

8. Zusammenfassung

Die 11- β -Hydroxysteroiddehydrogenasen 1 und 2 (HSD 1 und 2) regulieren das Verhältnis von aktiven 11-Hydroxy- und inaktiven 11-Dehydrokortikosteroiden in Blut und Geweben. Die HSD 2 vermittelt durch Inaktivierung des vielfach höher konzentrierten Cortisol die mineralokortikoide Spezifität des Aldosteron in Niere und Kolon, und schützt in der Plazenta den Feten vor hohen mütterlichen Cortisolspiegeln. Die HSD 1 wirkt vornehmlich als Reduktase in der Leber und ist auch für die *first pass* Aktivierung der *prodrugs* Cortison und Prednison verantwortlich, die als 11-Dehydrosteroiden an den Kortikoidrezeptoren wirkungslos sind.

Diese Arbeit untersucht den Einfluss der beiden HSD auf die Pharmakokinetik von 13 – zum Teil therapeutisch verwendeten - synthetischen Steroiden. Sie soll klären, inwieweit der Einfluss einzelner Modifikationen am Steroidgrundgerüst auf die glukokortikoide und mineralokortikoide Wirkung durch pharmakokinetische Effekte der HSD 1 und 2 zustande kommt.

Weiteres Ziel ist die Suche nach geeigneten Steroidderivaten für ein organspezifisches *drug targeting* unter Ausnutzung der unterschiedlichen Metabolisierung der Substanzen in bevorzugt HSD 1 oder HSD 2 enthaltenden Geweben.

Untersucht wurde die Oxidation und Reduktion an Position 11 (die einer Inaktivierung bzw. Aktivierung entspricht) in renalen und hepatischen Mikrosomenpräparationen humanen Ursprungs. Die hepatischen Mikrosomen enthalten praktisch ausschließlich HSD 1, die renalen Mikrosomen ausschließlich HSD 2. Um die Reduktionsreaktion untersuchen zu können, wurden 11-Dehydrosteroidderivate synthetisiert.

Die Analyse erfolgte mittels Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) und UV-Absorptionsspektrometrie.

Es wurden Initialgeschwindigkeiten im linearen Bereich der Enzymkinetik bestimmt und der Einfluss einzelner Modifikationen an der Steroidbasisstruktur auf Oxidation und Reduktion durch HSD 1 und 2 verglichen.

Die Oxidation durch die HSD 2 wird durch Fluorierung an C 9 oder C 6 und durch Methylierung an C 6 oder C 16 deutlich vermindert. Während die Methylierung aber auch die Reduktion durch HSD 2 behindert, führt die Fluorierung zu einer deutlichen Steigerung der Reduktionsgeschwindigkeit. Die Δ^1 -Dehydrokonfiguration an Ring A (die Modifikation, die von Cortisol zu Prednisolon führt) fördert die Oxidation durch HSD 2.

Die Ergebnisse erklären die starke mineralokortikoide Wirkung von 9-fluoro-Prednisolon und 9-fluoro-Cortisol in Folge ihrer verminderten Inaktivierung durch die renale HSD 2. Auch Methylierung an C 6 und C 16 führt zu verminderter Inaktivierung durch HSD 2, dieser Effekt wird durch zusätzliche Fluorierung an C 9 oder C 6 (wie bei Dexamethason und Betamethason) sogar noch verstärkt. Trotzdem weisen die methylierten Steroide keine mineralokortikoide Wirkung auf. Hier muss ein pharmakodynamischer Effekt, also verminderte Rezeptorbindung und -transaktivierung, vorliegen. Die im Vergleich zu Cortisol geringere mineralokortikoide Wirkung des Prednisolon ist offenbar ein pharmakokinetischer Effekt, hervorgerufen durch vermehrte Inaktivierung in HSD 2-haltigen Geweben. Diese Theorie wird belegt durch die starke mineralokortikoide Wirkung des 9-fluoro-Prednisolon, das durch die Fluorierung vor Inaktivierung durch die HSD 2 geschützt ist.

Die Ergebnisse der hepatischen HSD 1 zeigten bei allen Substanzen die gleichen Tendenzen wie die HSD 2, so dass eine für ein *drug targeting* – also die Gabe einer pharmakologisch inaktiven Substanz, die in einem Gewebetyp aktiviert wird, in den anderen aber nicht – in Frage kommende Substanz nicht gezeigt werden konnte.

Dennoch liefern die Ergebnisse Hinweise zur Auswahl geeigneter Steroide für die Therapie: Soll eine starke mineralokortikoide Wirkung erzielt werden, dann sollte ein unmethyliertes, aber fluoriertes Cortisol- oder Prednisolonderivat gewählt werden. Für das Erreichen maximaler Glukokortikoidwirkung in Mineralokortikoid-Zielorganen wie Niere und Kolon sind Cortisol und Prednisolon durch ihre hohe Inaktivierungsrate eher ungeeignet. Hier bieten sich durch Fluorierung vor Oxidation durch die HSD 2 geschützte, aber durch Methylierung ihrer mineralokortikoiden Wirkung beraubte Steroide an, etwa Dexamethason oder Betamethason. Diese eignen sich auch am besten zur diaplazentaren Therapie des Feten, etwa zur Förderung der Lungenreifung. Für eine Kortikoidtherapie der Schwangeren selbst sollte Prednisolon verwendet werden, das durch die plazentare HSD 2 am stärksten inaktiviert wird.