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dr. Thomas Kolben, Frau Dr. med. Helene Heidegger, Frau Dr. med. Theresa Vilsmaier und Herrn Dr. med. Till Kaltoven für den wissenschaftlichen Austausch.

Ein herzlicher Dank geht an Frau Christine Friedl für ihre langjährige Unterstützung im Rahmen meines Werdegangs.

Meinen Doktoranden Frau Eileen Tremmel, Frau Nadine Kremer, Frau Stavroula Stavrou, Herrn Lauritz Vogelsang und Herrn Michael Gratz danke ich für ihren engagierten Einsatz und der vertrauensvollen Zusammenarbeit bei der Umsetzung gemeinsamer Projekte.

Meinem Ehemann, der mich während der Habilitationsphase immerzu einzigartig und liebevoll unterstützt hat, danke ich von ganzem Herzen.

Einen ganz besonderen Dank möchte ich meinen Eltern aussprechen für Ihre Unterstützung bei all meinen akademischen und beruflichen Vorhaben.

## 14. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- die vorgelegte Habilitationsschrift selbständig ohne fremde Hilfe verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht ist,
- dass ich bisher keine anderweitigen Habilitationen und Habilitationsversuche angestrebt habe,
- mir noch nie ein akademischer Grad entzogen wurde und auch kein Verfahren gegen mich anhängig ist, dass die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

München, 29.05.2021

Dr. med. Aurelia Vattai

## 15. Originalarbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift basiert auf folgenden Originalarbeiten:

1. Ziegel­müller B., **Vattai A.**, Kost B., Kuhn C., Hofmann S., Bayer B., Toth B., Jeschke U., Ditsch N.  
Expression of Thyroid Hormone Receptors in Villous Trophoblasts and Decidual Tissue at Protein and mRNA Levels is Downregulated in Spontaneous and Recurrent Miscarriages.  
*Journal of Histochemistry and Cytochemistry*. 2015 Jul;63(7):511-23. doi: 10.1369/0022155415582052. Epub 2015 Mar 26., PMID: 25814482
  
2. **Vattai A.**, Ziegel­müller B., Kost B., Kuhn C., Hofmann S., Bayer B., Anslinger K., Jeschke U., Ditsch N.  
The expression of thyroid hormone receptors (THR) is regulated by the progesterone receptor system in first trimester placental tissue and in BeWo cells in vitro.  
*European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015, Dec;195:31-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.003. Epub 2015 Sep 30.
  
3. Stavrou S., Gratz M., Tremmel E., Kuhn C., Hofmann S., Heidegger H., Peryanova M., Hermelink K., Hutter S., Toth B., Mayr D., Mahner S., Jeschke U., **Vattai A.**  
TAAR1 induces a disturbed GSK3 $\beta$  phosphorylation in recurrent miscarriages through the ODC.  
*Endocrine Connections* 2018 Feb;7(2):372-384. doi:10.1530/EC-1; 7-0272.
  
4. Gratz MJ., Stavrou S., Kuhn C., Hofmann S., Hermelink K., Heidegger H., Hutter S., Mayr D., Mahner S., Jeschke U., **Vattai A.**  
Dopamine synthesis and dopamine receptor expression are disturbed in recurrent miscarriages.  
*Endocrine Connections* 2018 May;7(5):727-738. doi: 10.1530/EC-18-0126. Epub 2018 Apr 23.