

Mioanabolikus szteroidok és szelektív androgénreceptor- modulátorok: hatásmechanizmus és terápiás perspektívák

TÓTH MIKLÓS DR.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai
és Patobiokémiai Intézet, Budapest

Az utóbbi évtizedben az erős myotrop és gyenge androgén aktivitással rendelkező, szövetszelektív androgénreceptor-modulátorok felfedezésével párhuzamosan megújult az érdeklődés az anabolikus szteroidok iránt. A nandrolon (19-norteszteron) preferenciális myotrop hatásának mechanizmusáról 1982-ben közölt magyarázatunk a vázizom és androgén célszervek 5- α -reduktáz-tartalmának alapvető különbségéből indul ki. Az androgén szövetekben a tesztoszteron a hatékonyabb 5- α -dihidroteszteronná alakul át, míg a nandrolon hatékonyságát az 5- α -redukció csökkenti. Mivel a vázizomban elhanyagolhatóan kicsi az 5- α -reduktáz-koncentráció, ez megmagyarázza, hogy a nandrolon a tesztoszteronhoz képest miért inkább myotrop, mint androgén hatású. Az 5- α -redukciónak ellenálló anabolikus szteroidok az androgén szövetekben nem aktiválódnak, ezért myotrop-androgén disszociációt mutatnak. A receptormodulátorok szelektív myotrop hatását valószínűleg az androgén receptor transzkripció koregulátorokhoz való kapcsolódásának szövetspecifikus elősegítése okozza. Az anabolikus hatásért a riboszóma-RNS szintézisének stimulációja a felelős, ennek anabolikus szteroiddal, valamint receptormodulátorral történő szabályozása még részletes tanulmányozást igényel.

Kulcsszavak: anabolikus szteroidok, androgénreceptor-modulátorok, hatásmechanizmus, 5- α -reduktáz, transzkripció koregulátorok, androgén receptor, myotrop hatás, anabolikus terápia

Myoanabolic steroids and selective androgen receptor modulators: mechanism of action and perspectives

Interest in anabolic steroids has been renewed in the last decade with the discovery of tissue-selective androgen receptor modulators exhibiting high myotropic and small androgenic activity. An explanation put forward by us in 1982 for the mechanism of the preferential myotropic effect of nandrolone (19-nortestosterone) exploits the fundamental difference between the 5 α -reductase concentrations in skeletal muscle and androgenic target tissue. In androgenic tissue, testosterone is converted to the more potent 5 α -dihydrotestosterone whereas nandrolone is converted to a less potent derivative. As 5 α -reduction is negligible in skeletal muscle, this explains why nandrolone shows a greater myotropic to androgenic ratio when compared with testosterone. Anabolic steroids that do not undergo 5 α -reduction exert myotropic-androgenic dissociation because their effect in androgenic tissues is not amplified by 5 α -reduction. Tissue selectivity by receptor modulators may be achieved by inducing specific conformational changes of the androgen receptor that affect its interaction with transcriptional coregulators. Anabolic activity is mediated by the stimulation of ribosomal RNA synthesis therefore regulation of this synthesis by anabolic steroids would deserve detailed studies.

Keywords: anabolic steroids, androgen receptor modulators, mechanism of action, 5 α -reductase, transcriptional coregulators, androgen receptor, myotropic effect, anabolic therapy

(Beérkezett: 2009. szeptember 11.; elfogadva: 2009. szeptember 28.)

Rövidítések

AF = aktiválási funkció; ARE = androgén reszponzív elem; DBD = DNS-kötő domén; DHT = 5- α -dihidrotesztoszteron; DNS = dezoxiribonukleinsav; HDL = high density lipoprotein; LBD = ligandumkötő domén; LDL = low density lipoprotein; LH = luteinizáló hormon; M/A = myotrop-androgén; mRNS = messenger RNS; MT = 17-metiltesztoszteron; NBD = N-terminális domén; RNS = ribonukleinsav; rRNS = riboszóma-RNS; SARM = szelektív androgénreceptor-modulátor; SERM = szelektív ösztrogénreceptor-modulátor

Közel harminc évvel ezelőtt írtuk le a 19-nortesztoszteron (nandrolon) myotrop és androgén hatásaiban jelentkező markáns disszociáció magyarázatát [1, 2, 3, 4]. A témával foglalkozó egyéb munkáinkban [5] a viszonylag kis myotrop-androgén (továbbiakban M/A) disszociációt mutató 1-én, 17-metiltesztoszteron (metandienon) mioanabolikus preferenciát mutató hatását is megmagyaráztuk. Az M/A disszociáció értelmezésére ez volt az első koncepciózus magyarázat, ami az irodalomban is pozitív visszhangot kapott [6, 7, 8, 9, 10, 11], s nem csak a nyomtatott, hanem az elektronikus (internet) irodalomban is gyakran idézték. Személy szerint az 1987-ben megvédett doktori disszertációm [12] témája lett, és 1990-ben megjelent kismonográfiámban [13] is részletesen ismertettem. A Citation Indexben közzétett hivatkozásokot vizsgálva jól megfigyelhető a nandrolon hatás módja iránt az utóbbi 10 évben megújuló érdeklődés (1. ábra). Ennek oka a mioanabolikus hatású szelektív androgénreceptor-modulátorok (SARM-ok) megjelenése, ami az androgén receptor közvetítésével kiváltott anabolikus hatások újraértékeléséhez vezetett.

Mi a nandrolon kiemelkedően magas M/A disszociációt eredményező hatását az 5- α -reduktáz szövet-specifikus eloszlásával magyaráztuk. Emellett a mechanizmus mellett a figyelem újabban egy másik lehetséges szöveti szelektivitás felé fordult, aminek alapja az aktív androgén receptorral a célszerv sejtmagjában kölcsönhatásba lépő fehérjék (koregulátorok, transzkripciósfakto-

rok) szövetspecifikus eloszlása lenne [14, 15]. Az alábbi áttekintés a kétféle hatásmódot kívánja egymás mellé állítva tárgyalni, összefoglalva a lényeges eredményeket, rávilágítva a farmakológiai problémákra és perspektívákra.

Az anabolikus szteroidok hatásában megnyilvánuló M/A disszociáció kvantitatív kiértékelésére Eisenberg és Gordan nyomán Hershberger és mtsai [16] dolgoztak ki széles körben elterjedt tesztet. Ez kasztrált vagy ivaréretlen patkányok levator ani izmának (myotrop hatás), illetve ventralis prosztatájának vagy vesicula seminalisának (androgén hatás) anabolikus szteroidkezelés hatására bekövetkező, tesztoszteronkezeléshez viszonyítva eltérő mértékű tömegnövekedését vette alapul. Az anabolikus szteroidra meghatározott myotrop hatás/androgén hatás hányadost elosztva a tesztoszteronra kapott myotrop hatás/androgén hatás hányadossal kapjuk az M/A disszociációt. Amennyiben a szervek tömegének növekedését a tömegnövekedési görbe olyan szakaszán mérjük, ahol a tömeg a kezelésre alkalmazott szteroid dóziséval arányosan növekszik, akkor a kapott disszociáció neve: M/A index. Lássunk egy fiktív példát az M/A index számítására!

