

## 5. Zusammenfassung

Jede Körperzelle besitzt eine spezifische Enzymausstattung, die eine individuelle Regulation der Aktivierung und Inaktivierung von Steroidhormonen zulässt. Dazu gehören 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenasen (11 $\beta$ -HSD), 5 $\alpha$ -Reduktasen, 3 $\alpha$ -HSDs und zahlreiche andere Enzyme.

Die Substratspezifität des Mineralokortikoid-Rezeptors (MR) in der Niere ist nicht Rezeptor- sondern überwiegend Enzym-vermittelt. Die Bindung von Kortisol an den MR wird durch das Enzym 11 $\beta$ -HSD2 verhindert, da es das aktive Kortisol zu Kortison inaktiviert. Beim Menschen sind Mutationen des HSD11B2 Gens, das für die 11 $\beta$ -HSD2 kodiert, beschrieben. Sie verursachen das Apparente Mineralokortikoid Exzess (AME) Syndrom, das durch einen schweren Kortisol-induzierten Hypertonus, Hypokaliämie und Wachstumsschwäche bei Kindern gekennzeichnet ist. Wir konnten bei Patienten aus dem Oman neue, bisher nicht bekannte Mutationen im HSD11B2 Gen nachweisen, die weitere Einblicke in die Entstehung dieser monogenetischen Hypertonieform geben. Eine erworbene Schwäche der 11 $\beta$ -HSD2 kommt durch Lakritzkonsum zustande. Der Lakritzinhaltsstoff Glycyrrhetinsäure hemmt das Enzym 11 $\beta$ -HSD2 und führt so zu einer erworbenen Form des AME Syndrom. Bei einigen Krankheitsbildern, wie der essentiellen Hypertonie und Niereninsuffizienz wird eine verminderte 11 $\beta$ -HSD2 Aktivität auch als Ursache für eine vermehrte Salz- und Wasserresorption vermutet. Wir konnten zeigen, dass auch eine Substratüberladung der 11 $\beta$ -HSD2 durch Kortisol zu einer verminderten Funktion und so zur Hypertonie und Hypokaliämie führt. Dies ist eine Erklärung für die deutlich ausgeprägtere Symptomatik mit Hypokaliämie und Hypertonie beim ektopen Cushing Syndrom im Vergleich zum adrenalen oder hypophysären Cushing. Wir konnten nachweisen, dass die Hemmung der 11 $\beta$ -HSD2 beim ektopen ACTH-Syndrom nicht durch ACTH selbst, sondern durch ACTH-abhängige Steroide bedingt ist. Neben der 11 $\beta$ -HSD2 gibt es noch ein weiteres 11 $\beta$ -HSD Isoenzym: die hauptsächlich in der Leber lokalisierte 11 $\beta$ -HSD1, die Kortison zu Kortisol aktiviert. Wir identifizierten beide 11 $\beta$ -HSD Isoenzyme beim Meerschweinchen. Wir verwendeten diese Tiere, um die Wirkung von Stress auf die 11 $\beta$ -HSD Isoenzyme zu untersuchen. Durch ACTH Gabe beobachteten wir eine Aktivierung der hepatischen 11 $\beta$ -HSD1 und

eine Verschiebung des Reaktionsgleichgewichtes auf die Seite des aktiven Kortisols. Dies bedeutet, dass neben der Neusynthese und Sekretion aus den Nebennieren, die Leber einen bedeutenden Anteil an der Kortisol-Bereitstellung in Stresssituationen hat.

Progesteron bindet, wie auch Aldosteron und Kortisol, mit sehr hoher Affinität an den MR, ist aber ein MR Antagonist. Wir konnten nachweisen, dass auch Progesteron durch einen Enzym-vermittelten Metabolismus in der Niere an der MR-Bindung gehindert wird, ähnlich dem Schutzmechanismus durch die  $11\beta$ -HSD2. In Transfektionsexperimenten konnten wir zeigen, dass die aus Progesteron gebildeten Metaboliten eine deutlich niedrigere Bindungsaffinität am MR haben und somit inaktiv sind. Wir konnten die Enzyme des Progesteron-Abbaus in der Niere identifizieren. Dies waren P450c17,  $3\beta$ -HSD Typ 2,  $5\alpha$ -Reduktase Typ 1, und Enzyme der Aldo-Keto-Reduktase Gruppe. Weiterhin untersuchten wir die antimineralokortikoide Wirkung von Progesteron *in vivo*, und erbrachten einen Nachweis über den effektiven Progesteronabbau *in vivo*.

Erstaunlicherweise sind die Enzyme des Progesteron-Abbaus auch an Androgensynthese und -abbau beteiligt. Wir konnten nachweisen, dass die Niere in der Lage ist, aus Steroidvorläufern (wie Pregnenolon und DHEA) aktive Androgene (Testosteron und gering auch  $5\alpha$ -Dihydro-Testosteron) zu bilden. Dies wirft die Frage auf, welche Rolle Androgene in der Niere spielen und welchen Einfluss sie auf die Blutdruckregulation haben, da die Niere ein Hauptregulator des Blutdrucks ist. Männer haben generell einen höheren Blutdruck als Frauen und ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Der geschlechtsspezifische Unterschied im Blutdruck tritt mit Beginn der Pubertät auf und lässt vermuten, dass Sexualhormone, vor allem Androgene, daran beteiligt sind. Wir konnten zeigen, dass das Gen, das für die  $\alpha$ -Untereinheit des epithelialen Natriumkanals ( $\alpha$ -ENaC) kodiert, durch Testosteron reguliert wird. In der Promoterregion dieses Gens liegt ein Androgen responsives Element (ARE). Testosteron steigert über dieses ARE direkt die  $\alpha$ -ENaC Expression. Dies könnte eine Erklärung für die geschlechtsspezifischen Unterschiede im Blutdruck sein.