

Kleine Pille gegen große Hormonstörung

Millionen Frauen leiden unter dem Polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) – einer Erkrankung, die zur Vermännlichung ihres Körpers und Übergewicht führt. Bayer-Forscher entwickeln nun eine neuartige Therapie gegen eine der am weitesten verbreiteten Hormonstörungen bei Frauen weltweit.

Attraktiver Übeltäter: Das männliche Geschlechtshormon Testosteron, im Bild stark vergrößert in Kristallform, kommt auch im weiblichen Körper vor. Produziert eine Frau zu viel männliche Hormone, hat sie oft mit übermäßiger Körperbehaarung (beispielsweise Bartwuchs), Unfruchtbarkeit oder Arteriosklerose zu kämpfen.

Wenn die Hormone so verrückt spielen, erleben Frauen das als massiven Angriff auf ihre Weiblichkeit: Die Haupthaare fallen aus, dafür wuchern Stoppeln an Kinn, Oberlippe, Brust und rund um den Bauchnabel. Die Haut wird fettig und Pickel sprießen. Der Menstruationszyklus ist unregelmäßig. Immer wieder bleiben Eisprung und Monatsblutung ganz aus, manche Betroffene sind unfruchtbar. Auch der Stoffwechsel verändert sich, überdurchschnittlich häufig kommt es zu Übergewicht oder Fettleibigkeit und Arteriosklerose (Gefäßverkalkungen). Neben den körperlichen Beschwerden wirken die Symptome oft auch stark auf die Psyche der betroffenen Frauen – sie fühlen sich teilweise stigmatisiert.

In den meisten Fällen leiden diese Frauen unter einer Stoffwechselstörung mit dem Namen Polyzystisches Ovarialsyndrom – kurz PCOS. Zwischen fünf und zehn Prozent aller Frauen im gebärfähigen Alter sind davon betroffen. Meist wird die Erkrankung zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erstmals diagnostiziert, erste Anzeichen treten aber bereits früher auf.

Befund bei PCOS: ein Überschuss an Androgenen

„Zentraler Befund bei PCOS ist ein Übermaß an männlichen Geschlechtshormonen – sogenannten Androgenen –, die im Blut der Frauen zirkulieren“, erklärt Dr. Thomas Zollner, Leiter der Forschung für Gynäkologische Therapien bei Bayer. Ihren Namen trägt die Erkrankung wegen der bei den meisten Betroffenen auftretenden Zysten an den Eierstöcken. Diese machen selbst zwar keine Beschwerden, können aber zu Infertilität führen.

„Auf gynäkologischen Fachtagungen höre ich sehr oft, wie dringend eine Behandlungsoption gebraucht wird“, sagt der Biologe Dr. Martin Fritsch, Senior Scientist bei der Bayer-Division Pharmaceuticals in Berlin. „In den USA gibt es keine zugelassene Therapie für diese Erkrankung, die mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht.“ Gemeinsam mit seinem Team entwickelt er einen Wirkstoff für eine neue Therapie, die Millionen betroffener Frauen deutliche Erleichterungen bringen könnte. Der Wirkstoff blockiert die Kernrezeptoren für Androgene und



Forschung für Frauen: Dr. Martin Fritsch (re.) entwickelt mit Kollegen wie Juliane Hundt einen neuen Wirkstoff gegen die weibliche Hormonstörung.

konnte in präklinischen Versuchen bereits erfolgreich getestet werden. Im nächsten Schritt soll er in einer ersten klinischen Studie erprobt werden.

Aber nicht nur die Suche nach dem passenden Medikament ist eine Herausforderung: Auch die Diagnose der Erkrankung ist für Ärzte meist nicht einfach. Denn die typischen Symptome sind bei jeder Frau unterschiedlich stark ausgeprägt. Mediziner wissen immer noch sehr wenig über die Entstehung von PCOS. Und ihre Therapiemöglichkeiten sind begrenzt. Die Standardbehandlung beschränkt sich oft auf die Linderung der individuellen Symptome. Ärzte therapieren beispielsweise Akne und Diabetes, oder sie verschreiben Verhütungspillen, um den Menstruationszyklus zu regulieren. In experimentellen Studien bekamen Frauen mit stark ausgeprägtem PCOS Antiandrogene verabreicht, die ansonsten meist gegen Prostatakrebs eingesetzt werden. Weil sie starke Nebenwirkungen verursachen, kommt diese Behandlung aber nicht für einen generellen Einsatz in Frage. „Bislang ist keine spezifische Therapie zugelassen, mit der sich PCOS umfassend behandeln lässt“, erklärt Fritsch.

