

Forschungsberichtsblatt zum

Projekt PUG 96017

„Erfassung der hormonellen Aktivität von Lebensmittelinhaltsstoffen und Umweltkontaminanten mittels funktioneller Reporterassays“

1. Kurzbeschreibung des Forschungsergebnisses

Die im Projekt PUG U 96017 etablierten und validierten *in vitro* Testsysteme sind Bestandteile einer effizienten Testbatterie für die Prüfung von Verbindungen auf estrogene/antiestrogene bzw. androgene/antiandrogene Wirkungen und die Einordnung nach ihrer Wirkungsstärke relativ zu physiologischen Hormonen wie Estradiol oder Dihydrotestosteron. Hierdurch wird die schnelle Prüfung eines breiten Stoffspektrums und damit eine effiziente und zuverlässige Selektion von Kandidaten für vertiefende *in vivo* Prüfungen möglich.

Desweiteren wurde mit einer Kombination aus molecular modeling und on line Datenbankrecherche ein richtungsweisender neuer Ansatz verfolgt, der eine struktur-geleitete Identifikation endokriner Disruptoren aus Stoffdatenbanken ermöglicht. Eine schnelle Verifizierung oder Falsifizierung der rechnergestützt ermittelten Strukturen wird durch die von uns entwickelten *in vitro* Testbatterien zur Detektion estrogener/androgener Wirkqualitäten möglich.

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

Ein wesentlicher Fortschritt ist die Etablierung und Validierung von sensitiven und spezifischen *in vitro* Testsystemen zur Prüfung von estrogenen/antiestrogenen aber auch von androgenen/antiandrogenen Verbindungen. Im Rahmen des Projektes gelang es, verschiedene Testmodelle zu etablieren, die sich in ihrer wissenschaftlichen Aussage ergänzen.

Wissenschaftliche Erkenntnisse der letzten Jahren haben ergeben, daß eine Reihe von nachteiligen Wirkungen auf das hormonelle System verschiedener Organismen, häufig auch auf antiandrogen aktive Verbindungen, zurückzuführen sind. Die von

uns etablierten Modelle erlauben eine effiziente *in vitro* Untersuchung solcher Effekte. Die Verfügbarkeit von verlässlichen Testsystemen, die über relativ lange Zeiträume (bisher 6 Monate) reproduzierbare, zuverlässige Ergebnisse liefern, ist eine wesentliche Grundlage für den breiten Einsatz zur Routineprüfung.

3. Welche Empfehlung ergibt sich aus dem Forschungsergebnis für die Praxis ?

Erste Ergebnisse, die ein antiandrogenes Potential bestimmter Fremdstoffe und ihrer Metaboliten bestätigen, zeigen eindrücklich, daß eine erweiterte Prüfung an einem größeren Stoffspektrum angezeigt ist. Strukturelemente, die Träger antiandrogener Wirkungen sein können, sind nach unseren Erkenntnissen bei Chemikalien nicht selten. Hier sind entsprechende umfängliche *in vitro* Messungen zur Verifizierung erforderlich.

Dabei bieten die spezifischen transgenen und endogenen Reporterensysteme erhebliche Vorteile gegenüber einen einfachen Wachstumsassay. Dies gilt vor allem im Hinblick auf die höhere Spezifität transgener Systeme, die auf der Erfassung des hormoninduzierten Transaktivierungspotentials basieren, während ein Zellwachstumstest nur den relativ unspezifischen Effekt auf das Zellwachstum erfaßt. Darüber hinaus sind die von uns etablierten Reportersysteme dank schnellerer Durchführung deutlich effizienter als der Wachstumsassay.