

7 Zusammenfassung

Im Vergleich zum physiologischen Liganden, dem Mineralocorticoid Aldosteron, zeigt Progesteron *in vitro* eine höhere Affinität zum Mineralocorticoidrezeptor. Da Progesteron den Mineralocorticoidrezeptor nur geringgradig aktiviert, weist es im Gegensatz zum Aldosteron antimineralocorticoiden Eigenschaften auf.

In der sekretorischen Phase des Menstruationszyklus und in der Schwangerschaft treten im Blut des Menschen Progesteronkonzentrationen auf, die die des Aldosterons um bis zu zwei Zehnerpotenzen übersteigen. Es erscheint daher verwunderlich, wie der Organismus die Elektrolyt- und Wasserhomöostase weitgehend aufrecht erhalten kann, da der Mineralocorticoidrezeptor unter diesen Bedingungen zu einem großen Teil durch Progesteron blockiert und eine aldosteronvermittelte Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushalts über den Mineralocorticoidrezeptor stark beeinträchtigt werden müsste.

Unter physiologischen Bedingungen kann bei hohen Progesteronkonzentrationen im Blut eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems beobachtet werden, welche auf die antimineralocorticoiden Potenz des Progesterons *in vivo* hinweist. Da jedoch im Vergleich zum Progesteron lediglich mäßig erhöhte Aldosteronkonzentrationen im Blut auftreten, scheinen weitere Mechanismen eine wesentliche Rolle bezüglich der Minderung des antimineralocorticoiden Effekts des Progesterons *in vivo* zu spielen.

In menschlichem Nierengewebe (das den Mineralocorticoidrezeptor exprimiert) konnte gezeigt werden, dass Progesteron einem lokalen Metabolismus unterliegt. Ob die in diesem Gewebe gebildeten Progesteronmetabolite jedoch agonistische oder antagonistische Eigenschaften am Mineralocorticoidrezeptor zeigen bzw. auf Grund einer stark herabgesetzten Affinität zum Rezeptor möglicherweise nicht mehr an den Rezeptor binden, ist ein entscheidender Aspekt bei der Beurteilung der Frage, ob die Metabolisierung im Sinne einer Inaktivierung des Antimineralocorticoids Progesteron zu deuten ist.

Neben der Metabolisierung von Progesteron im Mineralocorticoid-Zielgewebe werden weitere Mechanismen diskutiert, die den antimineralocorticoiden Effekt des Progesterons *in vivo* abschwächen könnten. Hierzu zählt die lokale Bildung von Desoxycorticosteron (DOC) aus Progesteron. DOC als Vorstufe des Aldosterons besitzt selber agonistische Eigenschaften am Mineralocorticoidrezeptor, wodurch der antimineralocorticoiden Effekt des Progesterons durch lokale Bildung von DOC im Sinne eines autokrinen/parakrinen Mechanismus vermindert würde.

Einen weiteren gegenregulatorischen Mechanismus stellt die Hemmung der 11 β -HSD Typ 2 dar. Dieses im Mineralocorticoid-Zielgewebe exprimierte Enzym inaktiviert das am Mineralocorticoidrezeptor als Agonist bindende Cortisol zum inaktiven Cortison. Durch die Hemmung dieses Enzyms durch Progesteronmetabolite würde das Gleichgewicht zu Gunsten der aktiven Glucocorticoide verschoben und somit auch der antimineralocorticoide Effekt des Progesterons gemindert.

Im Mittelpunkt dieser Arbeit stand daher die Frage, welches Verhalten Progesteronmetabolite am Mineralocorticoidrezeptor zeigen und welche antimineralocorticoiden Eigenschaften Progesteron *in vivo* tatsächlich zeigt.

Um die Eigenschaften der Progesteronmetabolite am Mineralocorticoidrezeptor zu charakterisieren, wurde in einem Zellmodell der menschliche Mineralocorticoidrezeptor in Kombination mit Reporterplasmiden exprimiert. Durch Inkubation der Zellen mit den zu testenden Progesteronmetaboliten alleine oder in Gegenwart von Aldosteron wurde die agonistische sowie die antagonistische Potenz bestimmt. Die Bestimmung der Affinität der Progesteronmetabolite zum Mineralocorticoidrezeptor erfolgte zusätzlich durch *in vitro* Transkription und Translation des menschlichen Mineralocorticoidrezeptors und die sich anschließende Inkubation mit den Progesteronmetaboliten sowie [³H]Aldosteron als Tracersubstanz.

Um die antimineralocorticoide Potenz von Progesteron *in vivo* zu ermitteln, wurde eine Infusionsstudie durchgeführt. Probanden mit fehlender Nebennierenfunktion wurde in der ersten Phase dieser Studie zunächst nur Aldosteron, in der zweiten Phase zusätzlich Progesteron in zwei verschiedenen Konzentrationen parenteral verabreicht, die Glucocorticoids substitution erfolgte durch orale Applikation von Prednisolon. Die Effekte auf den Elektrolythaushalt wurden anhand der Elektrolytexkretion im Urin quantifiziert. Des Weiteren wurden ausgewählte Progesteronmetabolite im Blut bestimmt sowie als Maß für die Aktivität der 11 β -HSD Typ 2 die Prednison- und Prednisolonkonzentration im Urin bestimmt.

