

Alexander Helmboldt

Dr. sc. hum.

Verteilung und Regulation des Androgenrezeptors im menschlichen Knochensystem

Geboren am 6.3.1964 in Mannheim

Reifeprüfung am 21. 6. 1983

Studiengang der Fachrichtung Biologie vom WS 1985/86 bis SS 1992

Vordiplom am 14.10.1987 an der Universität Kaiserslautern

Diplom am 10.8.1992 an der Universität Kaiserslautern

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: PD Dr. Dr. med. Chr. Kasperk, Prof. Dr. med. R. Ziegler

Die osteoanabole Wirkung der Androgene wird über die Androgenrezeptoren der Osteoblasten vermittelt. In dieser Arbeit wurde die Verteilung und Expression des humanen Androgenrezeptors in primären osteoblastären Zellen untersucht. Hierzu wurden die Knochenzellen von männlichen und weiblichen Spendern verschiedenen Alters und von Knochen verschiedener skelettärer Lokalisationen mit Hilfe der Explantationstechnik gewonnen. Die Zellen wurden anhand typischer osteoblastärer Stoffwechselleistungen bezüglich ihrer proliferativen und differenzierten Stoffwechselleistungen charakterisiert und als osteoblastäre Zellen identifiziert. Diese zellphysiologischen Parameter wurden außerdem auf mögliche Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, der kortikalen oder spongiösen Herkunft und der skelettären Knochenherkunft untersucht. Die Expression des Androgenrezeptors wurde mit Hilfe der Northern Blot Analyse und durch Messung der Androgenbindungskapazität in Ganzzellbindungsversuchen untersucht.

Der hAR ist in beiden Geschlechtern in allen Altersstufen nachweisbar, wobei keine geschlechtsabhängige, jedoch eine altersabhängige Expression des hAR beobachtet wird. Die hAR-Spiegel sind im Alter von etwa 20-30 Jahren maximal und bei Zellen von präpubertären und älteren Spendern vergleichsweise geringer. Die Expression des hAR ist auch von der Herkunft der Zellen abhängig. So wurden in kortikalen Zellen höhere hAR-Konzentrationen gefunden als in spongiösen Zellen. Außerdem wurden in Kieferknochenzellen deutlich höhere hAR-Rezeptorkonzentrationen gemessen als in Beckenknochenzellen. Die verstärkte Expression des hAR in diesen Zellen korrelierte mit einer verstärkten mitogenen Androgenwirkung. Die Untersuchungen zur Regulation der hAR-Expression durch Steroidhormone zeigten erhöhte hAR-mRNA-Spiegel und erhöhte Androgenbindungen an osteoblastären Zellen nach einer Behandlung mit Dexamethason und 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, welche mit einer Verstärkung der mitogenen Wirkung von DHT nach Vorbehandlung der Zellen mit diesen Steroidhormonen einhergingen.

Durch ihre osteoanabolen Wirkungen kommt den gonadalen und adrenalen Androgenen eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel zu. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse scheint das Expressionsniveau des Androgenrezeptors in den knochenbildenden Osteoblasten bei der Vermittlung der osteoanabolen Androgenwirkung von Bedeutung zu sein.