Die Bayer-Forscher wollen diesen Mangel mit ihrem neuen Wirkstoff beheben. Ihr Ansatz zielt auf den Androgenrezeptor, der die meisten geschlechtstypischen Erscheinungsmerkmale bei Männern herbeiführt. Interessanterweise findet er sich auch in vielen Körperzellen

von Frauen. Der Androgenrezeptor kontrolliert zum Beispiel sowohl im männlichen wie auch im weiblichen Fettgewebe den Stoffwechsel. Dockt ein männliches Geschlechtshormon wie Testosteron oder Dihydrotestosteron am Androgenrezeptor an, werden verschiedene Gene aktiviert, die für eine Ausprägung des männlichen Erscheinungsbildes verantwortlich sind.

Neuer Wirkstoff verhindert Wirkung männlicher Hormone

„Unser Wirkstoff bindet an den Androgenrezeptor, ohne ihn zu aktivieren – und verhindert so, dass Androgene wie Testosteron ihre Wirkung entfalten können“, erklärt Zollner den Mechanismus des Androgenrezeptor-Antagonisten.

Aber die Substanz soll nicht nur die äußerlich sichtbare Vermännlichung zurückdrängen. Sie soll auch Symptome be-

Bis zu **10**
Prozent

der Frauen im gebärfähigen Alter leiden weltweit am PCOS.

Quelle: National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)

Zeichen der Vermännlichung

Bei Patientinnen mit PCOS spielt der Hormonhaushalt verrückt. Die Krankheit kann sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein, manche Frauen bemerken äußerlich fast nichts. Andere stellen fest, dass sich ihr Körper stark verändert und immer männlicher wird. Das belastet auch die Psyche der Frauen.



Ein Symptom ist **Akne**, die durch den erhöhten Androgenspiegel verursacht wird und bei PCOS sehr häufig auftritt.



Viele PCOS-Patientinnen bekommen durch den Androgen-Überschuss **Geheimratsecken**. Ihre **Haare fallen aus** wie ansonsten bei Männern.



Oft führen die Androgene zu starker **Körperbehaarung** und **Bartwuchs**.



Zysten in den Eierstöcken (hier im rechten Ovar) geben dem Syndrom seinen Namen. Sie kommen bei 80 Prozent der PCOS-Patientinnen vor.



Ein **unregelmäßiger menstrueler Zyklus** und **verminderte Fruchtbarkeit** sind häufige Symptome bei PCOS, die direkt mit den Eierstockzysten zusammenhängen.



Fettleibigkeit ist eine der häufigsten Folgen von PCOS und verschlimmert die Krankheit weiter.



In vielen Fällen werden die Körperzellen von PCOS-Patientinnen insulinresistent. Das Hormon Insulin, das in der Bauchspeicheldrüse (hier gelb hervorgehoben) produziert wird, wirkt im Körper nicht mehr. **Diabetes Typ 2** kann die Folge sein.

Forschung zur Frauengesundheit

Oftmals liegt der Ursprung von typischen Frauenbeschwerden in Hormonstörungen. Bayer-Wissenschaftler erforschen zahlreiche Ansätze, um die Gesundheit von Frauen und deren Lebensqualität zu verbessern: Sie entwickeln moderne hormonelle Verhütungsmittel sowie neue Therapieansätze, um beispielsweise Menstruationsbeschwerden und gynäkologische Erkrankungen wie Myome und Endometriose zu lindern. Bei Letzterer bewegt sich Gewebe aus der Gebärmutter-schleimhaut durch den Körper und setzt sich in Bereichen des Bauches fest, in denen es starke Schmerzen, verminderte Fruchtbarkeit und Verwachsungen von Bauchorganen verursachen kann.

