

## **Forschungsberichtsblatt**

zum Projekt

### **Genomische und nichtgenomische Effekte von Xenööstrogenen (BWB 99009)**

**Prof. Dr. Schiffmann, Universität Rostock, Lehrstuhl für Tierphysiologie**

Die Präsenz von Xenööstrogenen in der Umwelt stellt weiterhin ein Problem dar, das kontroverse Diskussionen auslöst und in weiten Kreisen der Bevölkerung zu Verunsicherung führt. Dies ist unter anderem auf fehlende Informationen zur Risikoermittlung, die auch aus Analysen geeigneter biologischer Endpunkte gewonnen werden müßten, zurückzuführen. Das vorliegende Projekt hatte somit die Aufgabe (a) molekulare Wirkmechanismen von Östrogenen auf zellulärer Ebene aufzuklären und (b) basierend auf derartigen Erkenntnissen ein effektives und zuverlässiges Testsystem für Umweltöstrogene zu entwickeln. Dazu wurden zunächst die begonnenen Arbeiten zur Beeinflussung des intrazellulären Kalziumspiegels durch Östrogene fortgesetzt. Es stellte sich heraus, daß BSA-konjugiertes 17-Östradiol zumindest den bereits zuvor beschriebenen kurzzeitigen, durch Antiöstrogen hemmbaren Kalziumanstieg induziert, was als Hinweis auf einen membranständigen Rezeptor zu werten ist. Die bereits erkannten Veränderungen des Zytoskeletts unter Östrogeneinwirkung gehen auch mit deutlichen morphologischen Veränderungen einher, die den Zell-Substratkontakt erheblich beeinflussen. Daher schien es sinnvoll, die Dynamik dieser Veränderungen in Zusammenarbeit mit Prof. B. Wolf, TU München, mit einem von ihm entwickelten Zell-Mikroelektroden-Chip zu messen und zu quantifizieren. Die Ergebnisse zeigen, daß es möglich ist derartige Messungen vorzunehmen und den zeitlichen Verlauf der Veränderungen zu erfassen. - Da bekannt ist, daß Östrogene spezifische Einflüsse auf die Entwicklung und Differenzierung von Neuronzellen ausüben sowie bestimmte Verhaltensmuster bewirken können, wurde auch die Frage untersucht, ob Einflüsse auf das elektrische Signalmuster neuronaler Netzwerke feststellbar sind. 17-Östradiol beeinflußt diese Aktivität in spezifischer Weise bereits im nanomolaren Bereich, was auf eine rezeptorvermittelte Wirkung schließen läßt. Ferner sind spezifische Veränderungen der Netzwerkaktivität wie z. B. Verkürzung der Zeitdauer von Aktionspotentialserien ("burst duration") festzustellen. Darüber hinaus ergab sich, daß 17-Östradiol mit hoher Wahrscheinlichkeit kompetitiv zu GABA-Rezeptorkanalblockern wie z.B. Bicucullin wirkt. Insgesamt ist ein Muster von Wirkungen festzustellen, welches ein "Fingerprinting" von östrogen wirksamen Stoffen als durchaus erreichbar erscheinen läßt.

Durch dieses Projekt wurden Erkenntnisse erzielt, die wesentliche Vorarbeiten zur Entwicklung eines Biosensors für Substanzen mit östrogenen Wirkung darstellen.

Derartige Biosensoren könnten dann zum Umwelt-Monitoring eingesetzt werden.