

2. Problemstellung und Zielsetzung

2.1. Metabolisierung synthetischer Steroide durch die Isoenzyme der 11 β -HSD *in vitro*

Die Wirkung von Glucocorticoiden wird neben Plasmaspiegel, Bindung an Plasmaproteine und Rezeptorbesatz im Zielgewebe hauptsächlich von der Prä-Rezeptor-Metabolisierung durch 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasen determiniert (Kapitel 1). Wirkungen und Nebenwirkungen von Steroiden werden entscheidend durch die Expression der Isoenzyme der 11 β -HSD in den verschiedenen Geweben beeinflusst. Kenntnisse über die direkte Metabolisierung synthetischer Steroide sind daher pharmakologisch bedeutsam (65).

- 1.) Es soll geprüft werden, wie sich verschiedene Substituenten im Steroidgerüst auf die 11 β -Oxidation durch die 11 β -HSD2 und die 11 β -Reduktion durch die 11 β -HSD1 auswirken, da diese die hauptsächlichsten Reaktionsrichtungen der Isoenzyme *in vivo* darstellen.
- 2.) Es ist bekannt, dass 9 α -fluorierte Steroide auch durch die 11 β -HSD2 reduziert werden (51;103). Diesbezüglich soll überprüft werden, ob sich einige dieser Substanzen potentiell für ein renales „Glucocorticoid targeting“ eignen. Neben der Reduktion durch die 11 β -HSD1 soll daher auch die Reduktion durch die 11 β -HSD2 bestimmt werden. Idealerweise sollten Substituenten im Steroidgerüst für eine selektive Aktivierung in Organen mit hoher 11 β -HSD2 Expression vor allem eine Reduktion durch die 11 β -HSD1 hemmen, die Aktivierung durch die 11 β -HSD2 jedoch weitgehend unbeeinflusst lassen. Da bekannt ist, dass eine 2 α -Methylgruppe die 11 β -Reduktion der Leber hemmt, sollen unter diesem Gesichtspunkt insbesondere 2 α -Methylsteroiden untersucht werden (41).

Zur Klärung dieser Fragen sollen CHO-Zellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) stabil mit den Isoenzymen der 11 β -HSD transfiziert werden. Der Umsatz verschiedener unmarkierter Steroide soll mittels HPLC („high pressure liquid chromatography“) gemessen werden und als Maß der 11 β -HSD Aktivität dienen.

2.2. *In vivo* Versuche zum Glucocorticoidmetabolismus durch 11 β -HSD1 und -2

Mittels eines Bioassays soll an gesunden Probanden überprüft werden, ob die *in vitro* zu verzeichnende Steigerung der 11 β -HSD1-Aktivität durch Glucocorticoide auch *in vivo* eine Rolle spielt. Als Maß für die Enzymaktivität der 11 β -HSD1 soll der Quotient Cortisol(F)/Cortison(E) im Plasma nach oraler Gabe von Cortison dienen. Die Aktivität der 11 β -HSD2 soll anhand der Urinratio F/E charakterisiert werden, die Erhebung der Daten vor und nach einer mehrtägigen Einnahme von Prednisolon erfolgen.

3.) Für 9 α -Fluorosteroide liegt *in vitro* das Redoxgleichgewicht der 11 β -HSD2 auf Seiten der 11-Hydroxysubstanz (42;126). Da entsprechende *in vivo* Daten zum Metabolismus von Dexamethason noch nicht vorliegen, sollen Untersuchungen an gesunden männlichen Probanden klären, wie sich nach oraler Einnahme von Cortisol und Dexamethason das Verhältnis von 11-Hydroxy zu 11-Oxo-Steroiden in Plasma (\cong 11 β -HSD1-Aktivität) und Urin (\cong 11 β -HSD2-Aktivität) darstellt.

4.) *In vivo* Daten zur klinischen Eignung der bisher identifizierten selektiven Inhibitoren der 11 β -HSD1 (Chenodesoxycholsäure und Lithocholsäure) liegen bisher nicht vor. Es soll daher an gesunden männlichen Probanden überprüft werden, ob die 11 β -Reduktion von Cortisonazetat in der Leber durch die gleichzeitige orale Einnahme von Chenodesoxycholsäure gehemmt werden kann. Nach der Einnahme von Cortisonazetat soll das Verhältnis von F/E im Plasma und im Urin der Probanden mittels HPLC bestimmt werden und als Maß für die Aktivität von 11 β -HSD1 und 11 β -HSD2 dienen.