1. Nandrolonkezelés hatására a levator ani izom tömegnövekedése 50 mg, a vesicula seminalisé pedig 25 mg.

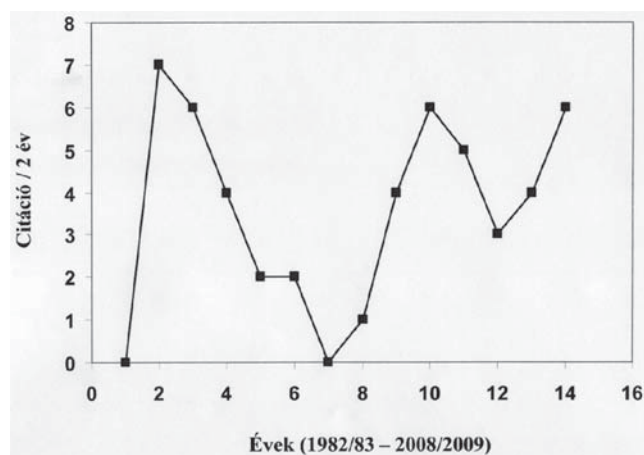
2. Tesztoszteronkezelés hatására a levator ani izom tömegnövekedése 20 mg, a vesicula seminalisé pedig 100 mg.

Az index értéke: $50/25:20/100 = 10$.

Az index számítható úgy is, hogy a nandrolon myotrop hatását osztjuk a tesztoszteron myotrop hatásával (ez az úgynevezett myotrop hányados, példánkban: $50/20 = 2,5$), majd a nandrolon androgén hatását osztjuk a tesztoszteron androgén hatásával (ez az úgynevezett androgén hányados, példánkban $25/100 = 0,25$), végül a myotrop hányados aránya az androgén hányadoshoz adja az indexértéket (azaz $2,5/0,25 = 10$).

A Hershberger-teszt egyszerűen kivitelezhető, de jellegénél fogva tájékoztató jellegű, tudományos igényű pontosságot nem elégít ki. Ez tükröződik abban is, hogy ugyanazon szteroidra e tesztrel kapott és az irodalomban közölt indexértékek jelentős mértékben szórnak. Ezért kísérleteinkben pontosabb eljárást alkalmaztunk: a levator ani izom és a vesicula seminalis RNS/DNS hányadosának növekedését mértük kasztrált patkány különböző dózisu nandrolon, illetve tesztoszteron fenilpropionát észterével történt kezelése után, vagyis dózis-válasz görbét vettünk fel. A dózis-válasz görbék grafikus analízisével a kezelés hatását pontos, a kezeléshez alkalmazott dózisoktól független myotrop és androgén hányadosokkal jellemezhetjük [2].

A kezelést úgy állítottuk be, hogy a nandrolon és tesztoszteron jelenléte a vérben folyamatos legyen, így a szteroidok hatását főleg az határozta meg, hogy milyen affinitással kötődnek az androgén receptorhoz, a szteroid-androgén receptor komplex koncentrációját az el-



1. ábra

A Journal of Steroid Biochemistry 1982, 17, 653–660. oldalán megjelent cikkünkre a Citation Index 50 hivatkozást említ (ebből 48 idegen hivatkozás). Az ábra a kétvévenkénti citációk időbeli eloszlását mutatja

térő disszociációs sebességéből eredő eltérő celluláris szteroid kiürülés (úgynevezett retenciós effektus) nem befolyásolhatta. Az így kapott eredmények a nandrolon myotrop hányadosára 3,0, az androgén hányadosra 0,4 értéket mutattak, az M/A index tehát $3/0,4 = 7,5$ [2].

Kísérleteink rámutattak arra is, hogy epizodikus szteroidszintek esetén (például a szteroid vérszintje napi 4–5 órán át áll fenn) az M/A index akár 30-ra is növelhető, mert a nandrolon és metabolitjai a vesicula seminalisban sokkal kevésbé retineálódnak az androgén receptorhoz kötve, mint a tesztoszteronból képződő 5- α -dihidrotesztoszteron (DHT), ami az androgén hányados értékét jelentősen csökkenti.

Az RNS/DNS hányados olyan paraméter, ami biokémiai értelemben közvetlenül kapcsolódik az anabolikus szteroidok fehérjeakkumulációt kiváltó hatásához [17, 18, 19]. E hányados változása ugyanis a sejtekben felhalmozódó riboszómák mennyiségi változását tükrözi, lévén az összes celluláris RNS 85–90%-a riboszómális RNS (rRNS). Mindegyik messenger RNS-hez (mRNS-hez) kapcsolódott riboszóma a fehérjeszintézis során egy egyre hosszabbodó polipeptid láncot (készülő fehérjét) hordoz, tehát a sejt fehérjeszintetizáló kapacitása, a fehérje-anabolikus hatás, a sejt riboszómatartalmának függvénye. Különböző szervekben, de még a különböző izmokban is az rRNS-szintézis és a riboszómaképzés sebessége változó mértékben androgénfüggő. A prosztata, vesicula seminalis és a levator ani izom androgéndependens szervek, tesztoszteron hiányában atrofizálódnak. Patkányban kasztrálás után a prosztata, vesicula seminalis és a levator ani izom RNS/DNS hányadosa gyorsan és drámai mértékben esik. Androgén szubsztitúció hatására a prosztatában és vesicula seminalisban a hányados maximálisan 5–7-szeresen, míg a levator ani izomban mintegy háromszorosan emelkedik [2, 13, 20].

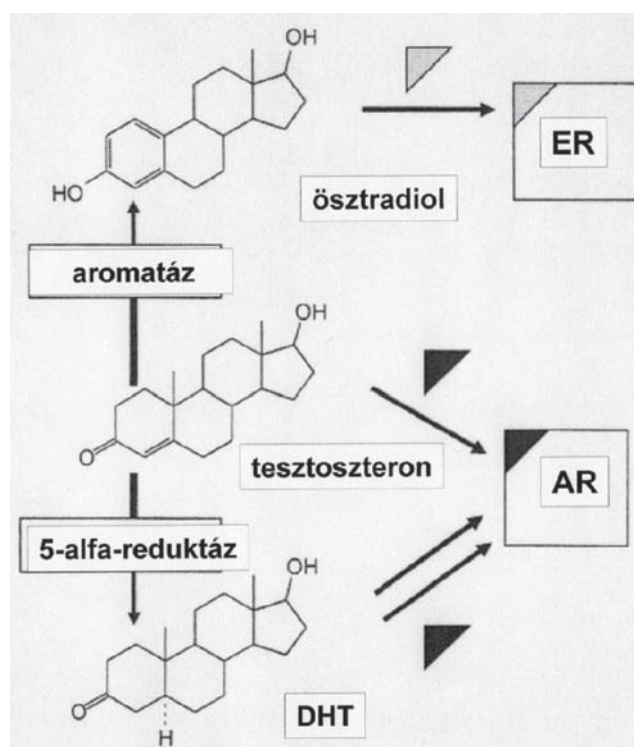
Úgy tűnik, az RNS/DNS hányados androgénfüggésének mértéke és a szerv androgénreceptor-koncentrációja között összefüggés van. A patkányprosztata és vesicula seminalis kitűnnek magas androgénreceptor-koncentrációjukkal, az rRNS-szintézis sebességének nagyfokú androgénfüggésével. A patkány levator ani izma egy nagyságrenddel kisebb koncentrációjú androgén receptort tartalmaz, más vázizmok egy további nagyságrenddel ennél is kevesebbet. Androgénfüggőségük ezzel arányosan kisebb, a levator ani izom még androgéndependens szervnek számít, más izmokban csak tesztoszteron nagyobb koncentrációi fejtenek ki myotrop hatást [21].

