

## 7. Stand der Forschung und Ausblick

Die vorliegende Arbeit baut vor allem auf den Arbeiten von *Oelkers* und *Diederich* auf, in denen auf die Sonderrolle der 9-Fluorierung des Cortisolgerüsts für die Metabolisierung durch 11- $\beta$ -HSD 2 erstmals hingewiesen wurde. Ähnliches war für die 11- $\beta$ -HSD 1 durch *Bush et al.* bereits in den 50er Jahren gezeigt worden. In dieser Arbeit wird nun erstmals der Einfluss anderer Substituenten am Steroidmolekül auf die Aktivierung und Inaktivierung durch beide 11- $\beta$ -Steroiddehydrogenasen untersucht. Die Ergebnisse zeigen gute Übereinstimmung mit den Vorarbeiten von *Bush et al.* bei den Lebermikrosomen und von *Oelkers* und *Diederich* bei der Oxidation und Reduktion von 9-fluoro-Cortisol/9-fluoro-Cortison und Dexamethason/11-DH-Dexamethason in Nierenmikrosomen.

Ihr ursprüngliches Ziel, ein zum *drug targeting* geeignetes Steroid zu finden, dessen Metabolismus durch hepatische und renale 11- $\beta$ -HSD sich diametral unterscheidet, hat diese Arbeit nicht erreicht. Die Modifikationen der untersuchten Steroide wirken sich in beiden Organsystemen ähnlich aus. Ein interessantes Ergebnis ist aber die Differenzierung der selektiven Glukokortikoidwirkung aufgrund von pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Ursachen.

Es gibt offenbar Steroide, wie Cortisol und Prednisolon, deren relative Glukokortikoidselektivität dadurch vermittelt wird, dass sie den Mineralokortikoidrezeptor gar nicht in aktivem Zustand erreichen. Wird diese Inaktivierung aufgehoben – durch Einfügen eines Fluoratoms oder Ausschalten der 11- $\beta$ -HSD 2 durch Glycerrhithinsäure – verwandeln sie sich in potente Mineralokortikoide. Dieses Phänomen gibt es bei den 6- bzw. 16-methylierten Steroiden nicht. Die Methylierung allein führt bereits zu einer verminderten Inaktivierung durch die 11- $\beta$ -HSD 2 und sollte daher die mineralokortikoide Aktivität erhöhen. Dies ist aber selbst bei den 9-fluorierten Derivaten dieser Substanzen nicht der Fall. Hier muss es sich also um ein pharmakodynamisch, etwa durch Rezeptorselektivität vermitteltes Phänomen handeln.

Es sind durch unsere Arbeitsgruppe seit Erstellung dieser Arbeit weitere Untersuchungen durchgeführt worden, die die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Ursachen der GR und MR-Selektivität und den Metabolismus synthetischer Steroide zum Gegenstand haben. *Eigendorff et al.* prüften einige der auch hier untersuchten Substanzen in mit der 11- $\beta$ -HSD 1 bzw. 11- $\beta$ -HSD 2 transfizierten CHO-Zellen und konnten so einige der beschriebenen Unsicherheiten mit dem Mikrosomensystem eliminieren. Seine Untersuchungen bestätigen

insbesondere unsere Ergebnisse bezüglich der leichteren Inaktivierbarkeit des Prednisolon durch 11- $\beta$ -HSD 2 [67].

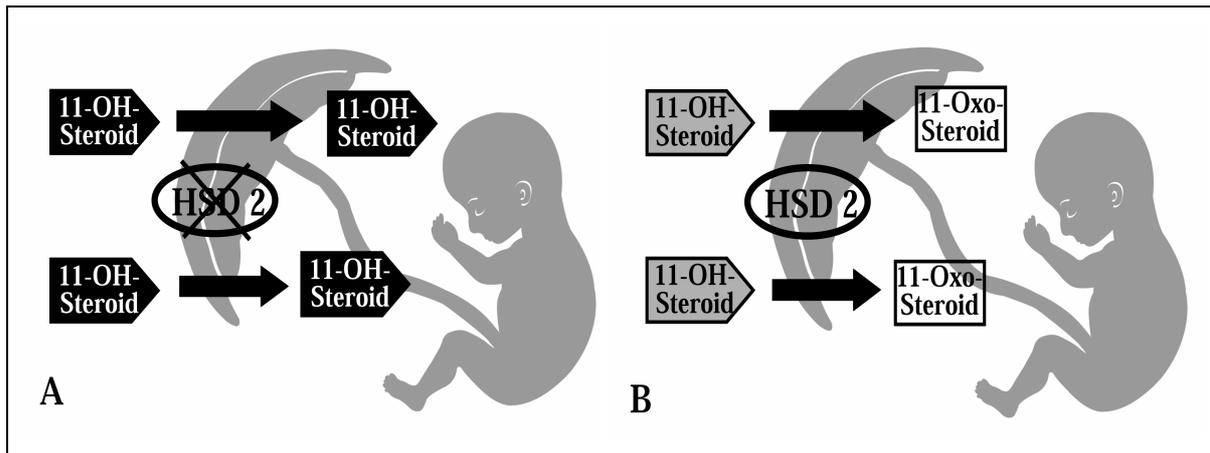
*Grossmann et al.* untersuchten die Rezeptoraffinität und Transaktivierung von GR und MR durch natürliche und synthetische Steroide. Ihre Ergebnisse sprechen gegen die Hypothese der rein pharmakokinetisch bedingten GR-Selektivität von Prednisolon: Sie fanden eine verminderte MR-Bindung und Transaktivierung durch Prednisolon im Vergleich zu Cortisol, allerdings nur um den Faktor 5 – im Gegensatz zu Dexamethason, das etwa 60 mal geringer am MR aktiv war.

