
Subject: AR splice variants

Posted by pilos on Tue, 31 Jan 2023 09:21:10 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

AR splice variants

und warum man mit antiandrogene regelmäßig und oft auf die schnauze fällt und auch fallen wird....je nach genetisches pech...wahrscheinlich liegt selbst die aga ursache darin....

unter ein normales androgenes milieu, produzieren die zellen ein "androgen receptor full length" AR-FL

wobei sich auch dieses von gewebe zu gewebe unterscheidet.

jetzt kommt man mit antiandrogene...welche auch immer.....es entsteht in der zelle ein androgene entzugs syndrom.

die zelle steuert regulatorisch entgegen...sprich bringt unzählige AR varianten durch alternatives spleißen hervor.

Viele Proteine aus nur einem Gen

https://de.wikipedia.org/wiki/Alternatives_Splei%C3%9Fen

deshalb werden nicht alle anwender mit dem gleichen wirkstoff den gleichen effekt erzielen.

es sind momentan ca 18 verschiedene formen von androgen receptoren bekannt.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209743/>

jeder receptor ist für einen oder mehrere wirkstoffe resistent...sprich androgene können immer noch binden, für antiandrogene gibt es aber keine bindungsdomäne mehr....und somit wirkungslos.

eine anti-anpassung...wenn man pech hat...dauert ca 3-6 monate...

es gibt also unzählige varianten und variationen....

um sich das bildlich vorstellen zu können

<https://www.ijbs.com/v07/p0815/ijbsv07p0815g01.jpg>

ganz schön blöd....

man müsste eine individuelle mRNA dekodierung des AR alle paar monate machen....um das

richtige persönliches antiandrogen einsetzen zu können...

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [mike](#). on Tue, 31 Jan 2023 11:07:13 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Danke :thumbup:

Ich persönlich fahre nun eine Weile ganz ohne antiandrogene mit keinem negativen Effekt. Nur noch bioidentische Hormone und NEMS. Minox...

Darum reagiert man auf Testosteron nach dem cpa absetzen so stark.. Und normalisiert sich dann nach einigen Monaten wieder.

Nach ca 6 Monaten AA off und tgl 50mg DHEA wurde mein Körper wieder normal und frischer.....

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [mike](#). on Tue, 31 Jan 2023 11:11:44 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Das wird auch der Grund sein, dass frauen nie zu tiefes Testosteron haben dürfen.. Oder Pille

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [HerrOber](#) on Tue, 31 Jan 2023 11:48:03 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Heißt Antiandrogene haben eher keine Langzeitwirkung, müssen rotiert werden wobei es mehr Splice Varianten gibt als mögliche Antiandrogene und man müsste selbst unterschiedliche Antiandrogene ausprobieren. Ist natürlich eine Frage ob die alternativen Rezeptoren irgendwie in- oder effektiver sind letztlich oder sich das regulatorisch einpendelt und was passiert, wenn das Antiandrogen wieder weg ist (klingts so als ob es so bleiben würde,

wenn die alten Rezeptoren nicht mehr da wären, ansonsten könnte es ja auch eine Art überaktivierung geben, die das wieder runterregelt).

Vielleicht müsste man dem Regelmechanismus als Ziel "einfach" vorgaukeln, es wären genügend da, anstelle (bzw. und zusätzlich) die ARs zu blockieren. Fraglich auch ob bei ar degrader das gleiche passiert, klingt erst mal so.