A természetes hím nemi hormonnak, a tesztoszteronnak az androgéndependens és androgénreszponzív célsejtekre kifejtett hatásainak közvetítésében központi szerepet játszik az androgén receptor. Ilyen szempontból egyrészt a járulékos hím nemi mirigyek (prosztata, vesicula seminalis), másrészt a vázizmok (köztük a levator ani izom) között nincs különbség. A tesztoszteron hatásmechanizmusában azonban igen lényeges a célsejtben végbemenő aktív metabolizmus, s ebből a szempontból már különbséget kell tennünk a prosztata vagy

vesicula seminalis típusú és a levator ani típusú androgén hatásmechanizmusok között.

A prosztatára és vesicula seminalisra jellemző, hogy bennük a tesztoszteron 5- α -reduktáz enzim segítségével nagyrészt DHT-vé alakul át (2. ábra), s ezt a szteroidot az androgén receptor közel egy nagyságrenddel nagyobb affinitással köti, mint a tesztoszteront. Ez a metabolizmus az androgén célsejtek tesztoszteronérzékenységét jelentősen fokozza, lehetővé teszi a teljes androgénválaszt kisebb tesztoszteronkoncentrációk mellett is. A DHT csak nagyon lassan disszociál az androgén receptorról, ezért a célsejtekben retineálódik, visszatartódik, vagyis még olyankor is kimutatható, amikor a keringésben a tesztoszteron már nincs jelen. A DHT inaktiválása és eliminálása a sejtől enzimatis redukciók után főleg androsztandiolo (illetve ezek glükuronidjai) formájában történik [13].

A levator ani izom 5- α -reduktáz aktivitása a járulékos nemi mirigyekéhez képest minimális vagy ki sem mutatható, s ebben a tekintetben nincs különbség a levator ani izom és a többi vázizom között. A harántcsíkolt izmokban maga a tesztoszteron alkot komplexet az androgén receptorral, és ez a komplex fejt ki génreguláló hatást. Az izmok tesztoszteronérzékenysége, amit a szerv tömegére vagy az RNS/DNS hányadosára kifejtett maximális hatás feléhez (50%) szükséges hormonkoncentrációval mérhetünk, ezért lényegesen kisebb, mint a vesicula



2. ábra

A tesztoszteron aktív metabolizmusa. Egyrészt 5- α -dihidrotesztoszteronná (DHT-vé) alakul, ami szorosabban kötődik az androgén receptorhoz (AR), mint a tesztoszteron (a kötődési különbséget a nyílak száma szemlélteti). A tesztoszteron ösztrodiollá is alakulhat és egyes célsejtekben így fejt ki regulálható hatást, de az általános anabolikus hatásért nem ez a felelős

seminalis vagy a prosztatáé. Ez tehát összhangban van az androgén receptor nagyobb affinitásával a DHT-hez, mint a tesztoszteronhoz. Hangsúlyozni kell, hogy kasztrált patkány levator ani izmára, valamint járulékos hímnemi mirigyeire hatva mind a DHT-androgén receptor, mind a tesztoszteron-androgén receptor komplex teljes értékű androgén választ képes kiváltani. Így például nagyobb koncentrációjú tesztoszteron 5- α -reduktázgátlók jelenlétében is kifejti hatását a prosztatára [22]. Az izomba kívülről bejuttatott DHT is myotrop lenne, de azért nem az, mert az izom nagy 3- α - és β -hidroszteroid-dehidrogenáz aktivitása szinte azonnal androsztán-diolokká alakítva inaktíválja.

Amikor megvizsgáltuk, hogy a nandrolon hogyan viselkedik a járulékos hímnemi mirigyekben és a levator ani izomban, olyan eredményeket kaptunk, amelyek rávilágítottak a nandrolon hatásában tapasztalható M/A disszociáció magyarázatára. Kimutattuk, hogy a nandrolon ugyanolyan szubsztátja a 5- α -reduktáznak, mint a tesztoszteron (3. ábra), de a képződő 5- α -dihidronandrolon (DHN) nem nagyobb, hanem mintegy 8-szor kisebb affinitással kötődik az androgén receptorhoz, mint a DHT, vagyis a nandrolon nagy része a vesicula seminalisban az enzim hatására inaktívabb származékká alakul át [3, 4, 13]. Ez kétségtelenül megmagyarázza a nandrolon csökkent „androgén” hatását (amennyiben a vesicula seminalis típusú hatásmechanizmust nevezzük ennek).

A levator ani izomban a nandrolon nem 5- α -redukálódik (3. ábra), myotrop hatását az határozza meg, hogy a tesztoszteronhoz képest milyen affinitással kötődik az androgén receptorhoz. Saját méréseink a vesicula seminalis citoszól és magi androgén receptorral 2–4-szer,

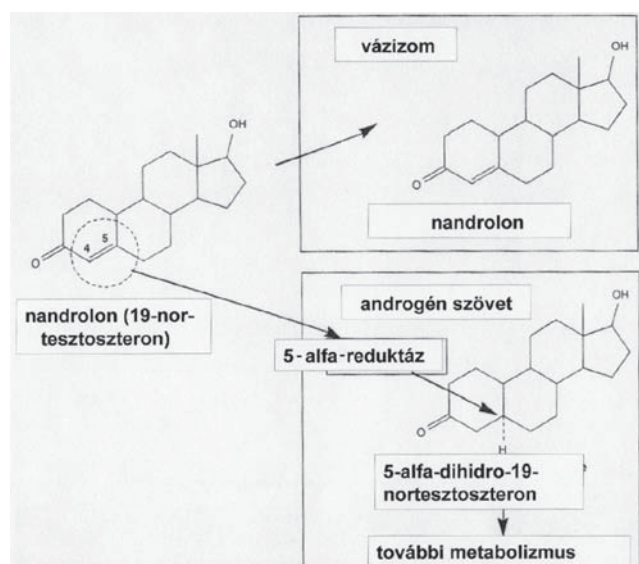
Gustafsson és mtsai vázizom androgén receptoron végzett mérései 3,1-szer nagyobb affinitást mutattak a nandrolon javára a tesztoszteronnal szemben [23]. Ez nagyon jól egyezik az általunk nandrolonra meghatározott és fentebb ismertetett myotrop hányadossal. De milyen összefüggés van a nandrolonnal mért relatív androgénaktivitás (= 0,42) és az androgén receptor-szteroid komplexek képződése között?

