

Isabelle Lelle

Dr. med.

Die hormonelle Induktion des Östrogen- und Androgenrezeptors

Geboren am 04.12.1976 in Landstuhl

Reifeprüfung am 18.06.1996 in Pirmasens

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1997 bis SS 2003

Physikum am 25.03.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Frauenheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. T. Rabe

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der hormonellen Induktion der Östrogenrezeptoren (alpha, beta, 46 kDa-Isoform) und des Androgenrezeptors (AR). Wir verwendeten dafür ein Bioassay, bei dem MDA-MB-231 Brustkrebszellen stabil mit dem Östrogenrezeptor alpha (66 kDa, 46 kDa) und transient mit dem ER beta und AR transfiziert wurden. In einer Versuchsreihe wurden jeweils Duplikate des gleichen Hormones in einer Konzentration von jeweils 1nm gemacht und die Versuchsreihen wurden dreimal wiederholt.

Zur internen Kontrolle wurden bei jeder Versuchsreihe einmal transfizierte Zellen mit 99,8%igem Ethanol und einmal untransfizierte Zellen mit Hormonzugabe (17 β -Estradiol) beobachtet.

Zur Messung der Aktivitäten der Rezeptoren kotransfizierten wir das jeweilige responsive Element und ein Reportergen. Anschließend wurden diese Zellen mit den entsprechenden Hormonen über Nacht inkubiert.

Wir untersuchten die zu den Gestagenen der 3. Generation gehörenden Substanzen: Norgestimat und Norelgestromin in Bezug auf ihre Hormonrezeptorwirkung. Außerdem interessierte uns der Einfluß von Androgenen auf die Östrogenrezeptoren alpha und beta.

Da bei diesen sogenannten „Gonanen“ strukturbedingte Unterschiede in ihren Partialwirkungen bestehen, ist es von Nöten, diese Hormone einzeln zu betrachten. Wir stellten bei allen Substanzen eine deutlich stärkere Induktion des Östrogenrezeptor alphas, im Vergleich zu dem beta-Rezeptor fest.

In einem nächsten Schritt verabreichten wir die Gestagene in Kombination mit 17β -Estradiol. In einer Versuchsreihe wurden ebenfalls jeweils Duplikate des gleichen Hormones in einer Konzentration von jeweils 1nm gemacht und die Versuchsreihen wurden dreimal wiederholt.

Zur internen Kontrolle wurden bei jeder Versuchsreihe einmal transfizierte Zellen mit 99,8%igem Ethanol und einmal untransfizierte Zellen mit Hormonzugabe (17β -Estradiol) beobachtet.

Hierbei sahen wir eine Aktivitätsminderung in Bezug auf die isolierte Gabe von 17β -Estradiol von 45% für Norgestimat und 40% für Norelgestromin. Interpretiert man die Ergebnisse so, dass die isolierte Gabe der Gestagene Referenzpunkt ist, so findet sich eine Aktivitätssteigerung für Norgestimat um 29% und für Norelgestromin um 33%.

Ob diese Gestagene nun einen positiven oder negativen Einfluß auf Mammakarzinome haben, läßt sich nur mit Hilfe weiterführender Versuche prüfen, doch wir beobachteten einen nur schwachen Effekt auf den Östrogenrezeptor beta, der hauptsächlich in Brustkrebsgewebe vorhanden ist.

Des Weiteren untersuchten wir eine Östrogenrezeptor alpha -Isoform (hER α -46), bei der wir eine weniger starke Aktivierung durch die Gestagene als bei dem „wild type“ -Rezeptor fanden. Da diese neue Isoform noch nicht genauer untersucht wurde, können wir hier nur ein Puzzlestück liefern, da es zur eigentlichen Klärung des Rezeptorverhaltens und -vorkommens ebenfalls noch weiterer Informationen bedarf.

Die von uns festgestellte schwache androgene Aktivität für Norelgestromin (25 %) und Norgestimat (18%) unterstützt somit die Aussage von Burkman (1995), der behauptet, dass diese Gestagene auch bei der Behandlung von Akne der Frau eingesetzt werden können.