Durch die Bestimmung des Bindungsverhaltens und der agonistischen und antagonistischen Potenz von renalen Metaboliten des Progesterons *in vitro* konnte gezeigt werden, dass der renale Metabolismus mit einer Minderung der Bindungsaffinität am menschlichen Mineralocorticoidrezeptor einhergeht. Wichtige renale Metabolite des Progesterons wie

17-OH-Progesteron und 20 α -DH-Progesteron zeigten deutlich geringere agonistische und antagonistische Eigenschaften als Progesteron am Mineralocorticoidrezeptor. Auch die Ring-A-Reduktion des Progesterons ging mit einer Minderung der agonistischen und antagonistischen Potenz einher.

Die im Rahmen dieser Arbeit bestimmte „wahre“ antimineralocorticoide Potenz intravenös verabreichten Progesterons stellte sich als geringer dar, als es das *in vitro* bestimmte Bindungsverhalten des Progesterons am menschlichen Mineralocorticoidrezeptor vermuten lässt. Auch der vorbeschriebene *in vitro*-Metabolismus von Progesteron konnte (soweit bestimmt) *in vivo* zum Teil dargestellt werden. So wurde neben der Bildung von 17 α -OH-Progesteron auch die Bildung von Desoxycorticosteron (DOC) nachgewiesen. Auch eine Hemmung der 11 β -HSD Typ 2 konnte nachgewiesen werden.

Unter Berücksichtigung der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse lässt sich die Diskrepanz der *in vitro* bestimmten antimineralocorticoiden Potenz des Progesterons und der sich unter physiologischen Bedingungen *in vivo* moderat darstellenden Effekte hoher Progesteronkonzentrationen zumindest zum Teil erklären. Es scheinen mehrere Mechanismen, die in Abbildung 7.1 zusammenfassend dargestellt sind, hieran beteiligt zu sein. Bereits innerhalb der relativ kurzen Infusionsstudie trat ein messbarer Metabolismus von Progesteron auf (Abbildung 7.1 B), wobei mit der Metabolisierung von Progesteron im Mineralocorticoid-Zielgewebe ein Verlust der antimineralocorticoiden Potenz einhergeht (Abbildung 7.1 A). Des Weiteren mindert die dargestellte Bildung von DOC aus Progesteron im Sinne eines autokrinen/parakrinen Mechanismus die antimineralocorticoiden Effekte des Progesterons weiter (Abbildung 7.1 C). Durch die hier *in vivo* nachgewiesene Hemmung der 11 β -HSD Typ 2 wird zusätzlich dazu das Gleichgewicht zu Gunsten der am Mineralocorticoidrezeptor als Agonist wirkenden aktiven Glucocorticoide verschoben und somit der antimineralocorticoide Effekt des Progesterons gemindert (Abbildung 7.1 D).

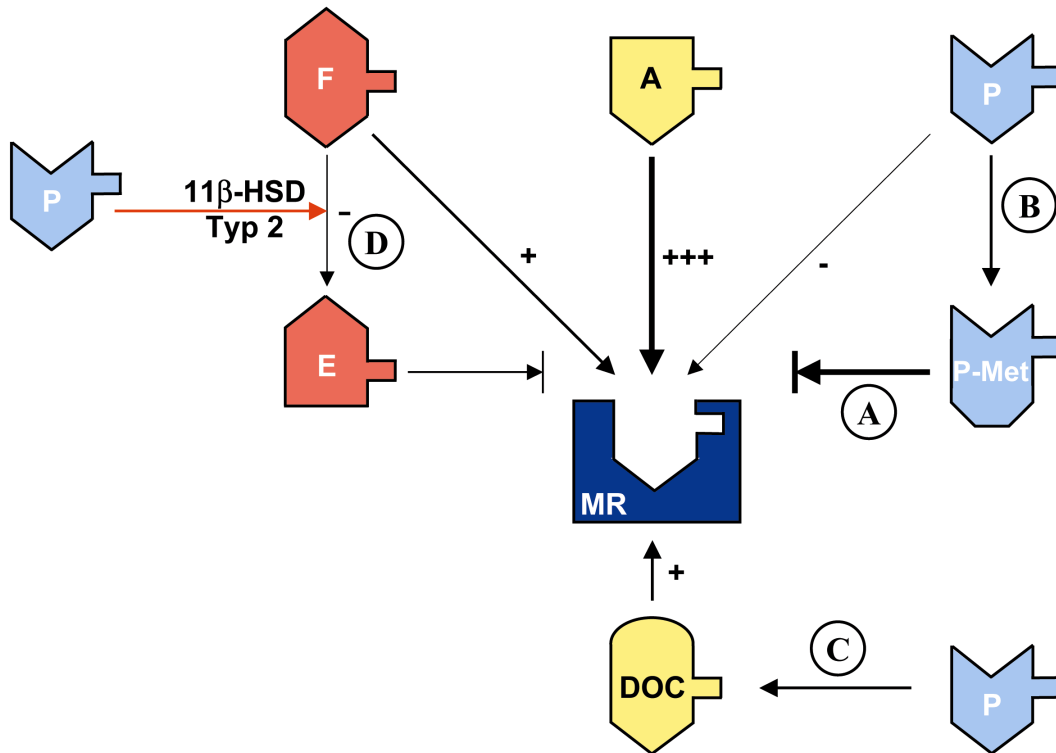


Abbildung 7.1: Darstellung der Mechanismen der Protektion des menschlichen Mineralocorticoidrezeptors (MR) vor Progesteron (P).

$F = \text{Cortisol}^*$, $E = \text{Cortison}^*$, $A = \text{Aldosteron}^*$, $\text{DOC} = \text{Desoxycorticosteron}$, $\text{P-Met} = \text{Progesteronmetabolite}$. $+$ = Agonismus, $+++$ = sehr starker Agonismus, $-$ = Antagonismus

* = Steroidabkürzungen nach Kendall