Ennek megválaszolására vesicula seminalis szövet-vagdalékokat inkubáltunk 37°C-on radioaktívan jelzett tesztoszteronnal, nem jelzett tesztoszteron, illetve nandrolon növekvő koncentrációinak jelenlétében, és mértük a citoszól és magi receptorokhoz kötődő DHT koncentrációit. A jelölt DHT egy részét a nem jelölt tesztoszteronból képződő DHT, illetve a nandrolon „kiszorította” az androgén receptorról, és a kísérletekben mért úgynevezett kompetíciós görbékből, linearizálás után, a médiumhoz adott nandrolonnak a médiumhoz adott tesztoszteronhoz viszonyított relatív affinitása meghatározható volt. A relatív affinitást a nandrolonra és tesztoszteronra számítottuk, hiszen in vivo kezeléskor is ezeket adagoljuk, ezért a relatív affinitás és a relatív in vivo hatás így egymással összehasonlíthatóvá vált. Ez az arány 0,44-nak (citoszól androgén receptor), illetve 0,4-nek (magi androgén receptor) adódott, ami a nandrolon relatív androgénaktivitás értékével jól egyezett. Az eredmény hitelességét növelte, hogy a szerkezetileg nagyon kevésbé különböző tesztoszteron és a nandrolon mind in vivo, mind in vitro nagyon hasonlóan metabolizálódtak [2, 3, 4, 13].

Ezek a kísérletek a nandrolon M/A disszociációjának értelmezésében igen hasznosnak bizonyultak: rámutattak a szoros korrelációra a nandrolon in vivo hatása és az androgén receptorhoz való affinitása között testhőmérsékleten, olyan körülmények között, amikor a szteroid metabolizmusa végbemehetett. A vesicula seminalissal és a levator ani izommal kapott eredményeket egyféleképpen lehetett magyarázni: a nandrolon nagyobb affinitással kötődik az androgén receptorhoz, mint a tesztoszteron, de ugyanaz a kémiai átalakulás (5- α -redukció) ami a tesztoszteron receptoraffinitását növeli, a nandrolon receptoraffinitását jelentősen csökkenti.

Az M/A disszociáció tehát azért jön létre, mert a kémiai átalakulásért felelős enzim, az 5- α -reduktáz egyenlően szervi eloszlást mutat: sok van belőle a hímnemi mirigyekben, de nem (vagy alig) található a vázizmokban. Először lehetett kimondani (ami később általánosan elfogadottá vált), hogy speciális anabolikus receptor feltételezésére nincs szükség, az anabolikus szteroidok hatásának közvetítésében is az androgén receptor a főszerep.

A 17. metil-tesztoszteron (MT) ugyanolyan potens androgén, mint a tesztoszteron. A 17. metil-csoport védi a bioaktivitás szempontjából kritikus fontos 17- β -hidroxycsoportot a first-pass oxidációtól a májban, ezért az MT orálisan adagolva is hatékony. Az MT A-gyűrűjébe kettős kötést vezetve kapták a „hírhedt”



3. ábra

A nandrolon a vázizomokban nem metabolizálódik lényegesen, ezzel szemben az androgén szövetekben (vesicula seminalis, prosztata) 5- α -redukciót szenved ugyanúgy, mint a tesztoszteron, de azzal a különbséggel, hogy a nandrolon így veszít hatásosságából, míg a tesztoszteron 5- α -redukciója hatékonyabb androgén eredményez

metandienon (1-én MT) fantázianevű anabolikus szteroidot, ami értelemszerűen peroralisan szintén hatékony anabolikum volt, ez pedig megkönnyítette a vele való visszaélést. Kimutattuk, hogy a metandienon nem szubsztrátja az 5- α -reduktáznak [5], ezért érdemes volt jellemeznünk mint anabolikus szteroidot. A metandienon csekély, maximálisan 2,1-es MT-hoz viszonyított M/A disszociációt mutatott, ezenkívül az androgén receptorhoz (az 5- α -reduktált MT-hoz, valamint az ennél rosszabbul kötődő MT-hoz viszonyítva is) csak lényegesen kisebb affinitással kötődött. A metandienon tehát prototípusa azoknak az anabolikus szteroidoknak, amelyek a járulékos nemi mirigyekben nem veszítenek metabolizmus révén hatékonyságukból, de 5- α -redukció révén nem is aktiválódnak, s ezért kismértékű myotrop-androgén disszociációt mutatnak. A metandienonból jelentős myotrop hatás eléréséhez, az androgén receptorhoz mutatott kis affinitás miatt, nagy adagok kellenek, ami a mellékhatások előfordulását valószínűbbé teszi. Ezek közül a legsúlyosabb a 17. alkilált szteroidokra jellemző hepatotoxicitás, ami miatt az MT és a metandienon egyaránt kivonásra került az engedélyezett gyógyszerek közül.

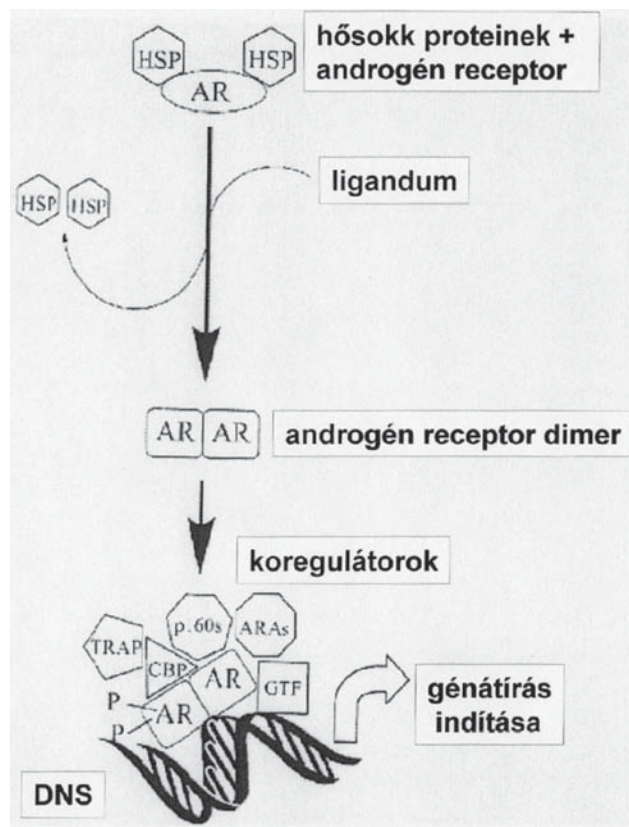
A nandrolon-decanoát észterét az Organon gyár forgalmazza (Deca-Durabolin, az észterből fokozatosan válik szabaddá a nandrolon), gyógyszerként ez a legjobban bevált és leghíresebb körben alkalmazott anabolikus szteroid, érthető, hogy a gyári kutatók jelentős erőfeszítéseket tettek a nandrolon preferenciális myotrop hatása mechanizmusának megértésére. Az általunk 1982-ben közölt cikkben javasolt megoldásra még nem gondoltak, legalábbis erre utal az, hogy saját vizsgálataink alapján 1985-ben közzétett azokat az eredményeket, amelyekben megerősítették a mieinket, s 3 évvel korábban közölt cikkünkre, elsőbbségünket elismerve, már közleményük absztraktjában hivatkoztak [8]. Az 1984 őszen, az Organon támogatásával megtartott (az irodalomban 1985-ben ismertetett), az „Anabolikus szteroidok a 80-as években” című szimpóziumon eredményeink már kiemelt figyelmet kaptak [6, 7].