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 11:51:53 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

HerrOber schrieb am Tue, 31 January 2023 13:48 Fraglich auch ob bei ar degrader das gleiche passiert, klingt erst mal so.

ist die frage an welcher domain der degrader bindet....wenn in varianten die bindungs-domain fehlt...dann funktionieren protac degrader auch nicht bei alle :?:

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 13:03:08 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

es wird noch schlimmer x(

die androgen rezeptoren können derart "mutieren", dass selbst antiandrogene und alle möglichen substanzen z.b. progesteron oder glucocorticoids usw. an den mutanten binden kann und eine AR aktivierung bewirken :?

man braucht noch nicht mal dht oder androgene für aga

ein blöd mutiertes AR.....und schon kann jeder scheiß aga verursachen...

der helle wahnsinn....was alles möglich ist

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [mike.](#) on Tue, 31 Jan 2023 13:05:22 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

:uhoh:

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 13:08:38 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

das ist so als hätte man ein perfektes buch als vorlage zum abschreiben...aber einen narren als kopist.....

AR mutant L701H; schwache dht bindung starke glucocorticoids bindung

AR mutant T877A; hydroxyflutamide aktiviert so stark als ob es dht wäre

AR mutant M749L; E2 wirkt wie ein androgen

und es soll noch bis zu 58 andere "narren" geben

bis zu 8% der aga leute sollen irgendwann mal damit bekantschaft machen

es ist ein kommen und gehen....

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [mike](#). on Tue, 31 Jan 2023 13:37:24 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Kann man das wieder auf 0 kalibrieren?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [mike](#). on Tue, 31 Jan 2023 13:39:13 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Das passt zu meiner Erkenntnis.. Sehr hohes E2 virilisiert

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 13:42:01 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

mike. schrieb am Tue, 31 January 2023 15:37Kann man das wieder auf 0 kalibrieren?
gute frage....

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [A.Z.](#) on Tue, 31 Jan 2023 13:49:47 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Das heisst das antiandrogene nur temporär wirken?Wenn Pech?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 13:51:34 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

A.Z. schrieb am Tue, 31 January 2023 15:49Das heisst das antiandrogene nur temporär wirken?Wenn Pech?
wenn pech.... 2-8% der user :?:

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [A.Z.](#) on Tue, 31 Jan 2023 14:00:02 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Ok. Also sollte z.b RU Wirkung verlieren könnte pyrilutamide wieder wirken!!eieiei..bei mir scheint RU5% nach knapp 10 Monaten gut zu wirken

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 14:15:55 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

A.Z. schrieb am Tue, 31 January 2023 16:00Ok. Also sollte z.b RU Wirkung verlieren könnte pyrilutamide wieder wirken!!
hängt ab welche seite , wo bindet.... :?:

<https://www.minoxidilmax.com/images/blog/pyrilutamide-vs-ru58841.jpg>

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [Reefa](#) on Tue, 31 Jan 2023 14:49:02 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Danke für die Infos. Aber wie genau entsteht denn ein "Androgen Entzugssyndrom". Hat jede Zelle ein eigenen Verstand und versucht dann gegenzusteuern oder betrachtet man dann nur das Gesamtsystem? Sprich bei lokaler Anwendung hat der Körper ja noch genug unbelegte Zellen im System, sodass diese Up-Regulierung evtl. nicht so stark stattfindet?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [mike](#) on Tue, 31 Jan 2023 15:00:42 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169328X04001925>

"auf 0 stellen"?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [HerrOber](#) on Tue, 31 Jan 2023 15:00:48 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Wäre schlecht, wenn man sich ein nukleares Stack aus Dut + Pyril baut nach dem Motto "viel hilft viel", durch den Einsatz des Antiandrogens mit hoher Bindungsaffinität dann aber mehr nicht-dht AR erzeugt, sodass man langfristig schlechter dasteht (da nun eine anderer Wirkstoff mehr Einfluss hat als DHT, das man wohl einigermaßen regulieren kann) oder ob die Effektstärke gar nicht so hoch ist. Vielleicht sollte man auch eher Dinge kombinieren, die wirklich komplementär sind und sich wenig gegenseitig beeinflussen. Aber letztlich braucht man für Kombis auch Langzeitstudien wie bei Fin oder Minox, da die Realität wie üblich sehr komplex ist. Wäre auch generell interessant ob man mittels DNA bestimmte Behandlungen empfehlen könnte.

