

# Projekt: PUG U 96003 a und b

## **Charakterisierung östrogenen und antiöstrogenen Wirkungen von Umwelt(schad)stoffen in vitro.**

Anne-Christine Hopert<sup>1</sup>, Elke Dopp<sup>2</sup>, Elisabeth Strunck<sup>1</sup>, Dietmar Schiffmann<sup>2</sup> und Günter Vollmer\*<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Molekulare Medizin, Medizinische Universität zu Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck.

<sup>2</sup>Lehrstuhl für Tierphysiologie, Universitätsplatz 2, 18055 Rostock

\*Derzeitige Adresse: Institut für Zoologie, Professur für Molekulare Zellphysiologie & Endokrinologie, TU-Dresden, Mommsenstr. 13, 01062 Dresden.

### **1. Kurzbeschreibung der Forschungsergebnisse**

Der mögliche Einfluß von Xeno- und Phytoöstrogenen auf die Gesundheit des Menschen ist zur Zeit Gegenstand kontrovers geführter Debatten. Ziel des hier vorgestellten Vorhabens war es, mögliche Wirkungen von ausgewählten Phyto- und Xenoöstrogenen gewebespezifisch in der endometrialen Adenokarzinomzelllinie RUCa-I zu erfassen und zu charakterisieren. Die untersuchten Phytoöstrogene Genistein, Daidzein, Coumestrol und Mangostin, sowie die Industriechemikalien Bisphenol A, p-tert-Octylphenol, Nonylphenol und o,p-DDT banden an den Östrogenrezeptor von RUCa-I Zellen, allerdings nur mit Bindungsaffinitäten zwischen 2 % (Coumestrol) und 0,00017 % (DDT) der Bindungsaffinität von Östradiol. Alle Substanzen mit Ausnahme von Mangostin waren in der Lage rezeptorvermittelt eine vermehrte Bildung des Östradiol abhängig regulierten Proteins Complement C3 zu induzieren, wobei verglichen zu Östradiol mindestens 100fach höhere Substanzkonzentrationen eingesetzt werden mußten. Ferner konnte erstmals gezeigt werden, daß Östradiol und Phytoöstrogene den Anstieg von intrazellulärem Kalzium in einem biphasischen Mechanismus stimulieren können. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß RUCa-I Zellen ein geeignetes Modellsystem darstellen, um Effekte von Phytö- und Xenoöstrogene in einem endometrialen Modell zu erfassen. Wie Östradiol sind diese Substanzen in der Lage genomische und nichtgenomische Signalübertragungswege zu aktivieren.

### **2. Fortschritt für die Wissenschaft**

- Etablierung eines geeigneten Testsystems, um die Wirkung von Xenoöstrogenen in einem Zellkulturmodell aus Zellen der Gebärmutter Schleimhaut als wichtigem Zielorgan zu testen.
- Aufklärung eines neuen Signalübertragungsweges für Östrogene/Östrogenrezeptor über intrazelluläre Kalziumspiegel.
- Verschiedene Endpunkte östrogenen Wirkung, z.B. Ligandenbindungsaffinität und Effekte auf die Genexpression korrelieren nicht für alle getesteten Substanzen.

### **3. Empfehlungen für die Praxis**

- Eine multiparametrische Analyse ist Voraussetzung für die Abschätzung der Wirkung von bzw. des Risikos durch Xenoöstrogene. Analyse eines einzigen Endpunktes ist nicht ausreichend.