Az androgén receptor

Az androgén receptor szerkezete ma már elég jól ismert [11, 24, 25], mintegy 100 kDa molekulatömegű fehérje, ami az androgén szteroidokat az apoláros „zseb”-et formáló ligandumkötő doménnek (LBD) nevezett részével köti meg. (Ligandumnak a fehérjéhez specifikusan kötődő kisebb molekulákat, jelen esetben a szteroidokat és azok analógjait nevezik, a domének pedig a fehérjék meghatározott funkciókra szakosodott nagyobb részei.) Az androgén receptor az androgén-reszponzív célsejt citoplazmájában, „védő” fehérjékkel körülvéve, oldott állapotban található. Az androgén szteroid kötődése (ami a receptor aktiválását jelenti) megváltoztatja a receptor térszerkezetét (konformációját), bekövetkezik a receptor átalakulása (transzformációja): a konformációváltozás

következményeként egyrészt leválnak róla a „védő” fehérjék, másrészt az androgén receptorfehérjék specifikus felületi régióikkal párosával összetapadva úgynevezett homodimereket képeznek. A homodimerizáció stabilizálja az androgén receptor DNS-kötő térszerkezetét, növeli affinitását a DNS-kötő helyhez. További következmény, hogy a homodimer szerkezet transzlokálódik a citoplazmából a sejtmagba, és két felszínre került DNS-kötő doménje (DBD) révén a DNS két azonos hexanukleotid szekvenciájához (6 adott sorrendű nukleotidjához) kötődik (4. ábra). A DNS-en lévő két kötőszekvencia a DNS duplex két különböző láncán helyezkedik el, hexanukleotidjaik fordított irányban mutatnak azonos sorrendet (úgynevezett palindrom szekvenciák), a közöttük lévő távolság 3 nukleotid.

Az androgén receptor homodimer mindkét alegységén tehát 1 DNS-kötő motívum van, ezekkel az androgén receptor a DNS említett szekvenciákat tartalmazó, röviden androgén reszponzív elemnek (ARE) nevezett részéhez kapcsolódik. Az ARE az androgén szabályozta gén mellett, az úgynevezett promoter régióban helyezkedik el. Ugyancsak ide kötődik a gén átírását, azaz RNS-szintézist végző RNS-polimeráz. Az androgén receptor éppen az RNS-polimeráz kötődését a promoterhez segíti elő, s ezzel a génátírást (vagyis a DNS irányította RNS-szintézist) gyorsítja. Ebben a hatásban az androgén receptor nem egyedül vesz részt, de nélküle a génátírás



4. ábra | Az androgén receptor hatásmechanizmusának vázlata

lelassul, esetleg leáll. De mit tudunk az androgén receptor szerepéről ebben a folyamatban?

Ahhoz, hogy a génátírás időegység alatt minél többször elinduljon, a transzkripciót végző alapmechanizmuson (RNS-polimerázon, általános transzkripciós faktorokon) kívül számos egyéb transzkripciós faktor egyidejű jelenléte szükséges. Ahhoz, hogy az androgén szabályozás alatt álló gének aktiválódjanak, mindenekelőtt az aktivált androgén receptornak kell a promoterhez kötődni. Ezért az androgén receptor nem más, mint egy olyan fehérje, ami specifikusan adott DNS-szekvenciát kötő, ligandumaktivált transzkripciós faktor (röviden: transz-aktiváló faktor). Az androgén receptor felületén aktiválási funkciót (AF) betöltő régiók helyezkednek el. Két ilyen régiót különböztetünk meg, az N-terminális doménen (NTD) helyet foglaló AF-1 és az LBD-n található AF-2 régiót. Az androgén receptorban az AF-1 régió feladata koaktivátor fehérjék fehérje-fehérje kölcsönhatás révén történő meghatározott rend szerinti összegyűjtése, s segítségükkel a géntanszkripció aktiválása. Ehhez azonban szükséges az AF-2 közreműködése: itt a kötött szteroid hatására kialakuló fehérjefelszínnek elősegítik a koaktivátorok egymás közti kölcsönhatását és a létrejövő fehérjekomplexek prezentálását az AF-1 régió számára. A koaktivátorok elősegítik az androgén receptor kölcsönhatásba lépését különböző transzkripciós faktorokkal. A faktorokból összeálló fehérjekomplex (4. ábra) mintegy hidat képez az androgén receptor és az RNS-polimeráz között, és kialakítja a génátírás megkezdéséhez (iniciációjához) szükséges stabil RNS polimeráz-promoter iniciációs komplexet. A génátírás megindulása után az androgén receptor disszociál a promoterről, és a következő RNS-polimeráz aktiválásához újabb aktivált androgén receptor bekötődése szükséges.

Az anabolikus és egyéb szelektív hatású androgén-receptor-ligandumok kutatásának és gyógyszerre fejlesztésének legújabb korszakát azok a kísérleti eredmények indították el, amelyek arra utaltak, hogy különböző szteroid és nem szteroid ligandumok hatására az androgén receptor képes szövetspecifikusan transzkripciót aktiválni, illetve gátolni. Előbbi esetben szövetspecifikus koaktivátorok, utóbbi esetben szövetspecifikus korepresszorok közreműködését feltételezik [24].

Androgén és anabolikus szteroidok, az androgén receptor szövetspecifikus aktiválása, antiandrogének

Ismereteink szerint az androgén szteroid kötődése az androgén receptor térszerkezetének megváltozását váltja ki. Kérdés azonban, hogy minden szintetikus és fiziológias anabolikus-androgén szteroid kötődése azonos konformációmódosulást okoz-e vagy sem, azaz ez a változás függ-e valamennyire a szteroid szerkezetétől is. A különböző konformációk ugyanis mintegy válogathatnak a különböző koaktivátorok, korepresszorok és

transzkripciós faktorok (továbbiakban: génátíró faktorok) között, és hatást csak ott tudnának kifejteni, ahol a szükséges faktorok rendelkezésre állnak. Amennyiben az androgén regulációban részt vevő génátíró faktorok szövetszelektivitást mutatnak, indokolt szövetspecifikusan ható androgénreceptor-ligandumok keresése. Ez a lehetőség elvezetett az anabolikus szteroidok hatásmechanizmusa iránti érdeklődés újraéledéséhez s egy teljesen új területhez, a szelektív androgénreceptor-modulátorok (selective androgen receptor modulators: SARM) farmakológiai kutatásához. A SARM-ok többnyire nem szteroidok, de ismerünk idesorolható szteroidokat is [24].

Szövetspecifikus androgénsteroid-hatásra a tesztoszteron és DHT esetében is látunk példát. Az egyedfejlődés során például a sinus urogenitalis differenciálódása (külső genitáliák, scrotum, prosztata) DHT-hatásra következik be, ehhez tesztoszteron önmagában nem elegendő [26].