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 18:21:49 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Reefa schrieb am Tue, 31 January 2023 16:49Danke für die Infos. Aber wie genau entsteht denn ein "Androgen Entzugssyndrom". Hat jede Zelle ein eigenen Verstand und versucht dann gegenzusteuern oder betrachtet man dann nur das Gesamtsystem? Sprich bei lokaler Anwendung hat der Körper ja noch genug unbelegte Zellen im System, sodass diese Up-Regulierung evtl. nicht so stark stattfindet?
der zelle fehlt halt was...das merkt diese schon...über fehlende botenstoffe...

was interresiert die zellen im fuss...es geht um die zellen in der kopfhaut

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 18:27:53 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

mike. schrieb am Tue, 31 January 2023

17:00<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169328X04001925>

"auf 0 stellen"?

es steht nur nicht welcher androgen receptor war das ...ausserdem gab es vorher keine deprivation über monate...

aber was man davon ableiten kann...auch dheA kann AGA verursachen....

und Maus ist immer noch Maus...

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 18:36:47 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

HerrOber schrieb am Tue, 31 January 2023 17:00Wäre schlecht, wenn man sich ein nukleares Stack aus Dut + Pyril baut nach dem Motto "viel hilft viel", durch den Einsatz des Antiandrogens mit hoher Bindungsaffinität dann aber mehr nicht-dht AR erzeugt, sodass man langfristig schlechter dasteht (da nun ein anderer Wirkstoff mehr Einfluss hat als DHT, das man wohl einigermaßen regulieren kann) oder ob die Effektstärke gar nicht so hoch ist. Vielleicht sollte man auch eher Dinge kombinieren, die wirklich komplementär sind und sich wenig gegenseitig beeinflussen. Aber letztlich braucht man für Kombis auch Langzeitstudien wie bei Fin oder Minox, da die Realität wie üblich sehr komplex ist. Wäre auch generell interessant ob man mittels DNA bestimmte Behandlungen empfehlen könnte. alles nicht so einfach :|

aber androgen receptor degrader...gibt es auch noch :d

nicht mittels DNA...sondern mittels RNA bzw. proteomic

der Kopist ist doch ein Narr...nicht das Buch

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [HerrOber](#) on Tue, 31 Jan 2023 21:52:29 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

pilos schrieb am Tue, 31 January 2023 19:36

aber androgen receptor degrader...gibt es auch noch :d

nicht mittels dna...sondern mittels RNA bzw. proteomic

der kopist ist doch ein narr...nicht das buch

Ja, stimmt natürlich, dachte eher an die praktische Umsetzung (DNA Daten sind einfach zu bekommen, könnte man abgleichen). Aber was für eine Rolle die Faktoren die den Splicingprozess beeinflussen und DNA spezifisch sind spielen (Einfluss auf Splicingvariabilität?), da braucht man dann wohl echt so eine "proteomische" Momentaufnahme (ich sehe schon, mir fehlt da das richtige Studium). Scheint ja auch zellenspezifisches Verhalten zu geben.

Danke für den Artikel jedenfalls, hab wieder einiges gelernt, auch wie das hauptsächlich durch die Krebsforschung getrieben ist. Der einfach verständliche Artikel hier erklärt das auch anhand des Beispiels (ein AR-V7 wird erzeugt, der keine Ligand binding domäne hat (wie Testosteron)): <https://elifesciences.org/articles/82070>

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Tue, 31 Jan 2023 22:03:31 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

HerrOber schrieb am Tue, 31 January 2023 23:52

Danke für den Artikel jedenfalls, hab wieder einiges gelernt, auch wie das hauptsächlich durch die Krebsforschung getrieben ist. Der einfach verständliche Artikel hier erklärt das auch anhand des Beispiels (ein AR-V7 wird erzeugt, der keine Ligand binding domäne hat (wie Testosteron)): <https://elifesciences.org/articles/82070>

