

Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren: Wie kommt der SERM zum S?

Tamoxifen, das wirksamste Medikament in der Therapie des Mammakarzinoms, und Raloxifen sind Östrogenantagonisten in der Mamma, wirken aber wie schwache Östrogene in anderen Geweben (Tamoxifen im Endometrium,

Raloxifen im Skelett). Wegen der gewebspezifischen Wirkung bezeichnet man derartige Medikamente als selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERMs). Die Bindung von Östradiol und SERMs an Östrogenrezeptoren verändert deren Konformation, so dass weitere Proteine mit dem Rezeptor interagieren können: Koaktivatoren und Korepressoren, die direkt und indirekt die Expression verschiedener Gene aktivieren und unterdrücken können (Abb. 1).

Abbildung 1

Die Konformation des Östrogenrezeptors hängt ab vom Liganden. Dimere des Rezeptors binden an Promoterregionen Östrogen-abhängiger Gene. Je nach Konformation werden bevorzugt Koaktivatoren oder Korepressoren rekrutiert. Nach Katzenellenbogen BS et al., Science 2002;295:2380.

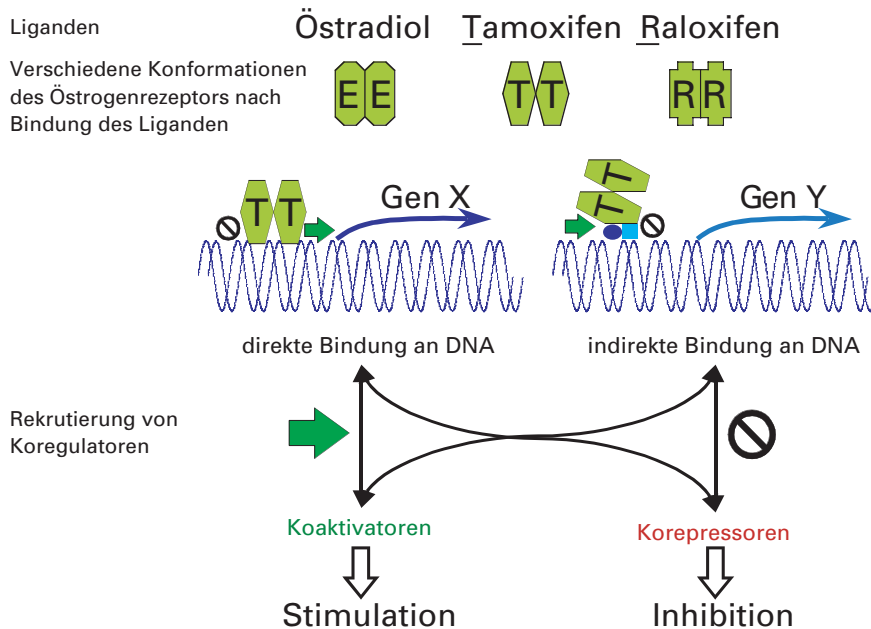
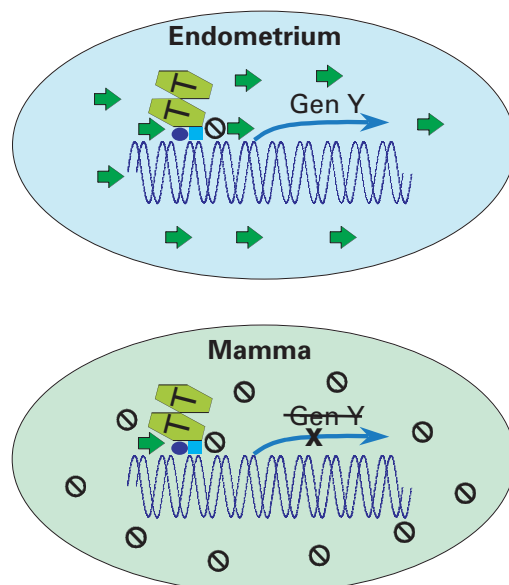


Abbildung 2.

Die unterschiedliche Rekrutierung von Koaktivatoren und Korepressoren vermittelt die insgesamt aktivierende oder hemmende Wirkung am Promoter (= Genschalter) der Östrogen-abhängigen Gene.



Der Mechanismus der gewebspezifischen Wirkung wurde an Mamma- und Endometriumkarzinomzellen untersucht: Östradiol stimulierte die Expression von direkt und von indirekt aktivierten Genen in Brust- und Endometriumzellen. Raloxifen zeigte sich bei Brust- und Endometriumzellen als Östrogenantagonist, hingegen wirkte Tamoxifen in den Brustzellen als Antagonist, in den endometrialen aber als Agonist der Expression der Wachstumsregulatoren c-Myc und IGF-1. Tamoxifen rekrutierte in Brustzellen Korepressoren, in den Endometriumzellen aber Koaktivatoren. Dagegen führte die Behandlung mit Raloxifen auch in Endometriumzellen nur zur Bindung von Korepressoren. Einer der Koaktivatoren, SRC-1, war in den Endometriumzellen in viel grösserer Menge vorhanden als in den Brustzellen (Abb. 2). Die Autoren konnten zeigen, dass SRC-1 spezifisch verantwortlich war für die agonistische Wirkung von Tamoxifen. Hingegen veränderte SRC-1 die antagonistische Wirkung von Raloxifen in Brust- und Endometriumzellen nicht.

Die Experimente zeigen, dass ein gewebspezifischer Faktor unterschiedliche Wirkungen von SERMs an Brust- und Endometriumzellen verursacht (Abb. 2). Ob es sich dabei um einen wichtigen oder gar den einzigen Mechanismus handelt, der die Gewebespezifität der SERMs erklärt, ist unsicher. Die Arbeit bereitet den Weg für weitere Untersuchungen an anderen Geweben (z.B. Skelett, Hirn), mit anderen Zielgenen, neueren SERM-Wirkungen und selektiven Liganden von anderen Steroidhormonrezeptoren.

Stefan Aebi, Bern

Besprochener Artikel

Shang Y, Brown M. Molecular determinants of tissue specificity of SERMs. Science 2002;295:2465-8.