Az utóbbi időben egyre több olyan vizsgálatot folytattak, amelyben sejtekbe androgén receptor kódját, illetve androgén reszponzív elemet (promotert) tartalmazó DNS-darabokat (például plazmidokat) vittek be. (A művelet neve transzfekció, s mivel két különböző DNS-darabot vittek be együtt: kotranszfekció.) Az androgén reszponzív promoter után a DNS-be olyan gént építettek be, aminek terméke jól mérhető enzim. Az ilyen kotranszfektált sejtek alkalmasak arra, hogy tanulmányozzuk különböző androgén-anabolikus szteroidok androgén receptorral képzett komplexekének génszabályozó hatását. Ilyen sejtekben az androgén receptorhoz gyengébben kötődő anabolikus szteroidok is látványos és a szteroid szerkezetétől függő nagyságú génaktiválást eredményeztek, ami az androgén reszponzív promoter szerkezetétől függően is különböző mértékűnek bizonyult [27]. Mindez kedvez a szövetspecifikus génátíró faktorok és a ligandumspecifikus androgénreceptor-térszerkezet elképzelésének, a probléma csak az, hogy az anabolikus szteroidok hatásmechanizmusában lényeges rRNS-promoterek vizsgálatára eddig még nem került sor.

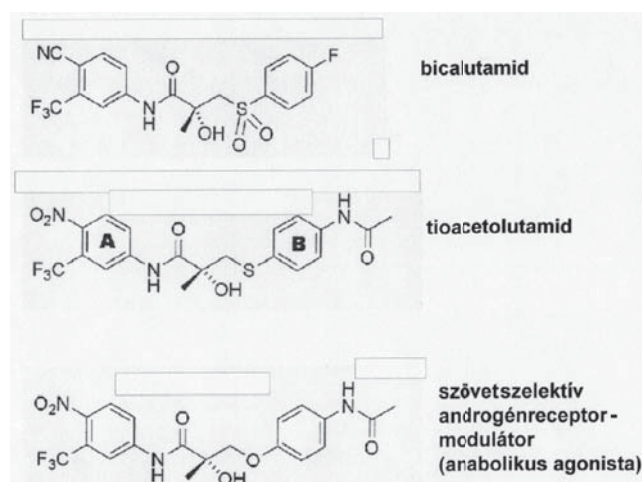
Az antiandrogének olyan szteroid (például ciproteron-acetát), illetve nem szteroid (például hidroxiflutamid) vegyületek, amelyek az androgén receptor androgén ligandum helyéhez kötődnek, de nem hozzák létre az androgén receptor transzformációját és aktiválódását, viszont megakadályozzák androgén szteroidok (DHT, tesztoszteron, nandrolon) kötődését az androgén receptorhoz és az androgén sejtválaszokat [13]. Az antiandrogének úgy kötődnek az androgén receptor LBD-régiójához, hogy nem sülyednek be a ligandumkötő zsebbe, ezért az androgén receptorról viszonylag gyorsan disszociálnak. Az androgén receptorhoz kötött androgén szteroidokat az LBD-térszerkezet változásának eredményeként befedi a LBD egyik hélice, ez az antiandrogének kötődésekor nem következik be. A hidroxiflutamid szerkezetének módosítása viszont váratlanul elvezetett egy olyan androgénagonistához, ami szövetszelektív farmakológiai aktivitást mutatott és elin-

dította a SARM-ok (szelektív androgénreceptor-modulátorok) kutatását [24].

Nem szteroid, szövetszelektív androgénreceptor-modulátorok [SARM: (tissue)-selective androgen receptor modulators angol elnevezés szavainak kezdőbetűit követve]

Az első nem szteroid receptor modulátorokat az ösztrogénreceptorral kapcsolatosan ismertük meg. Ezeket gyűjtőnéven az angol selective estrogen receptor modulators kifejezés alapján SERM-nek nevezték el. Az első ilyen ösztrogénreceptor-modulátorok antiösztrogének (tamoxifen, idoxifen, droloxifen) voltak, majd megjelent a raloxifen, ami megtartotta az ösztrogének osteogen és cardiovascularis kedvező hatásait, de nem fejtett ki ösztrogénhatást sem az uterusra, sem az emlőkre, sőt, ezekben a szervekben inkább antiösztrogénként viselkedett. Ami izgalmas a raloxifen és az ösztradiol ösztrogénreceptorhoz kötődésében az az, hogy a nem szteroid raloxifen a receptor más térszerkezetét hozza létre, mint a szteroidhormon. Ezt a receptor ligandumkötő doménjének (LBD) a kétféle vegyülettel történt kötődés utáni kristályosításával és a kristályok térszerkezetének összehasonlításával sikerült igazolni [28].

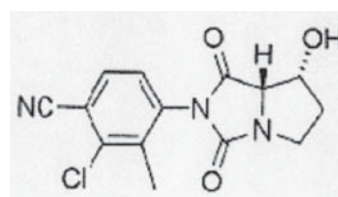
A SARM-ok megismerése a múlt század hetvenes éveiben kezdődött egy, az androgén receptorhoz kötődő nem szteroid antiandrogén, a propionamidszármazék flutamid felfedezésével. Kiderült, hogy a flutamid aktív metabolitja, a hidroxiflutamid az androgén receptorhoz kötődni képes származék. A nyolcvanas években a hidroxiflutamidból kiindulva szintetizálták a kedvezőbb farmakokinetikai tulajdonságú bicalutamidot. Amikor a bicalutamidban a szulfonilcsoportot tioéterre, az ehhez képest para helyzetű fluor szubsztituenszt pedig acetamidcsoportra cserélték (5. ábra), az androgénantagonista



5. ábra Kémiai módosítások, amelyek elvezettek az antiandrogén bicalutamidtól az in vivo androgén hatású SARM-ig

vegyületből in vitro, katrauszektált sejtekben vizsgálva váratlanul androgénagonista hatású propionamidszármazék, pontosabb nevén tioacetolutamid lett [29, 30, 31, 32]. A tioétercsoport gyors oxidációja (szulfoxid-, szulfonképződés) miatt azonban in vivo ez a származék mintegy 25 perces felezési idővel inaktiválódik, így nem mutatta a várt agonistahatást, ezért a tioétercsoportot a metabolikusan inertebb étercsoportra cserélték [33, 34]. A kapott vegyület (5. ábra) in vivo androgénreceptorfüggő androgénagonista-aktivitást mutatott, de hatása egyben szövetszelektívnek is bizonyult, 3-4-szer szelektívebben hatott a levator ani izomra, mint a vesicula seminalisra vagy a prosztatára (myotrop-androgén diszociáció = 3-4). Ezenkívül hatása 3-szor nagyobb volt az izomra, mint a nemi mirigyekre, tehát teljes anabolikus hatás mellett részlegesen androgén hatásúnak bizonyult. Az ilyen nem szteroid vegyületeket, amelyek képesek az androgén receptor mediálta egyes hatások (például anabolikus és androgén) szétválasztására, a SERM analógiájára szövetszelektív androgénreceptor-modulátoroknak (SARM) definiálták.

