

# A 11- $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz enzim jelentősége klinikai kórképekben

Feldman Karolina dr.<sup>1</sup> ■ Likó István dr.<sup>2</sup> ■ Nagy Zsolt oh.<sup>1</sup>  
 Szappanos Ágnes dr.<sup>1</sup> ■ Grolmusz Vince Kornél dr.<sup>1</sup>  
 Tóth Miklós dr.<sup>1</sup> ■ Rác Károly dr.<sup>1,3</sup> ■ Patócs Attila dr.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

<sup>2</sup>Richter Gedeon NyRt., Budapest

<sup>3</sup>Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

<sup>4</sup>Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A glükokortikoidok szabályozzák a szénhidrát- és aminosav-anyagcserét, modulálják az immunrendszer működését és a stresszre adott válaszreakciókat. Elégtelen, illetve fokozott szekréciójuk jellegzetes kórképeket okoz. A szervezet glükokortikoidhormon-ellátottsága mellett az utóbbi évtizedben előtérbe került az adott szövetekben lokálisan képződő glükokortikoidok patofiziológiai szerepének kutatása. A lokális glükokortikoidellátottság egyik kulcsenzime a sejtek endoplazmatikus reticulumban elhelyezkedő 11- $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz enzim 1-es és 2-es típusa, amelyek az inaktív kortizon és az aktív kortizol közötti kétirányú átalakulást katalizálják. Az 1-es típusú enzim elsősorban a kortizon aktiválásában játszik szerepet és főként a májban, gonádokban, zsírszövetben, agyban és csontban a biológiailag aktív kortizol lokális képződéséért felelős. Az enzimet kódoló gén az 1-es kromoszómán található. A szerzők jelen munkájukban összefoglalják a 11- $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz enzim 1-es típusának működésével kapcsolatba hozható klinikai és (kór)életteni folyamatokat. Összefoglalójukban áttekintik az enzimaktivitás gátlásában szerepet játszó genetikai variánsokkal kapcsolatos legfontosabb ismereteket és az enzimaktivitást gátló vegyületekkel szerzett tapasztalatokat. Az eredmények összegzéséből kitűnik, hogy bár ismereteink sok területen még hiányosak, az 1-es típusú enzim működésének és/vagy termelődésének gyógyszeres befolyásolása ígéretes terápiás lehetőséget jelenthet elhízásban, csontritkulásban vagy akár cukorbetegségben szenvedő betegek kezelésében. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 283–293.

**Kulcsszavak:** kortizol, kortizon, szövetspecifikus glükokortikoidhatás, 11- $\beta$ -hidroxi-szteroid-dehidrogenáz 1-es típus

## Importance of the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzyme in clinical disorders

Glucocorticoids play an important role in the regulation of carbohydrate and amino acid metabolism, they modulate the function of the immune system, and contribute to stress response. Increased and decreased production of glucocorticoids causes specific diseases. In addition to systemic hypo- or hypercortisolism, alteration of local synthesis and metabolism of cortisol may result in tissue-specific hypo- or hypercortisolism. One of the key enzymes participating in the local synthesis and metabolism of cortisol is the 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzyme. Two isoforms, type 1 and type 2 enzymes are located in the endoplasmic reticulum and catalyze the interconversion of hormonally active cortisol and inactive cortisone. The type 1 enzyme mainly works as an activator, and it is responsible for the generation of cortisol from cortisone in liver, adipose tissue, brain and bone. The gene encoding this enzyme is located on chromosome 1. The authors review the physiological and pathophysiological processes related to the function of the type 1 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase enzyme. They summarize the potential significance of polymorphic variants of the enzyme in clinical diseases as well as knowledge related to inhibitors of enzyme activity. Although further studies are still needed, inhibition of the enzyme activity may prove to be an effective tool for the treatment of several diseases such as obesity, osteoporosis and type 2 diabetes. *Orv. Hetil.*, 2013, 154, 283–293.

**Keywords:** cortisol, cortisone, tissue-specific glucocorticoid effect, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1

(Beérkezett: 2013. január 3.; elfogadva: 2013. január 24.)

## Rövidítések

11- $\beta$ -HSD = 11- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz; allo-THF = allotetrahydrokortizol; BMI = (body mass index) testtömeg-index; CBX = carbenoxolon; C/EBP = CAAT/enhancer binding protein; CR = (cytosolic carbonyl reductase) citoszol-karbonil redukáz; CRD = kortizonredukáz-hiány; E = kortizon; ER = endoplazmatikus retikulum; F = kortizol; GH = növekedési hormon; GR = glükokortikoidreceptor; H6PDH = hexóz-6-foszfát-dehidrogenáz; HOMA-IR = homeostasis model of assessment – insulin resistance; IGF-I = inzulinszerű növekedési faktor 1-es típusa; IL = interleukin; NNAL = 4-metil-nitrozamino-1-(3-piridil)-1-butanol; NNK = 4-metil-nitrozamino-1-(3-piridil)-1-butanon; PCOS = policisztás ovárium szindróma; SDR = short-chain dehydrogenase/reductase; SNP = (single nucleotide polymorphism) egy pontos nukleotidvariáció; THE = tetrahydrokortizon; THF = tetrahydrokortizol; TNF- $\alpha$  = tumornekrózis-faktor- $\alpha$

A 11- $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz (11- $\beta$ -HSD) az endoplazmatikus reticulumban a kortizol-kortizon konverzióért felelős. Az enzimnek két izoformája létezik (11- $\beta$ -HSD-1 és 11- $\beta$ -HSD-2). A 11- $\beta$ -HSD-1 a kortizont (E) alakítja kortizollá (F), míg a 11- $\beta$ -HSD-2 dehidrogenázként működik; a fordított reakciót, a kortizol-kortizon átalakítást végzi. Az enzimaktivitás iránya feltételezhetően az endoplazmatikus retikulum (ER) belső részében mérhető NADPH-szinttől függ, ami a hexóz-6-foszfát-dehidrogenáz- (H6PDH-) működés eredményeként képződik. A 11- $\beta$ -HSD-1 legnagyobb mennyiségben a májban, míg a 11- $\beta$ -HSD-2 a vesében expresszálódik [1]. A 11- $\beta$ -HSD-1 klinikai jelentőségének felértékelődéséhez vezetett annak a felismerése, hogy az enzim nagy mennyiségben van jelen a glükokortikoidhormonok célszerveiben, többek között a gonádokban, a zsírszövetben, az agyban, a szemben és a csontban. Fokozott aktivitásának következtében kialakuló lokális hypercortisolismust különböző betegségek (elhízás, magas vérnyomás, inzulinrezisztencia, csonttritkulás) kialakulásával hozták összefüggésbe, és működésének gátlása új típusú gyógyszerek kifejlesztéséhez vezetett.