Interessant ist auch die relativ starke MR-Affinität und Transaktivierung durch 6-methyl-Prednisolon – etwa doppelt so hoch wie Prednisolon – das doch klinisch kaum mineralokortikoide Wirkung hat [68].

Ein weiterer Schwerpunkt der gegenwärtigen Forschung liegt bei der Suche nach selektiven Hemmstoffen für 11- $\beta$ -HSD 1 und 2. Mit der Glycerrhithinsäure und ihrem Abkömmling, dem Carbenoxolon, liegen effektive aber unspezifische Hemmstoffe beider Enzyme vor. Ein selektiver Hemmstoff böte vielleicht die Möglichkeit des *drug targeting*, wofür sich bisher kein hinreichend selektiv metabolisiertes Steroid gefunden hat. Weiterhin gibt es in jüngster Zeit vermehrte Hinweise, dass eine Inhibition der 11- $\beta$ -HSD 1 sich vorteilhaft auf die omentale Adipositas und Insulinresistenz beim metabolischen Syndrom auswirken kann [69]. Die Gabe unselektiver Hemmstoffe würde allerdings einen oben beschriebenen Pseudohyperaldosteronismus mit Natriumretention und Hypertonus im Sinne eines AME hervorrufen. Im Zeitalter des *computer aided drug modelling* dürfte aber schon bald ein entsprechend selektiver Inhibitor gefunden sein [70].

Da die Therapie mit MR-Antagonisten wie Spironolacton und Eplerenon bei der Herzinsuffizienz oder nach Myokardinfarkt ins Blickfeld gerückt ist, wird auch die Rolle der 11- $\beta$ -HSD 2 in Myokard und Gefäßen zunehmende wissenschaftliche Beachtung finden [7].

Die seit Jahrzehnten geübte Praxis der Beschleunigung der fetalen Lungenreifung durch die Gabe von Kortikoiden an die Mutter bei drohender Frühgeburt ist jüngst endlich durch eine randomisiert-kontrollierte Studie untermauert worden [71]. Ohne Kenntnis der starken Inaktivierung von Cortisol und Prednisolon wurde für diese Indikation seit Jahrzehnten bevorzugt Betamethason verwendet, das durch die plazentare 11- $\beta$ -HSD 2 kaum umgesetzt wird. Auch nach unseren Ergebnissen stellen Dexamethason und Betamethason hier die beste Wahl dar.



**Abbildung 27:** Fluorierte und methylierte Steroide werden durch die placentare HSD 2 kaum inaktiviert und können für fetale Indikationen verwendet werden (A). Soll die Schwangere selbst therapiert werden, kann durch Verwendung von Prednisolon, das stark durch die HSD 2 inaktiviert wird, der Fetus geschützt werden (B).

Soll eine Schwangere aus mütterlicher Indikation Glukokortikoide erhalten, so bietet sich mit dem Prednisolon eine Substanz an, die durch die placentare 11- $\beta$ -HSD 2 fast vollständig inaktiviert wird [72]. Es muss allerdings – angesichts des Fehlens randomisiert-kontrollierter Studien zu diesem Thema – ernsthaft hinterfragt werden, ob das Prednisolon für die Therapie von Erkrankungen MR- und damit 11- $\beta$ -HSD 2-exprimierender Organe wie Niere und Kolon das geeignete Steroid darstellt. Die Arbeiten von *Frey* und *Escher*, wie auch *van Runnard* legen nahe, dass die aktive 11-Hydroxysubstanz hier in 10fach geringerer Konzentration vorliegt als in anderen Geweben wie Herz und Lunge [66, 73]. Neben klinischen Studien zur Klärung des optimalen Steroids, etwa nach Nierentransplantation oder bei Glomerulonephritis, aber auch zur systemischen Steroidtherapie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen, wäre hier auch die Untersuchung häufig verwendeter Immunsuppressiva auf ihre 11- $\beta$ -HSD-inhibierenden Eigenschaften interessant.