Egy hatékony mioanabolikus SARM orális adagolás után gyorsan és teljes mértékben felszívódik, kis dózisban hatásos (vagyis az androgén receptorhoz nagy affinitást mutat) és eliminációs fél életideje rövid, 1 napon belüli. Medicinális alkalmazási területének tartanak minden vázizomtömeg- és csonttömegcsökkenéssel (sarcopenia, illetve osteopenia) járó állapotot és betegséget. Kiemelt alkalmazásuk lehet az időskori sarcopenia és osteoporosis megelőzésében, s ezáltal az életminőség javításában. Lényeges, hogy a prosztatára gyakorlatilag nem hatnak, a bőrképleteket nem virilizálják, a hematokrit értékét nem növelik, nőkben hangmélyülést, hirsutismust nem okoznak [24]. A hypophysis LH-szekrécióját viszont gátolják és a szérum LDL/HDL arányt a cardiovascularis kockázati tartomány alsó határára viszik. SARM-kezelés javallt lehet AIDS, carcinoma, vesebetegségek, szeptikus állapotok, égési sérülések azon eseteiben, amelyekben cachexia fordul elő. Egy arylpropionamid SARM Ostarin néven már klinikai kipróbálás alatt van. Az első teszt során 60 idős férfinak és 60 posztmenopauzális nőnek adtak 3 hónapig 3 mg/nap Ostarint. A kedvező tapasztalatok között van a testtömeg-növekedés (1,4 kg, a placebót szedőkhöz viszonyítva), a testi erő és a fizikai teljesítmény javulása, az éhgyomri vérglükóz- és inzulinszint csökkenése, az inzulinrezisztencia javulása, a test zsírtömegének csökkenése [24].



6. ábra A Bristol-Myers Squibb klinikai kipróbálás alatt lévő SARM vegyülete

A SARM-ok kutatását az Egyesült Államokban két kis kutatócsoport eredményei gyorsították fel 1998-tól kezdve. Ma már nagy gyógyszergyártók is beszálltak, így a Bristol-Myers Squibb (BMS), GlaxoSmithKline, Eli Lilly és Merck. A BMS ért el máris átütőnek tetsző sikert: 2007-ben publikálták, hogy BMS-564929 kódjelű SARM-vegyületük (6. ábra) in vivo, a tesztoszteron propionáthoz képest 80-szor szelektívebben hat a levator ani izomra, mint a prosztatára, az LH-szuppressziót tekintve pedig a levator anira gyakorolt hatás 9-szer szelektívebb. Ez a SARM is már klinikai tesztelés alatt áll [35].

Jelenleg a legkülönbözőbb szerkezetű organikus gyűrűs vegyületek kipróbálása folyik, a SARM-ok száma folyamatosan nő, nemcsak mioanabolikus és oszteoanabolikus hatású SARM-ok után folyik kutatás, hanem antiandrogén és antikoncepciós SARM-okat is keresnek, előbbieket a prosztaták gyógyszereinek, utóbbiakat a férfi fogamzásgátlás megvalósításának tervével. A szóba jöhető vegyületek kiválogatását elősegítik a röntgenkristallográfiai kutatások. Az androgén receptor ligandumkötő doménjének (LBD) androgén szteroidot kötve tartó kristályszerkezetét 2000-ben írták le [36], az első SARM-ot (egy bicalutamidszármazékot) kötve tartó androgén receptor LBD-szerkezetét pedig 2005-ben [37]. A SARM-ot kötő LBD-szerkezet és az androgén agonista szteroidot kötő LBD-szerkezet azonban (szemben a SERM-ekkel tapasztaltakkal) nem mutatott térszerkezeti különbséget [38], s ez az azóta kristályosított valamennyi SARM-LBD komplexre igaz [24]. A kristályosítás azonban tisztázta a SARM-ok androgén receptorhoz történő kötődésének módját, s ez további SARM-ok tervezését tette lehetővé. Feltételezik, hogy a SARM-ok és az androgénagonista szteroidok az oldott állapotban lévő androgén receptor konformációját másféleképpen befolyásolják. Másrészt nem szabad elfelejtenni arról sem, hogy szemben az ösztrogénsteroid-ösztrogénreceptor komplexszel, az androgén szteroid-androgén receptor komplexben a koregulátor fehérjék összegyűjtése elsősorban az N-terminális régióban lévő AF-1 helyen és nem az LBD-ben lévő AF-2 helyen történik, ezért az aktív androgén receptor esetében az N-terminális kristályszerkezetének ismeretére lenne szükség, de ezzel ma még nem rendelkezünk.

A SARM-ok hatásában megmutatkozó szöveti szelektivitás magyarázata izgalmas kérdés, amire a választ az eddigi kísérleti eredmények birtokában még csak valószínűsíthetjük. Eszerint az androgén receptorhoz kötődő mioanabolikus hatású SARM a receptor olyan térszerkezetét indukálja, ami a vázizomsejtekben képes a génátírás serkentéséhez szükséges koaktivátorok és transzkripciósfaktorok összegyűjtéséhez és hatékony mozgósításához az androgén receptor reszponzív (elsősorban rRNS) promotereken. Ezzel szemben ez a térszerkezet nem vagy nem teljesen alkalmas a prosztata és egyéb androgéndependens szervekben az androgénreceptorfüggő génátírás aktiválására, például azért, mert a

koaktivátorok helyett vagy mellett korepresszorokat is kötni képes. Ez a magyarázat tehát alapvetően összefügg annak elfogadásával, hogy különböző szövetek sejtjei különböző, szövetspecifikus koaktivátorokkal, korepresszorokkal és transzkripciósfaktorokkal is rendelkeznek, s ezek másképpen lépnek kölcsönhatásba a SARM-androgén receptor komplexszel a vázizomban, mint a járulékos hím nemi mirigyekben.

A SARM-ok megjelenésével az utóbbi tíz évben az androgénreceptor-dependens mioanabolikus és oszteoanabolikus farmakonok kutatásának új fejezete nyílt meg. A SARM-konceptió azért ígéretes, mert felveti annak lehetőségét, hogy az androgén hormon egyes élettani hatásait farmakológiailag szelektíven befolyásolni lehessen, s ezzel utat nyit az orvosi terápia fegyvertárának kibővítése előtt.

Irodalom

- [1] Tóth, M., Hertelendy, F.: Androgen binding and androgen effect in the rat seminal vesicles: studies with testosterone and 19-nortestosterone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1979, 11, 1091–1097.
- [2] Tóth, M.: Relative androgenic and myotropic activity plots of 19-nortestosterone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1981, 14, 1085–1090.
- [3] Tóth, M., Zakár, T.: Relative binding affinities of testosterone, 19-nortestosterone and their 5 α -reduced derivatives to the androgen receptor and to other androgen-binding proteins: a suggested role of 5 α -reductive steroid metabolism in the dissociation of myotropic and androgenic activities of 19-nortestosterone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1982, 17, 653–660.
- [4] Tóth, M., Zakár, T.: Different binding of testosterone, 19-nortestosterone and their 5 α -reduced derivatives to the androgen receptor of the rat seminal vesicle: a step toward the understanding of the anabolic action of nortestosterone. *Endokrinologie*, 1982, 80, 163–172.
- [5] Tóth, M., Zakár, T.: Classification of anabolic steroids using the method of competitive metabolism. *Exp. Clin. Endocrinol.*, 1986, 87, 125–132.
- [6] Kopera, H.: The history of anabolic steroids and a review of clinical experience with anabolic steroids. *Acta Endocrinol.*, 1985, 271, 11–18.
- [7] Bergink, E. W., Geelen, J. A. A., Turpijn, E. W.: Metabolism and receptor binding of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions. *Acta Endocrinol.*, 1985, 271, 31–37.
- [8] Bergink, E. W., Janssen, P. L. S., Turpijn, E. W. és mtsai: Comparison of the receptor binding properties of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1985, 22, 831–836.
- [9] Rahwan, R. G.: The pharmacology of androgens and anabolic steroids. *Amer. J. Pharmaceut. Educ.*, 1988, 52, 167–177.
- [10] Kicman, A. T.: Pharmacology of anabolic steroids. *British J. Pharmacol.*, 2008, 154, 502–511.
- [11] Fragkaki, A. G., Angelis, Y. S., Koupparis, M. és mtsai: Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities. *Applied modifications in the steroid structure*. *Steroids*, 2009, 74, 172–197.
- [12] Tóth, M.: Anabolikus szteroidok hatásmechanizmusa. 1987., MTA doktori disszertáció.
- [13] Tóth, M.: Anabolikus-androgén szteroidok. Hatás, hatásmechanizmus, felhasználás. *Medicina Kiadó*, Budapest, 1990.

