

2. Eigene Arbeiten

Die eigenen Untersuchungen beschäftigten sich zunächst mit der 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2). Die bis dahin nicht beschriebenen 11 β -HSD Isoenzyme beim Meerschweinchen wurden in Leber und Niere analysiert. Mit Hilfe des Meerschweinchen Modells wurde der Einfluss von Stress auf die 11 β -HSD Isoenzyme untersucht. In weiteren Experimenten wurde nach Hemmsubstanzen der 11 β -HSD Isoenzyme gesucht und ein unterschiedliches Hemmverhalten von 11 β -HSD1 und 11 β -HSD2 bei verschiedenen Substanzen evaluiert. Weiterhin konnten neue Mutationen im HSD11B2 Gen, das für die 11 β -HSD2 kodiert, identifiziert werden. Ferner wurde geklärt, welcher Mechanismus für die verminderte 11 β -HSD2 Aktivität beim ektopten Cushing Syndrom verantwortlich ist.

Zentrale Untersuchungen dieser Habilitationsschrift galten der Klärung des Phänomens, dass Progesteron, das sehr gut an den Mineralokortikoidrezeptor (MR) bindet, während der Schwangerschaft fast 1000-fach höher konzentriert ist als Aldosteron und dennoch einen relativ geringen Einfluss auf das Aldosteron-MR System hat. Dabei wurde der Progesteron-Abbau in der menschlichen Niere untersucht. Progesteron und Progesteron-Metabolite wurden auf ihre Bindungsaffinität, Transaktivierung und inhibitorische Potenz am MR geprüft. Mit einer klinischen Studie wurde die anti-mineralokortikoide Wirkung von Progesteron und der Progesteron-Abbau *in vivo* analysiert. Schließlich wurden die für den Progesteron-Abbau verantwortlichen Enzyme in der Niere identifiziert. In darauf folgenden experimentellen Versuchen konnte als eine weitere Funktion dieser Enzyme die Androgensynthese in der Niere dargestellt werden.

Die eigenen Arbeiten trugen wesentlich zum Verständnis der 11 β -HSD Isoenzyme und zum Steroidmetabolismus und der Steroidsynthese in der Niere bei. Sie werden im Folgenden mit Verweisen auf die relevanten Publikationen vorgestellt.

2.1 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (11 β -HSD)

2.1.1 11 β -HSD Isoenzyme beim Meerschweinchen

Die 11 β -HSD Isoenzyme des Meerschweinchens waren bisher nicht bekannt. Wir analysierten die kinetischen Eigenschaften der 11 β -HSD1 und 11 β -HSD2 in der Leber und Niere des Meerschweinchens und charakterisierten erstmalig die Isoenzyme bei diesen Tieren.

(Quinkler M, Kosmale B, Bähr V, Oelkers W et al.: J.Endocrinol. 1997)

2.1.2 Regulation der 11 β -HSD durch Stress

Diese Arbeit zeigt den Einfluss von Stress auf die 11 β -HSD Isoenzyme in Leber und Niere des Meerschweinchens. Stress wurde durch eine dreitägige Gabe von synthetischem ACTH verursacht. Durch diese Behandlung stieg die Reduktionsreaktion der 11 β -HSD1 und die Oxidasereaktion fiel ab. Dies hat eine vermehrte Kortisolproduktion aus Kortison in der Leber zur Folge. Diese Beobachtung spricht für eine Beteiligung der hepatischen 11 β -HSD1 an der Bereitstellung von aktivem Kortisol in Stresssituationen.

(Quinkler M, Troeger H, Eigendorff E, Maser-Gluth C et al. J.Endocrinol. 2003)

2.1.3 Inhibitoren der 11 β -HSD

Diese Arbeit untersuchte die Hemmpotenz verschiedener Substanzen auf die 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase (11 β -HSD) Isoenzyme. Die Substanzen wurden an menschlichen Nieren- und Lebergewebe getestet unter Verwendung von radioaktiv-markierten Steroidhormonen als Substrate für die 11 β -HSD Isoenzyme. Wir entdeckten Chenodeoxycholsäure als relativ selektiven Inhibitor für die hepatische 11 β -HSD1.

(Diederich S, Grossmann C, Hanke B, Quinkler M, et al.: Eur.J.Endocrinol. 2000).

2.1.4 AME Syndrom

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Stewart in Birmingham gelang die Identifizierung von mehreren Patienten mit Apparenten Mineralokortikoid Exzess (AME) Syndrom. Wir konnten mehrere bis dahin nicht bekannte Mutationen im

HSD11B2 Gen aufdecken und die Patienten umfassend klinisch evaluieren. Diese Arbeit gab neue Einblicke in die Pathophysiologie dieser Form der monogenetischen Hypertonie. Diese Arbeit wurde während eines DFG unterstützten Forschungsaufenthaltes in der Abteilung Medical Sciences von Prof. P.M. Stewart in Birmingham, UK, durchgeführt.