Gegen das Tabu



Diese Frau leidet an einer Stoffwechselstörung, dem Polyzystischen Ovarialsyndrom – kurz PCOS. Aber Harnaam Kaur aus Südengland hat die Herausforderung der Erkrankung angenommen und geht offen damit um. Ihr starker Bart- und Haarwuchs begann bereits in ihrer Pubertät (das Foto links zeigt sie im Alter von 13 Jahren). Andere Frauen leiden zusätzlich an Symptomen wie Unfruchtbarkeit und Übergewicht.



„Wenn die Arbeiten weiter so vielversprechend verlaufen, hoffen wir, die klinische Phase I bald starten zu können.“

Dr. Thomas Zollner,
Leiter der Forschungsabteilung
Gynäkologische Therapien
bei Bayer in Berlin

kämpfen, die oft mit dem Polyzystischen Ovarialsyndrom einhergehen: insbesondere Insulinresistenz wie bei Diabetes Typ 2 und Übergewicht. „Diese führen sogar dazu, dass Frauen mit PCOS langfristig eine signifikant erhöhte Morbidität und Mortalität haben“, sagt Zollner. Die Betroffenen sind also anfälliger für weitere Erkrankungen und haben eine niedrigere Lebenserwartung.

Der Wirkstoff, den er und sein Kollege Fritsch nun erproben, wurde ursprünglich zur Behandlung einer ganz anderen Krankheit ausgewählt. Die dabei durchgeführten Experimente brachten die Wissenschaftler in der Forschungsabteilung Gynäkologische Therapien einen großen Schritt voran: Eine Reihe früher Forschungsergebnisse konnten für die Entwicklung der Substanz genutzt und auf die neue Indikation PCOS angewendet werden. PCOS-spezifische Ergebnisse zur

Wirksamkeit fehlten allerdings. Die Wissenschaftler setzten deshalb verschiedene Versuche in Zellen und auch in Tieren an, um zu prüfen, ob ihr Kandidat tatsächlich die entsprechende Wirkung gegen PCOS entfaltet: „Wir bekamen die Gewichtszunahme unter Kontrolle, der Menstruationszyklus der Tiere konnte wiederhergestellt werden, die Insulinresistenz ließ sich aufheben“, sagt Fritsch.

Aber die Optimierung einer potenziellen neuen Behandlung ist eine Gratwanderung: „Schon geringe Dosen der Substanz sollen die gewünschte Wirkung erzielen. Außerdem muss auch sichergestellt sein, dass weder der Wirkstoff noch seine Abbauprodukte unerwünschte Nebenwirkungen verursachen“, so Zollner. Dazu wurden umfangreiche Untersuchungen vorgenommen. Zollner sagt: „Wenn die Arbeiten weiter so vielversprechend verlaufen, hoffen wir, die klinische Phase I bald starten zu können.“ Kandidaten für neue Medikamente müssen in der Regel drei Studienphasen durchlaufen, bevor sie für die kommerzielle Nutzung zugelassen werden können.

Forscher wollen die Grundlagen von PCOS besser verstehen

Zusätzlich zu den bislang vielversprechenden Ergebnissen wollen Fritsch und Zollner auch die Grundlagen der Krankheit besser verstehen. Mediziner wissen zwar, dass das sogenannte luteinisierende Hormon von der Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) vermehrt ausgeschüttet wird, und dass eine Insulinresistenz, wie sie bei Diabetes Typ 2 vorkommt, die Krankheit verschlimmert. Aber warum genau der Testosteronspiegel der Patientinnen erhöht ist, darüber wird bislang nur spekuliert. Die Bayer-Forscher wollen in eigenen Experimenten unter anderem herausfinden, wie Testosteron im Fettgewebe von PCOS-Patientinnen entsteht und wie es dessen Aktivität beeinflusst.

Die Ergebnisse könnten bei der Fehldiagnose nach weiteren Wirkstoffkandidaten helfen. Mit der Blockade des Androgenrezeptors haben die Bayer-Wissenschaftler schon einen zentralen Mechanismus von PCOS im Visier. „Aber wir wollen weitere Möglichkeiten finden, die Behandlung von PCOS zu ergänzen“, sagt Fritsch. ■