

Genomische und nichtgenomische Effekte von Xenoöstrogenen

G. Vollmer, J. Wober, K. Heinrich, M. Krumbholz, I. Weißwange

Molekulare Zellphysiologie und Endokrinologie, Institut für Zoologie, TU-Dresden.

Zusammenfassung

Mögliche schädliche Effekte von Xenoöstrogenen auf Mensch und Tier werden nach wie vor kontrovers diskutiert. Um an dieser Diskussion mitzuwirken, war es Ziel des beantragten Projektes, zur Aufklärung der molekularen Wirkmechanismen von Xenoöstrogenen beizutragen. Schwierigkeiten im Verständnis der zellulären Wirkmechanismen von Xenoöstrogenen liegen im Zusammenspiel genomischer und nicht-genomischer Wirkmechanismen, in unterschiedlichen Wirkspektren der Substanzen an homodimeren bzw. heterodimeren Komplexen aus Östrogenrezeptor- α und - β , sowie in der Organselektivität der Wirkung von Xenoöstrogenen begründet. In den jetzt durchgeführten Untersuchungen haben wir uns auf genomische Effekte konzentriert, die mittels transfizierter Zellen gemessen werden können. Als Zielorgan für Organselektivität der Wirkung wurde das Endometrium ausgewählt und die schlecht transfizierbare endometriale Adenokarzinomzelllinie RUCA-I als Modell für Transfektionsexperimente durch die humane endometriale Zelllinie HEC-1B ersetzt. In dieser Zelllinie wurde die Wirkung ausgewählter Phytoöstrogene und der Industriechemikalien Bisphenol A und o,p'-DDT an zahlreichen Kombinationen der Östrogenrezeptoren - α und - β mit verschiedenen Reporterkonstrukten geprüft. Nach erheblichem experimentellen Aufwand zur Standardisierung der Transfektionen konnte gezeigt werden, dass der Complement C3 Promotor in HEC 1B-Zellen durch den mit Phytoöstrogenen beladenen Östrogenrezeptor- β aktiviert wird, während diese Aktivierung durch die Industriechemikalien Bisphenol-A und o,p'-DDT nicht zu erfolgen scheint. Es konnte ausgeschlossen werden, dass Schwierigkeiten bei Transfektionsexperimenten in den Zellkulturbedingungen begründet sind. Alle o.g. Substanzen, mit Ausnahme von o,p'-DDT aktivierten die Alkalische Phosphatase Aktivität in der endometrialen Adenokarzinomzelllinie Ishikawa in einer dosisabhängigen Weise.

Fortschritte für Wissenschaft und/oder Technik

Bezüglich unseres Wissens um die Wirkung natürlicher und synthetischer Steroidhormone, besonders für Östrogene, haben sich in den letzten Jahren folgende drei wesentliche neue Erkenntnisse ergeben: 1. Es gibt mindestens zwei Östrogenrezeptoren α und β , 2. Östrogene wirken äußerst organspezifisch und 3. Östrogene aktivieren schnelle, nicht-genomische Effekte. Ziel des Projektes war es, zur Aufklärung der molekularen Wirkmechanismen von Xenoöstrogenen, unter Berücksichtigung der neuen molekularen Gegebenheiten, beizutragen. Durch die Co-Transfektion des Östrogenrezeptors β mit einem Reporterkonstrukt, das den Complement C3 Promotor enthält, ist es jetzt möglich, die Wirkung von Xenoöstrogenen auf die Aktivierung des Östrogenrezeptors β zu erfassen. Ursprünglich war geplant gewesen, derartige Systeme organspezifisch mit Zelllinien verschiedenster endokriner Zielorgane zu etablieren. Dieses Vorhaben muss auf Grund des hohen Optimierungsaufwands kritisch hinterfragt und diskutiert werden. Für die Prüfung der Wirkungen von Xenoöstrogenen hinsichtlich Organselektivität *in vitro* sollte statt dessen auf Zellkultursysteme zurückgegriffen werden, deren endogene Genregulation Östrogen-abhängig reguliert ist, so wie im Rahmen unserer Arbeiten für die humane endometriale Adenokarzinomzelllinie dargestellt. Schnelle nicht-genomische Effekte von Xenoöstrogenen konnten in den uns zur Verfügung stehenden Zelllinien zwar gezeigt werden, eine Standardisierung der Assays war trotz erheblicher Anstrengungen jedoch nicht möglich.

Empfehlungen für die Praxis

Molekulare Wirkmechanismen von Xenoöstrogenen sollten in eine Risikobewertung für diese Substanzen mit einbezogen werden. Konkret können wir unter Berücksichtigung der eigenen Befunde und von Literaturdaten folgende Empfehlung aussprechen: Eine Risikobewertung von Xenoöstrogenen sollte zukünftig die Elemente Rezeptorspezifität und Organselektivität enthalten.