(Quinkler M, Bappal B, Draper N, Atterbury AJ, et al.: Mol.Cell.Endocrinology 2004).

2.1.5 Ektopes ACTH Syndrom

Die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche erbrachten eine plausible Erklärung für das klinische Phänomen, dass beim ektopen ACTH Syndrom sehr viel häufiger eine Hypokaliämie auftritt und der arterielle Hypertonus stärker ausgeprägt ist als beim hypophysären oder adrenalen Cushing. Am menschlichen Nierengewebe wurde die Wirkung von ACTH und von ACTH-abhängigen Steroiden auf die 11 β -HSD2 untersucht. ACTH zeigte selber keine direkte Wirkung auf die 11 β -HSD2. Jedoch bewirkten ACTH-abhängige Steroide wie Kortisol und Kortikosteron eine konzentrationsabhängige Hemmung. Dies lässt eine Substratüberladung der 11 β -HSD2 durch endogene Steroide vermuten.

(Diederich S, Quinkler M, Miller K, Heilmann P, et al.: Eur.J.Endocrinol. 1996).

2.2 Progesteronmetabolismus in der Niere

In menschlichen Nieren wurde der Abbau von Progesteron untersucht. Dabei wurde radioaktiv-markiertes Progesteron zu zahlreichen Metaboliten umgewandelt, die mit Hilfe einer zwei-dimensionalen Dünnschichtchromatographie identifiziert wurden. Dieser Metabolismus stellte sich als sehr potent und wirksam heraus und war auch bei hohen Progesteronkonzentrationen weiterhin vorhanden.

(Quinkler M, Johanssen S, Grossmann C, Bähr V et al. J.Clin.Endocrinol.Metabol. 1999;

Quinkler M, Johanssen S, Bumke-Vogt C, Oelkers W et al. Mol.Cell.Endocrinol. 2001)

2.2.1 Bindung und Transaktivierung von Progesteron und seinen Metaboliten am Mineralokortikoidrezeptor

Diese Arbeit analysierte die Bindung, Transaktivierung und inhibitorische Potenz von Progesteron und seinen Metaboliten am Mineralokortikoidrezeptor (MR). Progesteron zeigt eine starke Bindung, aber geringe Transaktivierung am MR, und verhielt sich wie ein MR-Antagonist. Progesteron Abbauprodukte zeigten eine verminderte Bindung am MR und fast keine Transaktivierung. Es konnte gezeigt werden, dass der Progesteronabbau zu am MR inaktiven Metaboliten führt.

(*Quinkler M, Meyer B, Bumke-Vogt C, Grossmann C et al. Eur.J.Endocrinol. 2002*)

2.2.2 Wirkung von Progesteron *in vivo*

Die Frage nach der anti-mineralokortikoiden Wirkung von Progesteron *in vivo* wurde mit Hilfe einer Infusionsstudie bei Patienten mit Nebennierenrindeninsuffizienz untersucht. Die Patienten erhielten eine Aldosteroninfusion und nachfolgend eine Progesteroninfusion. Urin und Blut wurde fraktioniert gesammelt und analysiert. Auch *in vivo* konnte ein Progesteronmetabolismus nachgewiesen werden, der teilweise die *in vivo* schwache anti-mineralokortikoide Wirkung von Progesteron erklärt.

(*Quinkler M, Meyer B, Oelkers W, Diederich S J.Clin.Endocrinol. Metabol. 2003*)

2.2.3 Identifizierung der Progesteron metabolisierenden Enzyme

In der menschlichen Niere wurde die Expression der Enzyme, die am Progesteron Metabolismus beteiligt sind, untersucht. Neben Aldo-Keto-Reduktasen (AKR1C1 – C3) wurden auch die 5 α -Reduktase Typ1, die 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Typ2, die 5 β -Reduktase und die CYP17 (17-Hydroxylase) in der Niere nachgewiesen.

(*Bumke-Vogt C, Bähr V, Diederich S, Hermann SM et al. J.Endocrinol. 2002*)

2.3 Androgensynthese in der Niere

In dieser nachfolgenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die am Progesteron Abbau beteiligten Enzyme auch fähig sind, in der menschlichen Niere eine Synthese von Androgenen aus Steroidvorläufern durchzuführen.

(*Quinkler M, Bumke-Vogt C, Meyer B, Bähr V et al. J.Clin.Endocrinol.Metabol. 2003*)