- [14] *Smith, C. L., O'Malley, B. W.*: Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr. Rev.*, 2004, 25, 45–71.
- [15] *Heinlein, C. A., Chang, C.*: Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr. Rev.*, 2005, 23, 175–200.
- [16] *Hershberger, L. G., Shipley, E. G., Meyer, R. K.*: Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1953, 83, 175–180.
- [17] *Tóth, M.*: A quantitative evaluation of the effect of testosterone on RNA metabolism in the seminal vesicle of the rat. *Acta Biochim. Biophys. Acad. Sci. Hung.*, 1978, 13, 23–34.
- [18] *Tóth, M.*: Increased yield of ribosome dimers from the rat seminal vesicle following castration. *FEBS Letters*, 1970, 8, 337–340.
- [19] *Tóth, M.*: Studies on the androgen dependence of ribosome function in rat seminal vesicle. *Acta Biol. Med. Germanica*, 1974, 33, 845–854.
- [20] *Liao, S., Barton, R. W., Lin, A. H.*: Differential synthesis of ribonucleic acid in prostatic nuclei: evidence for selective gene transcription induced by androgens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1966, 55, 1593–1600.
- [21] *Bhasin, S., Storer, T. W., Berman, N. és mtsai*: The effects of supraphysiological doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1–7.
- [22] *Sundaram, K., Kumar, N., Monder, C. és mtsai*: Different patterns of metabolism determine the relative anabolic activity of 19-norandrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 1995, 53, 253–257.
- [23] *Snochowski, M., Dahlberg, E., Gustafsson, J. A.*: Characterization and quantification of the androgen and glucocorticoid receptors in cytosol from rat skeletal muscle. *Eur. J. Biochem.*, 1980, 111, 603–616.
- [24] *Narayanan, R., Mobler, M. L., Bohl, C. E. és mtsai*: Selective androgen receptor modulators in preclinical and clinical development. *Nuclear Receptor Signaling*, 2008, 6, 1–26.
- [25] *Gao, W., Bohl, C. E., Dalton, J. T.*: Chemistry and structural biology of androgen receptor. *Chem. Rev.*, 2005, 105, 3352–3370.
- [26] *Wilson, J. D., Griffin, J. E., George, F. W.*: Sexual differentiation: early hormone synthesis and action. *Biol. Reprod.*, 1980, 22, 9–17.
- [27] *Holterhus, P. M., Piefke, S., Hiort, O.*: Anabolic steroids, testosterone-precursors and virilizing androgens induce distinct activation profiles of androgen responsive promoter constructs. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2002, 82, 269–275.
- [28] *Brzozowski, A. M., Pike, A. C., Dauter, Z. és mtsai*: Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. *Nature*, 1997, 389, 753–758.
- [29] *Dalton, J. T., Mukherjee, A., Zhu, Z. és mtsai*: Discovery of nonsteroidal androgens. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 244, 1–4.
- [30] *He, Y., Yin, D., Perera, M. és mtsai*: Novel nonsteroidal ligands with high binding affinity and potent functional activity for the androgen receptor. *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, 37, 619–634.
- [31] *Yin, D., Xu, H., He, Y. és mtsai*: Pharmacology, pharmacokinetics and metabolism of acetothiolutamide, a novel nonsteroidal agonist for the androgen receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 304, 1323–1333.
- [32] *Yin, D., He, Y., Perera, M. A. és mtsai*: Key structural features of nonsteroidal ligands for binding and activation of the androgen receptor. *Mol. Pharmacol.*, 2003, 63, 211–223.
- [33] *Yin, D., Gao, W., Kearbey, J. D. és mtsai*: Pharmacodynamics of selective androgen receptor modulators. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2003, 304, 1334–1340.
- [34] *Marhefka, C. A., Gao, W., Chung, K. és mtsai*: Design, synthesis and biological characterization of metabolically stable selective androgen receptor modulators. *J. Med. Chem.*, 2004, 47, 993–998.
- [35] *Ostrowski, J., Kubns, J. E., Lupisella, J. A. és mtsai*: Pharmacological and X-ray structural characterization of a novel selective androgen receptor modulator: potent hyperanabolic stimulation of skeletal muscle with hypostimulation of prostate in rats. *Endocrinology*, 2007, 148, 4–12.
- [36] *Matias, P. M., Donner, P., Coelho, R. és mtsai*: Structural evidence for ligand specificity in the binding domain of the human androgen receptor. Implications for pathogenic gene mutations. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 26164–26171.
- [37] *Bohl, C. E., Gao, W., Miller, D. D. és mtsai*: Structural basis for antagonism and resistance of bicalutamide in prostate cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102, 6201–6206.
- [38] *Wang, F., Liu, X. Q., Li, H. és mtsai*: Structure of the ligand-binding domain (LBD) of human androgen receptor in complex with a selective modulator LGD2226. *Acta Crystallograph. Sect. F. Struct. Biol. Cryst. Commun.*, 2006, 62, 1067–1071.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Tűzoltó u. 37–47., 1094
e-mail: tot13mik@gmail.com)

Tisztelt Olvasónk!

Újítsa meg előfizetését változatlan áron 2010-re is!

Köszönjük, hogy figyelemmel kíséri az **Orvosi Hetilap**ban megjelenő közleményeket.
Reméljük, hogy továbbra is olvasóink, előfizetőink táborában tudhatjuk.

A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	22 900 Ft,
fél évre:	14 520 Ft,
negyed évre:	9 160 Ft.
Nyugdíjas és ifjúsági (35 év alatti) kedvezmények:	
A 2010. évi előfizetési díj egy évre:	16 030 Ft,
fél évre:	10 140 Ft,
negyed évre:	6 395 Ft.
Egyes lapszámok ára: 760 Ft	

Az egyes lapszámok megvásárolhatók a **Mediprint Orvosi Könyvesboltban**.
1053 Budapest, Múzeum krt. 17. • Telefon: 317-4948

Az Orvosi Hetilap az alábbi elérhetőségeken rendelhető meg:
Akadémiai Kiadó Zrt. 1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 19/d, Telefon: (06-1) 464-8240, kapcsolattartó: Gulyás Andrea,
E-mail: journals@akkrt.hu