

Forschende entdecken neuen Mechanismus für männliches Sexualhormon

Forschende der Universitätsmedizin Leipzig und der Shandong-Universität in China haben einen neuen Mechanismus entdeckt, durch den ein männliches Sexualhormon, das essenziell für die Funktion der Muskeln und Knochen ist, seine Wirkung entfalten kann. Auf Grundlage dieser Erkenntnisse könnten neue Medikamente mit geringeren Nebenwirkungen entwickelt werden, die beispielsweise zur Stärkung der Muskulatur bei immobilen Patienten eingesetzt werden. Die Ergebnisse publizierten die Forschenden im renommierten Fachjournal Cell.

Als Androgene bezeichnet man Hormone, die die Entwicklung der männlichen Geschlechtsmerkmale steuern. Das stärkste Hormon unter den Androgenen trägt den Namen 5 α -Dihydrotestosteron (5 α -DHT). Es ist unter anderem essenziell für die Funktion der Knochen und Muskeln sowie für die Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale in der Pubertät. Als Treiber der Knochen- und Muskelbildung erhöht 5 α -DHT die Knochenmineraldichte und fördert das Wachstum der Skelettmuskulatur, um die Muskelkraft zu steigern.

In dieser internationalen Studie konnten die Wissenschaftler:innen zeigen, dass einer der Adhäsions-G-Protein-gekoppelten Rezeptoren - GPR133 - durch das androgene Steroidhormon 5 α -DHT aktiviert wird. „Diese Aktivierung kann unter anderem die Kontraktionskraft der Skelettmuskulatur erhöhen, wobei unsere Studie auch einen neu entwickelten, potenten Aktivator dieses Rezeptors nutzt, um diesen Effekt gezielt auszulösen“, sagt Prof. Dr. Ines Liebscher, Professorin für Signaltransduktion an der Universität Leipzig und Co-Leiterin der Studie.

Stärkung der Muskelkraft mit Chance auf deutlich weniger negative Effekte von Androgenen

Die Aktivierung des GPR133 durch den neuen Agonisten AP503 stärkt die Muskelkraft, ohne die Auslösung eines speziellen negativen Effektes, der sonst bei der Gabe von Androgenen zu beobachten ist. So kann eine erhöhte und längerfristige Testosteronzufuhr unter anderem die Entwicklung von Prostatakrebs begünstigen, welche bei Mäusen nach einer nur zweiwöchigen Gabe von Androgenen durch entsprechende Gewebsveränderungen der Prostata zu sehen sind. Diese Nebenwirkung wurde bei der Behandlung mit AP503 bisher nicht beobachtet.

Weiterhin klärt die aktuelle Studie mithilfe strukturbiologischer Verfahren die molekularen Grundlagen der Interaktion zwischen dem Steroidhormon, der Substanz AP503 und dem GPR133 auf. Dies ermöglicht nun eine gezielte Optimierung des Aktivators und damit eine Weiterentwicklung hin zu einem neuen therapeutischen Wirkstoff. Auf dieser Grundlage könnten neue Medikamente mit einem geringeren Nebenwirkungsprofil entwickelt werden, die zur Stärkung der Muskulatur eingesetzt werden.

Die aktuelle Publikation ist das Ergebnis einer langjährigen und erfolgreichen Zusammenarbeit des Rudolf-Schönheimer-Instituts für Biochemie mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Jin-Peng Sun von der Shandong-Universität in China. Die Forschenden arbeiten derzeit an mehreren Folgestudien, die den Einsatz der Substanz AP503 in Krankheitsprozessen sowie die Rolle des GPR133 im Organismus

genauer untersuchen. Aktuell wurden die Daten im Tiermodell überprüft. Die Übertragbarkeit der Befunde auf den Menschen müssen in Folgestudien untersucht werden.

Hintergrund:

Die Forschung an Signaltransduktionsmolekülen, wie beispielsweise Adhäsions-G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, ist seit über zehn Jahren ein Schwerpunkt an der Universität Leipzig. Wissenschaftler:innen haben zentrale Entdeckungen zur Aktivierung, Signalübertragung und den physiologischen Funktionen dieser Rezeptoren gemacht. Im Sonderforschungsbereich 1423 „Strukturelle Dynamik der GPCR-Aktivierung und Signaltransduktion“, gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), wird aktuell zu diesem Schwerpunkt intensiv gearbeitet.

Originalpublikation:

Originalpublikation in Cell: Identification, structure, and agonist design of an androgen membrane receptor. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2025.01.006>