Je mehr man weiß, um so mehr weiß man, dass man nichts weiß

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [hilfe90](#) on Fri, 03 Feb 2023 13:07:55 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

wie deprimierend...woher kommen die 2-8% Quote?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Fri, 03 Feb 2023 14:06:52 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

hilfe90 schrieb am Fri, 03 February 2023 15:07 wie deprimierend...woher kommen die 2-8%
Quote?
analogie mit prostata-patienten

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [Eduard 17.](#) on Sat, 04 Feb 2023 10:37:45 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Interessant, hätte das auch Auswirkungen auf die Wirkweise von GT20029?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Sat, 04 Feb 2023 10:48:04 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Eduard 17. schrieb am Sat, 04 February 2023 12:37 Interessant, hätte das auch Auswirkungen
auf die Wirkweise von GT20029?
kommt drauf an wo es bindet?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [Eduard 17.](#) on Sat, 04 Feb 2023 10:52:36 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

pilos schrieb am Sat, 04 February 2023 11:48 Eduard 17. schrieb am Sat, 04 February 2023
12:37 Interessant, hätte das auch Auswirkungen auf die Wirkweise von GT20029?
kommt drauf an wo es bindet?

Soll wohl die Androgenrezeptoren "degradieren", klingt auf jeden Fall etwas gruselig.

Ab Minute 6 wird darauf eingegangen:

<https://www.youtube.com/watch?v=x7HczJrNaOM>

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Sat, 04 Feb 2023 19:11:42 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Eduard 17. schrieb am Sat, 04 February 2023 12:52pilos schrieb am Sat, 04 February 2023 11:48Eduard 17. schrieb am Sat, 04 February 2023 12:37Interessant, hätte das auch Auswirkungen auf die Wirkweise von GT20029? kommt drauf an wo es bindet?

Soll wohl die Androgenrezeptoren "degradieren", klingt auf jeden Fall etwas gruselig.

Ab Minute 6 wird darauf eingegangen:

<https://www.youtube.com/watch?v=x7HczJrNaOM>

keine infos

aber KX selber schreibt

GT20029 shows potential in degrading mutant AR protein

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [A.Z.](#) on Sat, 04 Feb 2023 19:52:01 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Wie sollte man am besten vorgehen...gar keine antiandrogene auftragen?Aber wenn wir nichts

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [pilos](#) on Sat, 04 Feb 2023 20:32:29 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

A.Z. schrieb am Sat, 04 February 2023 21:52Wie sollte man am besten vorgehen...gar keine

klar auftragen, geht gar nicht anders

es gibt genügend andere androgene im körper welche die dht wirkung übernehmen können

aber wenn etwas nach einer weile nicht wirkt, gedanken machen

manchmal braucht man gar keine androgene...schon ein mutierter receptor ohne androgene, kann schon wirken x(

<https://elifesciences.org/articles/82070>

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [mike.](#) on Sun, 05 Feb 2023 09:00:42 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Darum über andere Hormone Androgene ausbalancieren

Mehr E2 aber nicht zu viel. P4 und DHEA (=auch nicht zu viel)

Dann regulieren sich die AR scheinbar wieder.

Fin, Dut, cpa und co systemisch sind schlecht.

Ca 2008 hattest du, Pilos, eine Studie gepostet die besagt, 6 Monate fin Therapie und AR uotrgulation.. Ein paar Jahre später kam glaub ich Yoda mit einer Studie, mehr E2 bzw interagieren mit ERbeta reguliert den AR down..

Und das es keine Hormone braucht kann ich bestätigen... Als Kastrat und mit eingeschränkter

NNR Arbeitet der Körper trotzdem weiter.. Ist aber möglich dass es zombie Zellen werden?
Wie bei alten Menschen?

Ich möchte es nicht mehr austesten.. Und würde mit Gewalt auch kein DHT mehr senken
wollen, auch den AR in Ruhe lassen...

