

6. Zusammenfassung

Die 11 β -HSDs sind mikrosomale Enzyme, die zur Gruppe der „Short-Chain Dehydrogenase Reductases“ gehören. Bisher wurden zwei strukturell und funktionell unterschiedliche Isoenzyme charakterisiert, die 11 β -HSD-1 und -2. Diese beiden Isoenzyme sind für die Wirkung von Steroiden essentiell, da sie die Umwandlung von aktiven 11-Hydroxy-Steroiden (z.B. Cortisol) in inaktive 11-Oxo-Steroide (z.B. Cortison) und vice versa bewirken. Die 11 β -HSD-1 kommt ubiquitär mit besonders hoher Konzentration in der Leber vor, während die 11 β -HSD-2 hauptsächlich in MR-Zielgeweben exprimiert wird. Je nach Isoenzymverteilung, Gewebetyp, Substrat- und Reaktionsbedingungen aktivieren oder inaktivieren die 11 β -HSDs durch Oxidation bzw. Reduktion Glucocorticoide und modifizieren damit die lokale Glucocorticoidkonzentration entsprechend dem Bedarf in den unterschiedlichen Geweben. In der Leber findet durch die 11 β -HSD-1 katalysiert hauptsächlich eine Reduktion, also eine Aktivierung der Glucocorticoide statt, während in der Niere durch die 11 β -HSD-2 eine Oxidation und damit eine Inaktivierung der Glucocorticoide beschleunigt wird. Die 11 β -HSD-2 ermöglicht dem Aldosteron am Mineralocorticoidrezeptor den selektiven Zugang zum Rezeptor, der sonst in vivo von dem gleich affinen, aber in ca. 100fach höherer Konzentration vorkommenden Cortisol blockiert wäre. Durch eine selektive Ausschaltung der 11 β -HSD-1 ließe sich daher die lokale Glucocorticoid-Konzentration modulieren. Dies ist aus drei Gründen therapeutisch interessant:

- 1) Es könnte durch eine solche selektive Hemmung der first-pass Effekt der Leber für orale Glucocorticoide umgangen werden. Durch Administration von inaktiven 9 α -fluorierten Dehydrosteroiden (z.B. 11-Dehydro-Dexamethason, das schnell und fast vollständig durch die renale 11 β -HSD-2 der Niere zu Dexamethason aktiviert wird) könnte bei ausschließlicher Hemmung der hepatischen 11 β -HSD-1 eine selektive renale Immunsuppression erreicht werden („renales Glucocorticoid targeting“). Patienten nach Nierentransplantationen oder mit steroidsensiblen Glomerulonephritiden könnten durch eine solche organspezifische Glucocorticoidtherapie profitieren. Die zahlreichen

systemischen Nebenwirkung einer Langzeittherapie mit Glucocorticoiden wie Osteoporose, Wundheilungsstörungen und Infektanfälligkeit ließen sich vermindern. Der wesentlich niedrigere K_m -Wert der renalen 11 β -HSD-2 im Vergleich zur hepatischen 11 β -HSD-1 würde sich günstig auswirken, da bei Einnahme niedriger oraler Steroidkonzentrationen der hepatische Metabolismus reduziert und der renale Metabolismus gefördert würde. Dieser Affinitätsvorteil wird allerdings durch die Größe und die starke Durchblutung der Leber bei hoher Expression an 11 β -HSD-1 weitgehend kompensiert.

- 2) Endogene Glucocorticoide besitzen eine bedeutende Rolle im Fett- und Kohlenhydrathaushalt. Auf bestimmte metabolische Prozesse könnte sich daher ein selektiver 11 β -HSD-1-Inhibitor günstig auswirken. Beim Diabetes mellitus Typ 2 kommt es zu einer Induktion der 11 β -HSD-1, die eine Erhöhung der lokalen hepatischen Cortisol-Konzentration bewirkt. Da Cortisol zu einer vermehrten Gluconeogenese führt, wird die Insulinresistenz gefördert. Ein selektiver 11 β -HSD-1-Inhibitor könnte somit therapeutisch eine Verminderung der hepatischen Insulinresistenz bewirken.
- 3) Eine weitere Erkrankung, auf die sich ein selektiver 11 β -HSD-1-Inhibitor positiv auswirken könnte, ist die zentrale Adipositas. Die hohe Aktivität der 11 β -HSD-1 im omentalen Fettgewebe führt dort zu einer vermehrten Bildung von Cortisol und damit zu einer verstärkten Adipozytendifferenzierung und Lipideinlagerung. Da das Fettgewebe reich an 11 β -HSD-1 ist, kann es zu einem Circulus vitiosus kommen, den ein selektiver 11 β -HSD-1-Hemmer unterbrechen könnte.

Ob die theoretischen Modelle und die *in vitro* Daten auch auf den Menschen *in vivo* anwendbar sind, muß anhand von entsprechenden *in vivo*-Experimenten überprüft werden. Auch die mit einer Ausschaltung der 11 β -HSD-1 verbundenen Nebenwirkungen wie Entgiftungsstörungen der Leber müssen noch näher untersucht werden.

Um einen solchen selektiven 11 β -HSD-1-Inhibitor zu finden, wurden Lebermikrosomen, die eine große 11 β -HSD-1-Aktivität aufweisen und Nierenmikrosomen, die eine große 11 β -HSD-2-Aktivität besitzen, mit einem partiell radioaktiv markierten Substrat, einem entsprechenden Cosubstrat und einem potentiellen Inhibitor in Konzentrationen zwischen 10^{-5} und 10^{-9} mol/l inkubiert. Anschließend wurden die Edukte und Produkte mittels Dünnschichtchromatographie getrennt und in einem β -Counter quantifiziert. Es wurden jeweils die IC₅₀-Werte für die Oxidation und Reduktion in Leber- und Nierenmikrosomen bestimmt und die einzelnen Reaktionen miteinander verglichen. Als potentielle Inhibitoren wählten wir Substanzen, die strukturelle Ähnlichkeiten mit bereits bekannten Inhibitoren aufwiesen oder in klinischen oder experimentellen Untersuchungen bereits Hinweise auf eine selektive Hemmung der 11 β -HSD gezeigt hatten.

Als einzige der untersuchten Substanzen zeigte die Chenodeoxycholsäure, eine Gallensäure, eine selektive Hemmung der 11 β -HSD-1, und zwar in Konzentrationen, die durch orale Einnahme von Chenodeoxycholsäure im Portalvenenblut zu erreichen sind. Eine andere von uns untersuchte Gallensäure, die Lithocholsäure, hemmt die 11 β -HSD-1 nur bei niedrigen Inhibitorkonzentrationen selektiv. Metopiron, das in der Literatur wiederholt als selektiver 11 β -HSD-1-Inhibitor dargestellt wird, zeigte bei uns diesen Effekt nicht. Ketokonazol, ein Antimykotikum, zeigte bei niedrigen Inhibitorkonzentrationen eine relative 11 β -HSD-2-Selektivität.