## A 11- $\beta$ -HSD-1 szerkezete, enzimológiai tulajdonságai

A 11- $\beta$ -HSD-1 enzim az úgynevezett short-chain dehydrogenases/reductases (SDR) szupercsalád tagja [1] (1. ábra). Emberben legnagyobb mennyiségben a májban fordul elő, ahol intracellulárisan a mikroszómában található [1]. Aktív formája homodimer szerkezetű [1] (1. ábra B panel), ennek kialakulásában a fehérje C-terminális része vesz részt. A C-terminális szerkezet módosítása (például fúziós fehérjék formájában) az enzim aktivitásának jelentős csökkenését eredményezi [1]. Az enzim megfelelő működéséhez elengedhetetlen a fehérje glikozilációja [1], ennek részleges gátlása mintegy felére csökkenti az enzim dehidrogenázaktivitását, de

ugyanakkor a reduktázaktivitás kimutathatóan nem károsodik [1]. A szubsztrátkötő zseb és az azt felépítő aminosavak sematikus szerkezetét az 1. ábra C panelje mutatja be. A nukleotidkofaktor-kötő hely GXXXGXG szekvenciája jelentősen konzervált az SDR-család tagjai között, ez felelős a NADPH-kofaktor-specifitásért. A család epimeráz, illetve dehidrogenáz enzimei azonban más nukleotidkofaktort használnak, ezért ebben a szekvenciában nem minden egyes aminosav teljes mértékben konzervált. A kötőhely másodlagos szerkezetét  $\alpha$ -hélixek és  $\beta$ -redők meghatározott sorrendje alkotja, amelyek úgynevezett Rossmann-zsebet hoznak létre [1]. Az aktív centrum primer szerkezetében nagy mennyiségű tirozin, lizin és szerin aminosavak vesznek részt (1. ábra C panel). In silico szűrés segítségével a szubsztrátkötő zseb szelektív, természetesen előforduló gátlószereit azonosították [2].

## 11- $\beta$ -HSD-1 klinikai kórképekben

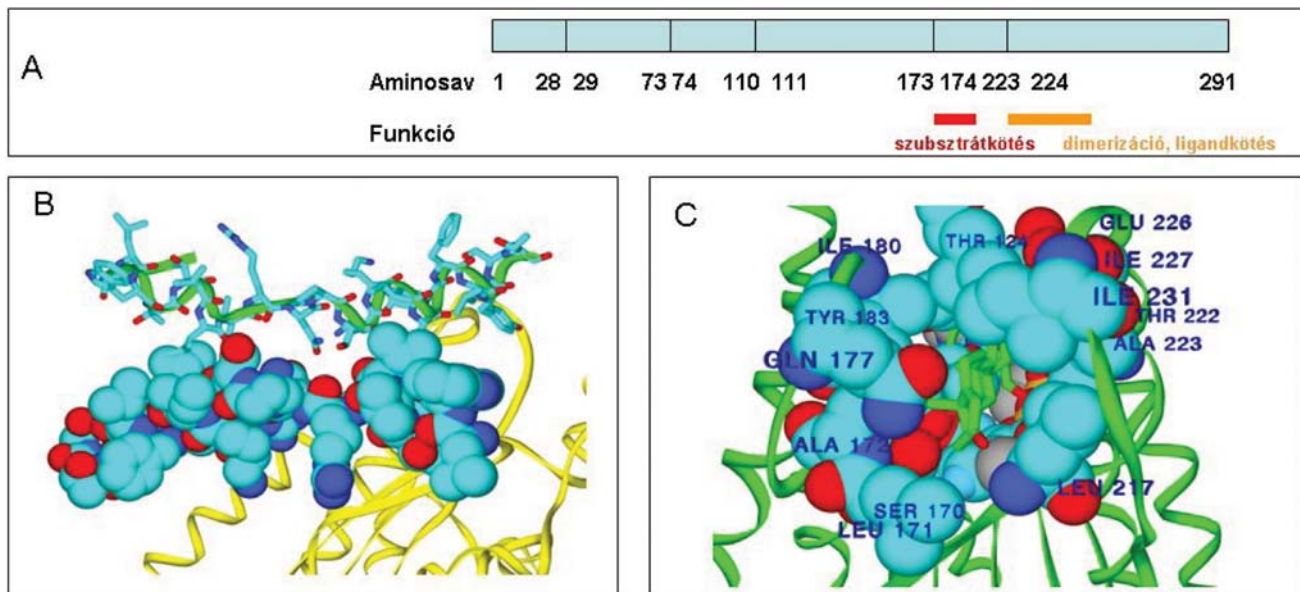
### Elhízás, zsírsanyagcsere-zavar és cukorbetegség

Elhízott egyéneknél a 11- $\beta$ -HSD-1 szintje szignifikánsan magasabb, mint nem elhízott egyéneknél, és a *HSD11B1* gén expressziója pozitívan korrelál a máj zsírtartalmával és fordítottan arányos a teljes test inzulinérzékenységgel [3]. Alkohol által indukált pseudo-Cushing-szindrómában szenvedő betegekben is szignifikánsan magasabb a *HSD11B1* gén expressziója az alkohol rövid és hosszú távú megvonását követően. A folyamat mechanizmusa ismeretlen, de valószínűleg az alkohol hatására a májban megváltozik az intracelluláris redoxpotenciál. Ezek alapján felmerül, hogy a szelektív 11- $\beta$ -HSD-1-gátlók jó eséllyel használhatóak lennének alkoholos eredetű pseudo-Cushing-szindróma gyógyításában [4].

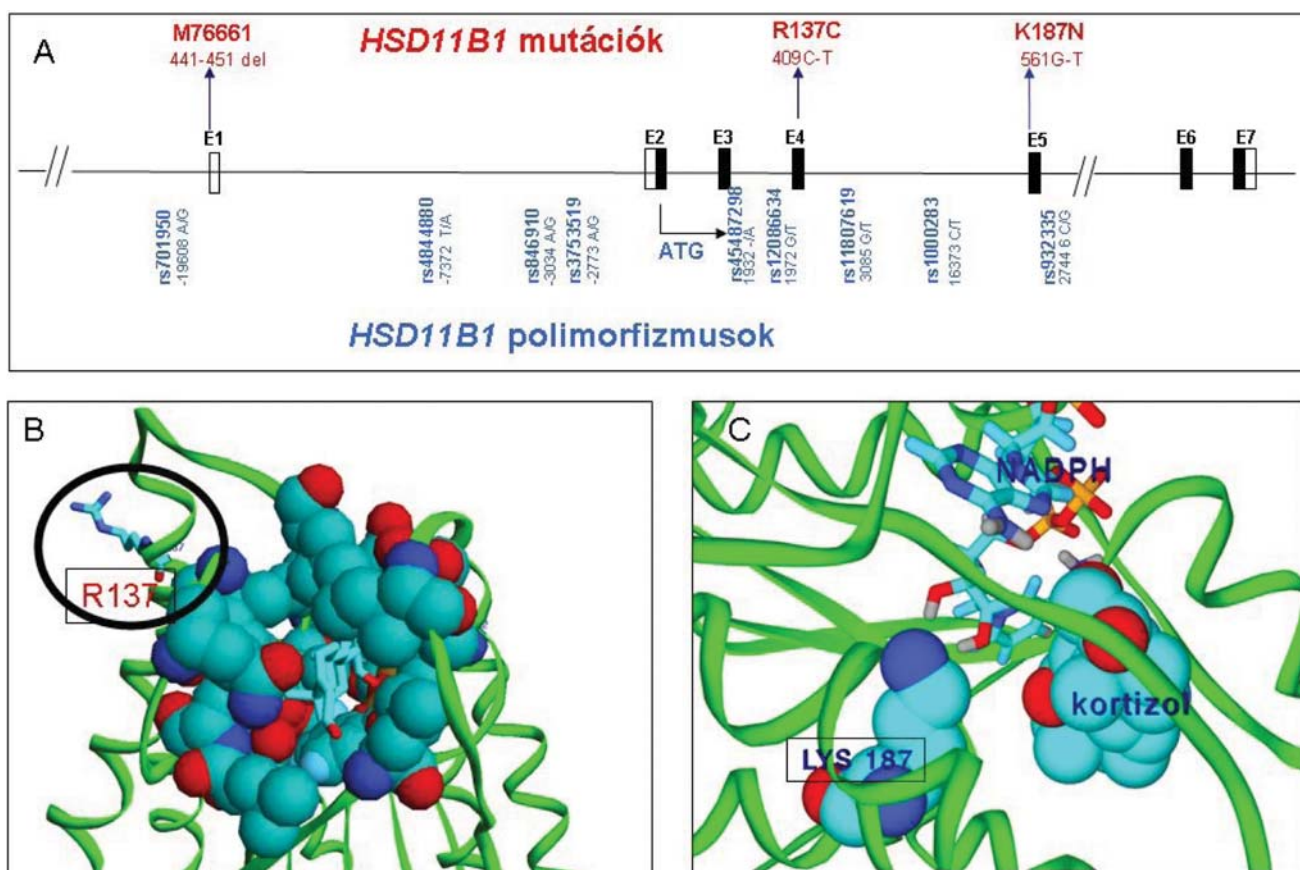
A 11- $\beta$ -HSD-1-expresszióját számos hormon szabályozza: például az inzulinszerű növekedési faktor 1-es típusa (IGF-1) és a leptin [5]. Az IGF-1 knockout, leptinhiányos (ob/ob) és leptinrezisztens egérmodellekben a máj 11- $\beta$ -HSD-1-mRNS-szintje csökkent [1]. A leptinhiányos (ob/ob egér) állatmodellekben a rekombináns leptinterápiával megnőtt a máj 11- $\beta$ -HSD-1-tartalma és az elhízás visszafordítható volt, míg leptinrezisztens egyedekben nem.

A 11- $\beta$ -HSD-1 és a testtömegindex (body mass index – BMI) összefüggését illetően az eredmények elentmondásosak; egyesek azt találták, hogy a csökkent reduktázaktivitás emelkedett BMI-vel járt együtt elhízott betegekben [1], míg mások ennek ellenkezőjéről; a BMI és a 11- $\beta$ -HSD-1 reduktázaktivitása közötti pozitív korrelációról számoltak be [1].

Elhízott férfiak és nők subcutan abdominalis zsírszövetében fokozott 11- $\beta$ -HSD-1-aktivitást igazoltak [1], és a zsírszövet homogenizátumokban mért dehidrogenázaktivitása szignifikáns korrelációt mutatott az elhízás előfordulásával. Ugyanakkor a subcutan zsírszö-



1. ábra | A 11-β-HSD fehérjeszerkezete és az enzimműködésben fontos szerepet játszó aminosavak (A panel), a dimer szerkezete (B panel), valamint a ligandkötő zseb háromdimenziós modellje (C panel)



2. ábra | A *HSD11B1* génmutációk és -polimorfizmusok elhelyezkedése (A panel). Két mutáns *HSD11B1* háromdimenziós modellje: a 137-es pozícióban arginin (B panel), a 187-es pozícióban lizin (C panel)

vet 11-β-HSD-1-mRNS-expressziója és az elhízás mértéke közötti direkt kapcsolat vizsgálata szintén ellentmondásos eredményekhez vezetett. In situ hibridizációs módszerrel a subcutan zsírszövet-11-β-HSD-1-mRNS

egyenes arányosságban volt az elhízás mértékével [1], de más kutatók valós idejű PCR-vizsgálattal nem tudták ezt igazolni, sőt praeadipocytasejtkultúrákban a 11-β-HSD-1-reduktázaktivitás az elhízás mértékével

arányosan csökkent [1]. Az eredmények nyilvánvaló ellentmondásait magyarázhatja, hogy mindegyik tanulmány kis elemszámmal dolgozott és alapvetően különböző módszereket alkalmaztak a 11- $\beta$ -HSD-1 aktivitásának meghatározásához. Fontos közös eredmény azonban az, hogy a zsírszövet kortizolkoncentrációjával [1] egyik tanulmány sem igazolt összefüggést, ami további vizsgálatok szükségességére hívja fel a figyelmet. Ugyanakkor 150 gyereket és 150 felnőttet elemző klinikai vizsgálat kimutatta, hogy pubertás korú fiúkban a BMI és a 11- $\beta$ -HSD-1-enzimaktivitás között negatív korreláció volt, és igazolta, hogy leányokban a 11- $\beta$ -HSD-1 aktivitása a pubertás során, míg fiúknál ugyanez csak a pubertás előtt csökkent [1].

Az enzim expresszióját és működését legintenzívebben a májban tanulmányozták. A 11- $\beta$ -HSD-1 expressziója a centrális véna körül a legnagyobb, attól távolodva körkörös, szimmetrikusan csökken [1]. Krónikus májbetegség kóros kortizolmetabolizmussal jár, amelyre a vizelet kóros szteroidhormon-profilja is utal. A vizelettel ürített emelkedett tetrahydrokortizol (THF) és allotetrahydrokortizol (allo-THF), tetrahydrokortizon (THE) arány a 11- $\beta$ -HSD-1 fokozott oxidoreduktáz-aktivitás következménye vagy a renális 11- $\beta$ -HSD-2-aktivitás csökkenésének eredménye [1].

Humán vizsgálatokban igazolták, hogy elhízás során a 11- $\beta$ -HSD-1 expressziója csökken a májban, de növekszik a zsírszövetben, ami a glükokortikoidreceptorok aktiválásához vezethet [6]. Ezek az eredmények megerősítik a Tomlinson és munkatársai által javasolt modellt, ami azt valószínűsíti, hogy elhízásban a máj 11- $\beta$ -HSD-1 aktivitása eleve alacsony, és ez fontos protektív mechanizmus lenne az elhízás káros metabolikus hatásainak kivédésében [1]. Ezt támaszthatja alá az a megfigyelés is, hogy egészséges egyéneknél a nem szelektív 11- $\beta$ -HSD-1 gátlószerrel, a carbenoxolonnal (CBX) történő kezelés következtében csökken a hepaticus glükózképzés [1].

A kortizol elengedhetetlen a zsírsejtek fejlődéséhez [1], fokozza és fenntartja a preadipocytá adipoocytává történő differenciálódását. Ugyanakkor in vitro rendszerben a 11- $\beta$ -HSD-1 elégséges volt a kortizon által kiváltott preadipocytadifferenciálódáshoz. A kortizol gátolja a proliferációt és serkenti a differenciációt azáltal, hogy indukálja a sejtciklus megállítását a G1-fázisban [1]. Alacsony helyi kortizolszint ezért a zsírszövet proliferációját, magas kortizolszint pedig annak differenciálódását okozza. A helyi kortizolszint szabályozásának kulcsfontosságú eleme itt is a 11- $\beta$ -HSD-1, amely a domináns izoenzim humán zsírszövetben, expressziója szignifikánsan magasabb, mint a 11- $\beta$ -HSD-2 izoenzimé [1]. Az enzimműködés irányának megváltozásában szereplő szabályozó folyamatok pontosan még nem ismertek, de szerepe lehet a H6PDH-szintnek, illetve valószínűleg annak is, hogy a 11- $\beta$ -HSD-1-aktivitás glükokortikoidok és proinflammatorikus citokinek által indukálható [7].

A preadipocytadifferenciáció jelentősen függ a pre-receptor-glükokortikoidaktivációtól, amit a 11- $\beta$ -HSD-1 enzim katalizál az ER-lumenben. A folyamat metyraponnal felfüggeszthető, mert az kiüríti az ER-ből az enzim nélkülözhetetlen kofaktorát, a NADPH-t [8]. A 11- $\beta$ -HSD-1 genetikai hiánya *Hsd11b1* gén knock-out egerekben nem okozott zsírszövet-fenotípust [1], ugyanakkor fokozott inzulinérzékenységgel járt, és megakadályozta a magas zsírtartalmú diéta által okozott elhízást [1]. A jellegzetes fenotípus hiányát magyarázhatja az a tény, hogy az enzim mind az adipoocytákból, mind pedig a preadipocytákból hiányzik, ugyanis az egyes sejttípusokban a 11- $\beta$ -HSD-1 eltérő hatásokkal bírhat; preadipocytákban gátolja a proliferációt [1], érett zsírsejtekben pedig serkenti a differenciálódást és a lipidfelhalmozódást [1]. Ezt támasztja alá az a tény is, hogy 11- $\beta$ -HSD-1 túlermelésével bíró transzgen egerekben az emelkedett lokális glükokortikoidszint következtében centrális elhízás alakult ki [1].

Tomlinson és munkatársai kimutatták, hogy károsított glükóztoleranciában szenvedő nőkben a subcutan zsírszövet *HSD11B1* mRNS-expressziója emelkedett és korrelál az orális glükózteljesítés során kiváltott glükózválasszal. Ugyanakkor a visceralis zsírszövetben is fokozott a 11- $\beta$ -HSD-1-aktivitás, és a *HSD11B1*-expresszió korrelál a hexóz-6-foszfát-dehidrogenáz mRNS-szintjével [9]. Muñoz és mtsai igazolták, hogy a subcutan zsírszövet *HSD11B1* mRNS-tartalma nagyobb, mint a visceralis zsírszövet *HSD11B1* mRNS-tartalma, ami arra utalhat, hogy a subcutan zsírszövetnek nagyobb szerepe lehet az elhízásban [1], ezen belül is a centrális elhízás kialakulásában [1, 10].

A glükokortikoidhatás modulálása révén a 11- $\beta$ -HSD-1-nek szerepe lehet a cukorbetegség kialakulásában. A glükokortikoidok a glükokortikoidreceptoron (GR) keresztül növelik a glükoneogenezist a májban, hatnak a glükóz-6-foszfát és a foszfoenol-piruvát-karboxikináz jelátviteli útra [1]. GR-t túlermelő transzgenikus egerekben csökkent az inzulintermelés, ami azt sugallja, hogy a glükokortikoidok gátolják a béta-sejtek működését [1]. A 11- $\beta$ -HSD-1 a hasnyálmirigy alfa-sejtjeiben direkt módon szabályozza a glükagonszekréciót. Az alfa-sejtek glükokortikoidelválasztása parakrin hatás, amely hatással lehet a szomszédos béta-sejtek inzulinelválasztására is, így eredményezve csökkent inzulintermelést [11].

### Szív-ér rendszeri betegségek

A zsírszövet mellett a 11- $\beta$ -HSD-1 nagy mennyiségben van jelen a simaizomokban, illetve az aorta endothelialis sejteiben is [1]. Egyes elméletek szerint a 11- $\beta$ -HSD-1 jelenléte ezekben a sejtekben felveti annak a lehetőségét, hogy az enzimnek szerepe van az akut coronariagyulladás patogenezisében [1]. Az enzim a simaizomszövetben részt vesz a makrofájdifferenciálódásban, és működése specifikus citokinek (például interleukin-4,

interleukin-13, IL-4, IL-13) által szabályozott. A glükokortikoidok modulálják az immunmoduláns jelátviteli utakat és ezáltal szerepet játszanak az arteriosclerosis kialakulásában [1].

A CBX és egyéb 11- $\beta$ -HSD-inhibitorok a noradrenalin és angiotenzin-II által kiváltott vasoconstrictiót potenciórozzák [1, 6], csökkentik az endotheliumfüggő relaxációt [1], és fokozzák az eredetű simaizomsejtekben a Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> cserét [1]. Ezen in vitro megfigyelt 11- $\beta$ -HSD-1-hatásokat azonban in vivo körülményekben sem emberben, sem pedig egérben mind ez idáig nem sikerült bizonyítani. Emberben in vivo végzett vizsgálatokban sem a 11- $\beta$ -HSD-1 gátlásával, sem pedig a nélkül nem növekedett az érelenállás kortizolinfüzión hatására [1]. Bár a 11- $\beta$ -HSD-2 genetikai hiányában a vasoconstrictio fokozódik és károsodik a relaxáció, 11- $\beta$ -HSD-1 knockout egerekben ezek a hatások nem jönnek létre [1].

### Osteoporosis

A glükokortikoidok fontos, de koncentrációtól függően gyakran akár ellentétes hatásokkal bírnak a csontszövet működésére [1]. A lokális glükokortikoidkoncentráció szabályozása révén a 11- $\beta$ -HSD-1 gátlása a glükokortikoid indukálta osteoporosis kezelésében potenciális célpont lehet. Az enzim jelenléte és aktivitása egyértelműen kimutatható mind csontszövetben, mind pedig primer osteoblast-tenyészetben [1], de érdekes módon a 11- $\beta$ -HSD-1 jelen van néhány (de nem az összes) osteoclastban is. Primer osteoblast- és MG-63 osteosarcoma-tenyészetekben egyes proinflammatorikus citokinek, mint a tumornekrózis-faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) és/vagy az IL-1 dóziszfüggő módon fokozzák a 11- $\beta$ -HSD-1 mRNS-expresszióját és az enzim aktivitását [1]. Az enzim gátlószerevel (CBX) végzett rövid távú (hétnapos) kezelés nem volt hatással a csontképződési markerekre, de csökkentette a csontreszorpciós markerek (piridinolin, deoxipiridinolin) szérumszintjét [1].

### Daganatok

Kevés adat áll rendelkezésre a különböző daganatokban mért 11- $\beta$ -HSD-1-expresszióról; az endokrin rendszerben a hipofízis és a mellékveseszövetekben vizsgálták jelenlétét. Az ép hipofízis nagy mennyiségben expresszál 11- $\beta$ -HSD-1-et, ami elsősorban a növekedési hormon (GH) és a prolaktintermelő sejtekre korlátozódik. Hipofízistumorokban a 11- $\beta$ -HSD-1 expressziója alacsonyabb, míg a 11- $\beta$ -HSD-2 expressziója jelentősen magasabb, mint az ép sejtekben [1].

A mellékvese-adenomák erős 11- $\beta$ -HSD-2-indukciót mutatnak a 11- $\beta$ -HSD-1-expresszió-csökkenés nélkül. In vitro tanulmányok alapján azt feltételezik, hogy az izoenzim expressziójában ez a váltás a két enzim sejtproliferációra és -differenciálódásra kifejtett ellentétes hatásain keresztül jön létre. A 11- $\beta$ -HSD-1 csökkenti a

sejtproliferációt azáltal, hogy az antiproliferatív kortizol lokális szintjét növeli, míg a 11- $\beta$ -HSD-2 a kortizol inaktiválásával proproliferatív jelet biztosít [1].

A tüdődaganatok kialakulásának jelentős részéért a dohányban található 4-metil-nitrozamino-1-(3-piridil)-1-butanon (NNK) felelős. A 4-metil-nitrozamino-1-(3-piridil)-1-butanol (NNAL) az NNK inaktív vegyülete, ami a 11- $\beta$ -HSD, illetve a citoszolikus karbonilreduktáz (cytosolic carbonyl reductase – CR) segítségével keletkezik. A tüdődaganatok nagy részében a 11- $\beta$ -HSD-1 változó expresszivitást mutat, a daganatok viselkedésére az enzim expressziójából következtetni lehet [1].

### A 11- $\beta$ -HSD-1 enzimet kódoló *HSD11B1* gén szerkezete, transzkripciójának szabályozása és a génvariánsok klinikai összefüggései

A humán 11- $\beta$ -HSD-1 enzimet kódoló gén, a *HSD11B1* az 1. kromoszómán helyezkedik el (1q32-q41) és összesen hat exon (182, 130, 11, 185, 143 és 617 bázispár) és öt intron (776, 767, 120, 25300 és 1700 bázispár) alkotja [1] (2. ábra A panel).

Az enzim expressziójának szabályozásával kapcsolatban különféle szövetekben (elsősorban rágszálakon) végzett vizsgálatok jelentős része nem talált különbséget a 11- $\beta$ -HSD izoenzimek között. A számos, néhol akár egymásnak ellentmondó eredményt összegezve úgy tűnik, hogy a glükokortikoidok a CAAT/enhancer binding protein (C/EBP), a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ -agonisták és egyes proinflammatorikus citokinek (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) fokozzák a 11- $\beta$ -HSD-1 expresszióját, míg a növekedési hormon (GH) az IGF-1-en keresztül és a máj-X-receptor-agonisták gátolják azt. Egyéb faktorok, mint például a szexuálszteroidok, az inzulin vagy a pajzsmirigyhormonok hatása szövetenként eltérő lehet [1].

Patkány-*Hsd11b1*-promóteren végzett vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az enzim transzkripcióját a C/EBP transzkripciófaktor család tagjai, ezek közül is legfőképpen a C/EBP- $\alpha$  szabályozza. Ez a transzkripciófaktor család a tápanyagok lebontásában közreműködő számos egyéb gén átíródását is szabályozza, ugyanakkor a C/EBP- $\alpha$  expressziójának szabályozása is szövetspecifikus módon glükokortikoidhatás alatt áll [1]. A májban a magas bazális C/EBP- $\alpha$ -szint fokozott 11- $\beta$ -HSD-1-transzkripcióval és az ennek következtében kialakuló magas lokális glükokortikoidkoncentrációval jár együtt [1].

### A *HSD11B1* gén mutációi

A H6PDH és a 11- $\beta$ -HSD-1 enzimek az endoplazmatikus reticulumban szorosan együttműködnek, biztosítva egymásnak a megfelelő kofaktorellátást. A szimbiózis miatt felmerült ezen enzimek génpolimorfizmusainak

együttes öröklődése, amely különböző betegségek kialakulásához vezethet. A 2. ábra mutatja be a jelenleg ismert és vizsgált *HSD11B1* gént érintő mutációkat és polimorfizmusokat, valamint a hozzájuk társított fenotípusjegyeket (2. ábra A panel).

Riporter-gén-konstrukció segítségével *Draper és munkatársai* igazolták, hogy a 83,557insA (rs45487298, amely 100%-ban kapcsolt a szintén a 3-as intronban található rs12086634-gyel) és a *H6PD* gén rs6688832-es (R453Q) polimorfizmusa kortizonreduktáz-hiányt (CRD) okoz a 11- $\beta$ -HSD-1 enzim NADPH-ellátásának gátlása miatt [1, 9]. *San Millán és munkatársai* azonban arra a következtetésre jutottak, hogy a két polimorfizmus együttes előfordulása nem minden esetben jár együtt kortizonreduktáz-hiánnyal [12]. Utóbbi megfigyeléssel egyetértve *White és munkatársai* a két polimorfizmus együttes előfordulását vizsgálták a Dallas Heart Studyba bevont 3551 egyénben, és nem találtak összefüggést a polimorfizmusok együttes hordozása és a vizelettel ürített kortizon-kortizol származékok, a BMI, a hipertónia megléte, a plazmaglükóz- és a széruminzulinszintek között [13].

*Lavery és munkatársai* négy, CRD-ben szenvedő betegben a *H6PD* génjében igazoltak csírasejtes mutációkat (három esetben homozigóta-, egy esetben pedig heterozigótamutáció), amelyek funkcionális vizsgálata (vad és mutáns vektorokkal transzfektált sejtek mRNS-mennyiségének mérésével és a *H6PDH* enzim működésének elemzésével) arra utalt, hogy ezekben a betegekben valószínűleg az azonosított *H6PD*-mutációk okozhatják a *H6PDH* enzim inaktiválódását. Ezt látszik megerősíteni, hogy DNS-szekvenálással a *HSD11B1* gén exonjaiban és intronjaiban nem találtak eltérést [14]. Egy újabb vizsgálatban két beteget elemeztek, akikben a vizeletszteroidprofil-mérések CRD gyanúját vetették fel. Mindkét betegben két-két mutációt igazoltak homozigóta formában. Az egyik betegben a 325. pozícióban található C nukleotid deletióját (c.325delC; R109AfsX3) és az újabban felfedezett P146L-mutációt, míg a másik betegben csonkolt fehérjeláncot eredményező két mutációt (Q325X-t és Y446X) azonosítottak. *In vitro* heterológ expressziós vizsgálatok alapján mindkét párosítás a *H6PDH* enzim működésének jelentős csökkenésével járt együtt [15]. A CRD genetikai eredetének nagyfokú heterogenitására utal *Lawson és munkatársai* vizsgálata, akik két kortizolreduktáz-hiánnyal diagnosztizált gyermekben *HSD11B1* génmutációkat azonosítottak, de a *H6PD* génben nem mutattak ki eltérést. Mindkét *HSD11B1* génmutáció (R137C és K187N) aminosavcserével járó mutációnak bizonyult, amelyek gátolják az enzim megfelelő működését [16]. Molekulamodellezéssel igazolható, hogy a gátlás különböző úton valósulhat meg (2. ábra B és C panelek). A 137. pozícióban lévő argininmolekula a sejt felszínhez közel található és feltehetően a redoxpotenciált módosítja, míg a 187. pozícióban lévő lizin a szubsztrátkötésben vesz részt.

Ezeket a vizsgálatokat összegezve megállapítható, hogy a kortizonreduktáz-hiány lehet egyrészt monogénis kórkép, amelynek kialakulásához két különböző gén eltérései is vezethetnek, de elképzelhető az is, hogy a két génben együttesen előforduló genetikai variánsok közösen eredményezik a betegség manifesztációját. A közös funkció és a normális működés fenntartásához elengedhetetlen kooperáció mindkét lehetőséget alátámaszthatja.

Az abdominális elhízás kialakulását gyakran hozzák kapcsolatba a kortizol-anyagcsere zavarával, különösen a 11- $\beta$ -HSD-1 működésében bekövetkező változásokkal. Azok azonban nem minden esetben vezethetők vissza a *HSD11B1* kódoló régiójában, illetve az intron-exon határokon bekövetkező genetikai eltérésekre. Ugyanakkor *Caramelli és mtsai* nyolc, abdominális elhízásban szenvedő beteg vizsgálata során a gén nem kódoló régiójában azonosítottak egy mind ez idáig „hatástalannak” tartott eltérést. Ez az 1-es exon 441–451-es pozíciójában (GenBank #M76661 [exon 1]) található 11 bp hosszú szakaszdeletio valószínűleg egy tandem repeat szekvencia része, és sem a gén expressziójában, sem pedig a splicingmechanizmusban nem okoz eltérést [17], így feltehetően nem játszik szerepet az elhízás kialakulásában.

### A *HSD11B1* gén polimorfizmusai

Számos korábbi tanulmány igazolta, hogy a *HSD11B1* gén polimorfizmusai befolyásolhatják a 11- $\beta$ -HSD-1 enzim működését, és ezáltal szerepük lehet egyes (kór-)állapotok, mint például az elhízás vagy emelkedett BMI, az inzulinrezisztencia, a diabetes mellitus, a hipertónia, a policisztás ovárium szindróma (PCOS) vagy az Alzheimer-kór [1, 18, 19, 20, 21] kialakulásában (1. táblázat).

A leggyakrabban tanulmányozott polimorfizmus a *HSD11B1* gén 3-as intronjában, a 83.557. pozícióban beékelődött adenin (83557insA). Ennek a polimorfizmusnak a jelenléte összefüggést mutatott a nagyobb testtömeg, illetve az inzulinrezisztencia kialakulásával túlsúlyos gyermekekben [1], és az alacsonyabb széruminzulinszinttel, illetve a HOMA-IR indexszel (homeostasis model of assessment – insulin resistance) [22]. Mások nem találtak összefüggést a polimorfizmus előfordulása és a PCOS, illetve metabolikus szindróma fennállása, valamint a testtömeg összetétele között [12, 23, 24].

A polimorfizmus 100%-ban kapcsolt egy másik genetikai variánssal, az úgynevezett rs12086634-polimorfizmussal. Az rs12086634 guanin–timin cserét okoz; a mutáns allél a guanin, amely az európai lakosság 25%-ában található meg. Funkcionális analízisek alapján ezek az allélok csökkentik a 11- $\beta$ -HSD-1 transzkripcióját, a klinikai vonzataik azonban nem egyértelműek. Az rs12086634 allél gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt olyan diabetes mellitusban szenvedő betegekben, akik metabolikus szindrómában is szenvedtek