Rein nur noch über eine leichte HRT, NEMS (=wirklich alles was man braucht) minox, tretinoid
topical, kalium 3g usw...

Einen test machte ich...

Ein paar Wochen 200mg dhea... Keine virilisierung keine Akne, etwas fetten (dht 5ar1).
Ich teste hier weiter und werde im Sommer in meinem thread ein Resultat posten.... Ob negativ
oder positiv.

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [pilos](#) on Wed, 03 May 2023 09:44:14 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

es gibt wieder ein neues gift...ob es auch wirklich potential hat?

<https://elifesciences.org/articles/70700>

<https://proteomecentral.proteomexchange.org/cgi/GetDataset?ID=PXD035721>

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [lctea](#) on Wed, 03 May 2023 20:22:14 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Pilos was hältst du von der 3weeks on 1wekk off Methode beim ru?
Könnte man obige Problematik etwas vorbeugen? Oder Nonsens?

Subject: Aw: AR splice variants
Posted by [krimsonite123](#) on Wed, 10 May 2023 08:52:58 GMT
[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

pilos schrieb am Wed, 03 May 2023 11:44
es gibt wieder ein neues gift...ob es auch wirklich potential hat?

<https://elifesciences.org/articles/70700>

<https://proteomecentral.proteomexchange.org/cgi/GetDataset?ID=PXD035721>

spannend, aber klingt nach einem ziemlichen hammer. de facto wird die wirkung ähnlich DUT sein nur noch härter, weil rezeptor nicht nur antagonisiert wird sondern dessen expression unterdrückt?

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [mike.](#) on Wed, 10 May 2023 14:26:29 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Interessant

Wie wohl der Körper hier versuchen wird gegenzusteuern?

Bei unterdrückter expression ist eine upregulation so nicht mehr möglich?

Eine erworbene CAIS?

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [mike.](#) on Wed, 10 May 2023 14:28:29 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

Wenn hin und wieder Hormone in den Membran ohne Rezeptor kommen können, können Sie das in den nucleolus auch?

Oder werden in den Mitochondrien andere Produkte die dann in den nucleolus können?

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [krimsonite123](#) on Thu, 11 May 2023 06:44:45 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

mike. schrieb am Wed, 10 May 2023 16:28

Wenn hin und wieder Hormone in den Membran ohne Rezeptor kommen können, können Sie das in den nucleolus auch?

nicht alle, aber sehr viele Hormone wirken, indem sie intrazellulär an ein Protein binden, welches dann als Transkriptionsfaktor fungiert und die Expression eines Gens veranlasst. Wo sie das tun, kann unterschiedlich sein. Gibt Hormone, die im Cytoplasma an das besagte Protein binden (welches dann in den Kern transloziert), gibt aber auch Hormone die erst im Kern an einen entsprechenden Bindungspartner binden, bzw. den im Kern nochmal austauschen)

Subject: Aw: AR splice variants

Posted by [mike.](#) on Thu, 11 May 2023 09:11:13 GMT

[View Forum Message](#) <> [Reply to Message](#)

krimsonite123 schrieb am Thu, 11 May 2023 08:44mike. schrieb am Wed, 10 May 2023 16:28
Wenn hin und wieder Hormone in den Membran ohne Rezeptor kommen können, können Sie das in den nucleolus auch?

nicht alle, aber sehr viele Hormone wirken, indem sie intrazellulär an ein Protein binden, welches dann als Transkriptionsfaktor fungiert und die Expression eines Gens veranlasst. Wo sie das tun, kann unterschiedlich sein. Gibt Hormone, die im Cytoplasma an das besagte Protein binden (welches dann in den Kern transloziert), gibt aber auch Hormone die erst im Kern an einen entsprechenden Bindungspartner binden, bzw. den im Kern nochmal austauschen)

Du scheinst hier sehr viel Ahnung zu haben :proud:
