

## **Zusammenfassung**

Ziel dieser Arbeit war es, den Einfluss von Mastzellen auf reproduktive Prozesse und die zugrunde liegenden Mechanismen genauer zu untersuchen.

Zu Beginn wurde die phasenabhängige Variation der Mastzellzahl im Verlauf des murinen Östruszyklus sowie in der frühen Trächtigkeit analysiert. Uterine Mastzellen präsentierten sich quantitativ am stärksten im Östrus (rezeptive Phase). Sie verblieben auf hohem Niveau, wenn die Implantation der Blastozyste in das maternale Endometrium erfolgte und fielen bei nicht erfolgter Befruchtung ab.

Für weitere Experimente bediente man sich eines Mausmodells mit nachgewiesener Mastzelldefizienz (C57BL/6J-*Kit*<sup>W-sh/W-sh</sup> (W-sh)). Diese resultierte in einer deutlichen Abnahme der Anzahl an Implantationen, die jedoch nach Rekonstitution mit Knochenmark-generierten Mastzellen (BMMC) vollständig auf das Niveau der Wildtypen angehoben werden konnte. Ebenso führte die Mastzelldefizienz zu einer ungenügenden Ausbildung der Spiralarterien und somit zu suboptimal entwickelten Plazenten. Auch diese Abnormalitäten konnten mittels BMMC-Transfer behoben werden. Die Mastzelldefizienz resultierte in einer signifikant geringeren Implantationsgröße an den Tagen 5 und 6 *post coitum*, was ursächlich für die abnormale Plazentation sein könnte. Als Mediatoren dieser Prozesse werden die Mastzellprotease-8 sowie TGF- $\beta$  und CtGF vorgeschlagen, indem sie ein Gleichgewicht in Bezug auf ihre Anwesenheit bzw. Interaktion ausbilden. Allerdings scheinen Mastzellen ihren positiven Einfluss auf die Trächtigkeit nur dann ausüben zu können, wenn ihnen Galektin-1 (Gal-1) als Mediator zu Verfügung steht. W-sh-Mäuse, die BMMC von Gal-1-defizienten Weibchen erhielten, wiesen eine hohe Rate an intrauterinem Tod auf. Hervorgerufen wurde dies durch eine mangelhafte Plazentaentwicklung bzw. Modifikation der Spiralarterien, möglicherweise aufgrund der eingeschränkten Migration von Gal-1-defizienten Mastzellen in den Uterus.

Die Daten der vorliegenden Arbeit bieten neue Einblicke in die Funktionen von Mastzellen: Sie unterstützen die Implantation, Dezidualisierung und Plazentation, die letztlich durch Interaktion verschiedener Mediatoren an der föto-maternalen Grenzfläche eine uneingeschränkte Entwicklung des Föten gewährleisten. Somit bieten sie bislang unbekanntes Forschungsansätze für das Verständnis des Paradoxons ‚Schwangerschaft‘.

## **Summary**

The aim of this study was to investigate the influence of mast cells on reproductive processes and the underlying mechanisms.

At first, stage-dependent variations in mast cell frequencies during the hormonal regulated murine estrous cycle as well as on early pregnancy stages, e.g. days 2 and 5 were investigated. The number of mast cells (MCs) reached their highest level during estrus (receptive phase) and remained high if implantation of the blastocyst within the maternal endometrium occurred. If no pairing took place, the number of MCs went back to the levels observed in diestrus.

For subsequent experiments a well established mouse model was used, namely C57BL/6J-*Kit*<sup>W-sh/W-sh</sup> (W-sh mice). Because of their MC-deficiency they represent a useful tool to address the functions of MCs in pregnancy establishment and maintenance. A defective *c-Kit* gene expression and therefore a lack of MCs resulted in significantly reduced numbers of implanted blastocysts, which could be completely restored by reconstitution with bone marrow-derived mast cells (BMMC). W-sh mice developed significantly smaller placentas and showed impaired spiral artery remodeling. These defects could be completely corrected by BMMC-transfer. The restricted placentation could be the consequence of a suboptimal implantation process as significant smaller implantations on gestation days 5 and 6 could be observed. Possible mediators of these processes could be mast cell protease-8 as well as TGF- $\beta$  and CtGF which act through a direct and orchestrated interaction. However, obviously MCs only positively influence the nidation of the blastocyst and pregnancy outcome when Galectin-1 (Gal-1) is stored within their granules. W-sh females, transferred with BMMC from Gal-1-deficient mice, lost the majority of their fetuses because of an inadequate placentation and spiral artery modification.

The data of the present work reveal novel mast cell functions with respect to pivotal pregnancy-related processes like implantation, decidualization and placentation which have one aspect in common: The nonrestrictive development of the fetus *in utero*. These processes are arranged by the interaction of different mediators at the fetal-maternal interface. Consequently these data provide so far unknown research approaches for the understanding of the pregnancy paradigm.