1. táblázat | *HSD11B1* génvariánsok klinikai összefüggései

Polimorfizmus	Esetszám	Vizsgált csoport	Hatás	Referencia
83557insA (rs45487298)	263	Kontroll, elhízott	Elhízottakban inzulinrezisztencia, nagyobb BMI	1
	86	Kontroll, metabolikus szindróma	Kontrollcsoportban csökkent éhomi inzulinszint, HOMA-IR, diasztolés vérnyomás	22
	217	Metabolikus szindróma	Nincs hatás	23
	192	Kontroll, PCOS	Nincs hatás	12
	6452	Kontroll, PCOS, cardiovascularis, neurológiai, szemészeti, endokrin betegek	Nincs hatás	24
rs12086634	202	Kontroll, Cushing-szindróma	Cushing-szindrómában emelkedett osteocalcinszint	29
	785	Kontroll, 2DM	2DM-es, metabolikus szindrómás betegekben ritkább	25
	839	Kontroll, 2DM	2DM, inzulinrezisztenciával függ össze	21
	600	Kontroll, PCOS	Vad allél összefüggése metabolikus szindrómával az rs12086634 és rs846910 polimorf allélek együttes hordozásakor, több zsírszöveti mRNS	35
	3551	Kontroll, PCOS és ACRD	Nincs hatás	13
	200	PCOS	Sovány PCOS: alacsony plazmakortizol és ACTH-ra adott fokozott kortizolválasz	20
	1018	Kontroll, PCOS	Nincs hatás	26
1208	Kontroll, metabolikus szindróma	Nincs hatás	27	
rs932335	1208	Kontroll, metabolikus szindróma	Nincs hatás	27
	1329	Posztmenopauzás nők	Törési kockázat növekedése	31
rs3753519	534	Kontroll, elhízott	Elhízással összefüggés, csökkent kortizolszint	28
rs11807619	1307	Kontroll, emlőrák	rs932335-polimorfizmussal együtt emlőrák	30
rs1000283	1329	Posztmenopauzás nők	Törési kockázat növekedése	31
	918	Kontroll, 2DM	Emelkedett vérnyomás	19
rs846910	1425	Cardiovascularis betegek	Csökkent balkamra-falvastagság	34
	600	Kontroll, PCOS	PCOS-ben metabolikus szindrómával összefüggés, rs12086634 vad alléljával együtt, magasabb zsírszöveti mRNS-szint	35
	86	Kontroll, metabolikus szindróma	Alacsonyabb vérnyomásértékek és HOMA-IR, magasabb LDL-koleszterin	22
rs701950	1329	Posztmenopauzás nők	Csökkent BMD	31
rs4844880	363	Kontroll, osteoporosis	Kedvezőbb csontparaméterek	33

HOMA-IR = homeostasis model of assessment – insulin resistance; BMD = (bone mineral density) csontsűrűség; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; PCOS = policisztás ovárium szindróma; ACRD = apparent cortisone reductase deficiency

[25], azonban egy másik vizsgálatnak nem sikerült kapcsolatot kimutatnia európai populációban a testtömeg, a glükózanyagcsere és az InsA jelenléte között [24]. Pima indiánokban az rs12086634-polimorfizmus gyakrabban fordult elő 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő egyéneknél, mint egészségesekben [21]. A PCOS és az rs12086634 közötti lehetséges kapcsolatról közölt adatok ellentmondóak. Sovány PCOS-es betegekben kapcsolatba hozták ezt a polimorfizmust az alacsony plazmakortizolszinttel és ACTH-ra adott fokozott kortizolválasz előfordulásával, míg egy másik, nagy populáció vizsgálatán alapuló tanulmányban *White* nem talált kapcsolatot a polimorfizmus és kortizonreduktáz-élettelenység között, illetve a polimorfizmus hordozása e tanulmányban nem járt együtt PCOS-sel [13, 20].

Nem sikerült különbséget kimutatni az rs12086634 előfordulási gyakoriságában 256 PCOS-es család, 213 sporadikus előfordulású PCOS-es beteg és 549 egészséges egyén között [26]. Az rs12086634-polimorfizmus 100%-os kapcsoltságban áll az rs932335 polimorfizmussal (+27447 G>C). Egy japán tanulmányban nem sikerült szignifikáns összefüggést kimutatni e két polimorfizmus előfordulása és a metabolikus szindróma megjelenése között [27]. Az rs3753519-polimorfizmus elhízott gyerekekben összefüggést mutatott az elhízás mértékével és egyes társuló metabolikus jellemzőkkel, a hordozók körében ugyanakkor csökkent kortizolszintet igazoltak [28].

Munkacsoportunk endogén hypercortisolismusban szenvedő betegekben határozta meg az InsA allél gya-

2. táblázat | Humán 11- $\beta$ -HSD-1-gátlókkal végzett klinikai vizsgálatok

Gátlószer	Esetszám	Vizsgált csoport	Hatás	Referencia
Carbenoxolon	7	Kontroll	Csökkent májkortizol-termelés, csökkent glükózképzés, megnövekedett inzulinérzékenység	42
	12	Kontroll, 2DM	2DM-ben csökkent glükózképzés és glikogenolízis, egészségesekben csökkent koleszterin	43
	12	Kontroll, elhízott	Kontrollegyenekben máj-11- $\beta$ -HSD1-gátlás	44
	7	Kontroll	Csökkent kortizolképzés (szérumban 72 órás kezelés során, zsírszövetben egyszeri dózis hatására)	45
PF-00915275	62	2DM	Szelektív 11- $\beta$ -HSD-1-gátlás	36
INCB13739	302	2DM	Csökkent HbA <sub>1c</sub> , éhomi glükóz és HOMA-IR. Hyperlipidaemiás betegekben csökkent teljes és LDL-koleszterin, triglicerid, testsúly	46
MK-0916	154	2DM, metabolikus szindróma	Csökkent HbA <sub>1c</sub> , vérnyomás, testsúly	47
	108	Túlsúlyos, elhízott, hypertoniás	Csökkent vérnyomás	48
MK-0736	108	Túlsúlyos, elhízott, hypertoniás	Csökkent LDL, HDL, testtömeg	48

2DM = 2-es típusú diabetes mellitus; HOMA-IR = homeostasis model of assessment – insulin resistance; LDL = (low-density lipoprotein) alacsony sűrűségű lipoprotein; HbA<sub>1c</sub> = glikált hemoglobin; HDL = (high-density lipoprotein) magas sűrűségű lipoprotein

koriságát és kimutatta, hogy a polimorfizmust hordozó betegekben szignifikánsan magasabb a szérumosteoalcin-szint [29]. Ez arra utal, hogy a glükokortikoidhatás szempontjából jelentős célszervben, a csontszövetben a polimorfizmus jelenlétével együttjáró csökkent 11- $\beta$ -HSD-1-aktivitás szerepet játszhat a lokális glükokortikoidhatás modulálásában.

