

Forschungsberichtsblatt

Thema: Identifizierung und Charakterisierung von antiandrogen aktiven Fremdstoffen mittels Transaktivierungsassays und molecular modeling Verfahren

Projektleiter: Professor Dr. Eisenbrand, Universität Kaiserslautern

Zuwendungsnummer: BWB 99002

1. Kurzbeschreibung der Forschungsergebnisse

Im Rahmen dieses Forschungsvorhabens wurden vier *in vitro* Testsysteme zur Erfassung antiandrogener Aktivität etabliert und validiert: ein transgener transienter Transaktivierungsassay in COS-7 Zellen, ein transgener Transaktivierungsassay in stabil transfizierten T47D-Luciferase Zellen, ein endogener PSA Assay in T47D Zellen und ein endogener TRPM-2 mRNA Assay in T47D Zellen. Alle vier Testansätze erlauben die Bestimmung antiandrogener Aktivität.

Ausgehend von bereits bekannten Antiandrogenern wurden zwei Leitstruktur-Elemente entwickelt, anhand derer über die online Strukturdatenbank „Beilstein-Crossfire“ eine Reihe strukturell verwandter Verbindungen identifiziert werden konnten. Diese Verbindungen, vor allem Phenylharnstoff-Analoga und Benzophenon-Derivate, wurden zur Validierung der Auswahlstrukturelemente für die datenbankgestützte Struktursuche auf ihr antiandrogenes Potential untersucht. Die im Forschungsvorhaben erzielten Ergebnisse zeigen, dass die von uns ermittelten Leitstrukturen für Antiandrogene ein brauchbares Modell zur Identifizierung weiterer potentiell antiandrogen aktiver Verbindungen darstellen. Die meisten der über online Strukturdatenbanksuche ermittelten Verbindungen konnten mittels der etablierten *in vitro* Testsysteme tatsächlich als antiandrogene Verbindungen identifiziert werden. Die erhaltenen Daten wurden zur Berechnung von quantitativen Struktur-Aktivitätsbeziehungen (QSAR) herangezogen. Zwei brauchbare Modelle zur Vorhersage antiandrogener Aktivität konnten hieraus entwickelt werden.

2. Welche Fortschritte ergeben sich in Wissenschaft und/oder Technik durch die Forschungsergebnisse?

Im Verlauf des Forschungsvorhabens hat sich eindeutig gezeigt, dass zusätzlich zu den in vitro und in vivo bereits untersuchten estrogenen/antiestrogenen Wirkungen, mögliche androgene/antiandrogene Wirkungen nicht vernachlässigt werden dürfen. Systematische Untersuchungen auf diesem Gebiet befinden sich trotz einiger Fortschritte noch im Anfangsstadium. Die Identifizierung relevanter Verbindungen kann durch den Einsatz geeigneter in vitro Testansätze erfolgen, die eine schnelle und sensitive Erfassung hormonell aktiver Verbindungen ermöglichen. Auch wenn bei diesen in vitro Ansätzen Metabolismus und Pharmakokinetik nicht berücksichtigt werden, stellen sie doch vielversprechende Schnellverfahren dar, um Antiandrogene mit hoher Empfindlichkeit zu detektieren. Damit können aufwendigere Untersuchungen, z.B. Tierversuche, auf das für eine weitere Abklärung notwendige Maß eingeschränkt werden.

Die in diesem Forschungsvorhaben entwickelten in vitro Testansätze können einen substantiellen Beitrag zur Erfassung bisher unbekannter Antiandrogene liefern. Die ermittelten Struktur-Wirkungsbeziehungen lassen erste Vorhersagen des zu erwartenden antiandrogenen Potentials zu.

3. Welche Empfehlungen ergeben sich aus den Forschungsergebnissen für die Praxis?

Insgesamt tragen die Ergebnisse des durchgeführten Forschungsvorhabens zur Identifizierung potentiell gesundheitlich nachteiliger hormoneller Wirkungen und damit zur Identifizierung eines möglichen Schädigungs- bzw. Gefährdungspotentials anthropogener, aber auch natürlicher Verbindungen bei. Der hierdurch mögliche neue mechanistische Ansatz kann für eine umfassende Risikobewertung von erheblicher Bedeutung sein.

Für die Praxis stehen damit in vitro Testverfahren zur Verfügung, die auch routinemäßig eingesetzt werden können.