

2. Ziel der Arbeit

2.1. Metabolismus synthetischer Steroide durch 11- β -HSD 1 und 2

Nach der Entdeckung der 11- β -HSD 1 wurde recht bald der Einfluss verschiedener Modifikationen am Cortisolgerüst auf die Wirkung dieses Enzyms erforscht, vermutlich weil es seine Entdeckung pharmakokinetischen Überlegungen verdankt.

Als 30 Jahre später die 11- β -HSD 2 in den Fokus rückte, war vor allem ihr Einfluss auf den physiologischen Mineralokortikoidstoffwechsel von Interesse, und Untersuchungen über ihre pharmakokinetische Bedeutung fanden zunächst nicht statt.

Oelkers et al. zeigten 1994, dass die – gegenüber dem Cortisol verstärkte – mineralokortikoide Wirkung von 9-Fluorocortisol nicht durch stärkere Affinität zum MR zustande kommt, sondern durch fehlende Konversion der aktiven 11-Hydroxy- zur inaktiven 11-Dehydrosubstanz durch die 11- β -HSD 2. Darüber hinaus wurde inaktives 9-fluoro-Cortison *in vivo* und *in vitro* durch dieses Enzym reduziert und damit aktiviert [48].

Es folgten Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Dexamethason unter Einfluss der 11- β -Hydroxysteroiddehydrogenasen aus denen hervorging, dass auch diese Substanz durch die renale 11- β -HSD 2 aus der inaktiven 11-Dehydroform in die aktive 11-Hydroxy-Form überführt wird [49].

Es entstand die Idee, eine Substanz zu finden, die in inaktiver 11-Dehydroform verabreicht, von der hepatischen 11- β -HSD 1 nicht, von der 11- β -HSD 2 aber wohl reduziert und aktiviert wird. Dies könnte ein *drug targeting* in die MR/11- β -HSD 2 exprimierenden Zellen ermöglichen.

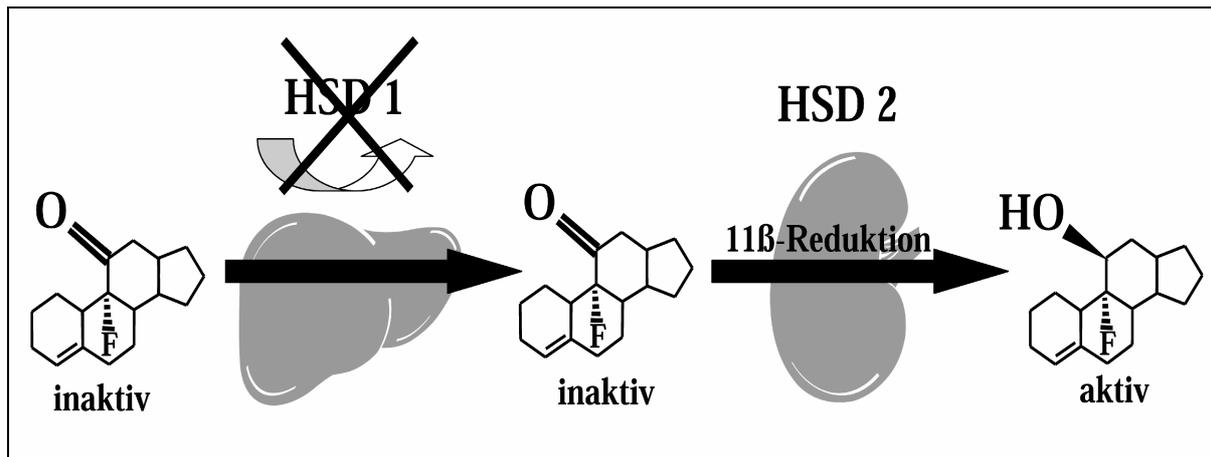


Abbildung 8: Eine zum renalen *drug targeting* geeignete Substanz müsste durch die HSD 2, nicht aber durch die HSD 1 reduziert werden und würde in der inaktiven 11-Dehydroform verabreicht.

Hierzu ist es erforderlich den Metabolismus von synthetischen Cortisolderivaten durch die 11- β -HSD 1 und 2 zu untersuchen. Ein gut etabliertes Modell sind Mikrosomenpräparationen aus Leber und Nierenrindengewebe, in denen diese Enzyme stark angereichert vorliegen [50].

Um Rückschlüsse auf die Pharmakokinetik der Substanzen beim Menschen ziehen zu können, sollen humane Gewebe verwendet werden.

Da auch die Reduktionsreaktion untersucht werden soll, müssen 11-Dehydro-Steroide – so nicht kommerziell erhältlich – selbst hergestellt werden.

Die meisten Substanzen sind nicht in radioaktiv markierter Form erhältlich, alternativ soll die Analytik mit High Liquid Pressure Chromatography (HPLC) und UV-Absorptionsmessung erfolgen.

Da die 11- β -HSD 2 einen K_m -Wert im nanomolaren Bereich hat und damit die Detektionsgrenze dieser Methode zur Erstellung einer echten Enzymkinetik nicht ausreicht, sollen lediglich Initialgeschwindigkeiten bestimmt werden.

Es soll die pharmakokinetische Bedeutung möglichst vieler Substituenten oder anderer Modifikationen am Cortisolmolekül in Hinblick auf den Metabolismus durch die 11- β -HSD 1 und 2 geklärt werden.