Az rs11807619-polimorfizmus guanin–timin cserét okoz. A mutáns allél a timin, amely az európai lakosság 16,7%-ában fordul elő. Ezt és az rs932335-polimorfizmust az emlőrák előfordulásával hozták kapcsolatba; a T-allél jelenléte 40%-os kockázatonövekedést jelentett emlőrák kialakulására. További vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy az rs1187619 nem független kockázati faktor. Haplotípusmodellezés szerint csak azok a haplotípusok hozhatók összefüggésbe az emlőrák kialakulásával, amelyek tartalmazzák az rs932335 C allélját is [30]. Ez a polimorfizmus a 4. intronban található és citozin–guanin cserével jár. A polimorfizmus ugyanakkor védőfaktorának bizonyult az osteoporosis szemből és csökkentette a csigolyatörés kockázatát posztmenopauzális nőkben [31].

A csontsűrűség genetikai determináltsága jól ismert, és számos egyéb gén különböző polimorfizmusai mellett a *HSD11B1* gén polimorfizmusainak előfordulását is számos tanulmányban vizsgálták. A timin–citozin cserével járó rs1000283-polimorfizmus kedvező hatásának bizonyult a csontmetabolizmusra posztmenopauzális nőkben [31]. A *HSD11B1* promoterében guanin–adenon cserét okozó rs846908-polimorfizmus korrelációt mutatott a Sox5 transzkripció faktor mennyiségével, ami a porcképzésben játszhat szerepet [32]. *Hwang és mtsai* posztmenopauzális osteoporosisban szenvedő nőket vizsgálva szignifikáns kapcsolatot találtak a distalis promoterben (rs701950) és az 5-ös intronban (rs1000283 és rs932335) található polimorfizmusok

előfordulása és a gerinc törési kockázata, illetve egyes csontanyagcserére jellemző paraméterek között [31]. Munkacsoportunk összefüggést talált az rs4844880-polimorfizmus és a kedvező csontsűrűség között és kimutatta, hogy a polimorf allél gátolta az enzim transzkripcióját [33].

A szív-ér rendszert érintő betegségek közül pima indiánokban az rs846910-polimorfizmus egyértelmű összefüggést mutatott a hypertonia előfordulási gyakoriságával [19]. Heterozigótágen-hordozókban szignifikánsan csökkent a bal kamra falvastagsága [34], és PCOS-ben szenvedő betegek körében a polimorf allél jelenléte metabolikus szindrómával járt együtt [35]. *Dujic és mtsai* alacsonyabb vérnyomásértékeket és HOMA-IR-t, valamint magasabb LDL-koleszterin-szintet találtak polimorfizmust hordozókban [22].

## A 11- $\beta$ -HSD-1 szintetikus gátlószerei, mint ígéretes terápiás célpontok

Számos élettani és patológiás folyamatban játszott szerepe a 11- $\beta$ -HSD-1 enzimet potenciális célponttá teszi e folyamatok farmakológiai kontrollja számára, ami megmagyarázza az utóbbi években fellendülő gátlóhatású vegyületek fejlesztését célzó munkák nagy számát. A 2. táblázat vázolja ezekkel az inhibitorokkal kapcsolatos klinikai vizsgálatok eredményeit.

A 11- $\beta$ -HSD-1 enzim háromdimenziós fehérjeszerkezetének modelljét (1. ábra C panel) felhasználva 15 különböző feltételezett 11- $\beta$ -HSD-1-inhibitorot azonosítottak [2]. A különböző inhibitorok hatásmechanizmusának vizsgálata során megállapították, hogy a szulfonamid szerkezetű vegyületek a szubsztrát kompetitív inhibitorai, míg a triazolszerkezetű vegyületek nemcsak elfoglalják a katalitikus helyet, hanem módosítják is annak egy részét [2, 9].



Az inhibitorok közül a PF-00915275 a prednizolon generációs teszt és a vizeletmetabolit-reakciók alapján szelektív 11- $\beta$ -HSD-1-gátló szernek bizonyult, és alkalmazása az összes tesztelt dózisban biztonságos volt [36].

2-es típusú cukorbeteg transzgenikus, úgynevezett KKAy egerek 10 napos, napi egyszeri 11- $\beta$ -HSD-1-inhibitor BVT116429 (3, 10, 30 mg/kg), illetve rosiglitazon (5 mg/kg) kezelésének hatására a BVT116429-kezelés a rosiglitazonhoz képest jelentősen csökkentette a vércukorszintet [37], míg egy másik 11- $\beta$ -HSD-1-inhibitor, a BVT2733 javította a HbA<sub>1c</sub>-értéket, de nem volt hatással az adiponektinszintre [37].

Az arilszulfonamidotiazolinok a 11- $\beta$ -HSD-1 szelektív gátlásával a májban gátolták a glükoneogenezist, de a 11- $\beta$ -HSD-2 izoenzim működésére nem volt számottevő hatásuk [38].

Glükokortikoid indukálta diabeteses KK transzgenikus egerek 28 napos antiszensz 11- $\beta$ -HSD-1-kezelésének hatására a plazma glükózsintje, a vér kortizol, illetve a hepaticus 11- $\beta$ -HSD-1-mRNS mennyisége csökkent (bár szignifikáns csökkenést csak nagyobb mennyiségű gátlószer hatására tapasztaltak) [39].

Blum és mtsai az oleanan és az ursan szintézisét és biológiai hatását vizsgálva jutottak arra a következtetésre, hogy ezek a vegyületek a 11- $\beta$ -HSD-1 enzim szelektív gátlószerei mind a májban, mind pedig egyéb perifériás szövetekben. Azonosították azt a szerkezeti részt is, amely felelős az enzim specificitásáért, de ezt klinikai vizsgálatokkal egyelőre nem bizonyították [40].

HEK-293 sejtekben az adamantil-karboxamid új, potenciálisan szelektív 11- $\beta$ -HSD-1 enzimgátló szernek bizonyult [41].

### *Klinikai vizsgálatokban kipróbált 11- $\beta$ -HSD-1-gátlók*

Walker és munkatársai a carbenoxolon (CBX) hatását vizsgálták egészséges önkénteseken. A gyógyszervizsgálatban hét egyén hét napon keresztül nyolcóránként 100 mg CBX-et, illetve placebót kapott. A CBX hatására szignifikánsan csökkent a placebohoz képest a teljes test inzulinérzékenysége. A vizsgálat során arra a következtetésre jutottak, hogy a gátlószer hatására csökken a máj kortizoltermelése, megnő az inzulinérzékenység és csökken a glükóztermelés [42].

Egy másik vizsgálat során 2-es típusú cukorbetegségben szenvedőket hasonlítottak össze egészséges kontrollgyűléssel egy randomizált, dupla vak, keresztetett gyógyszervizsgálat során. A CBX adagolása és dózisa megfelelt Walker és mtsai által alkalmazottnak. A cukorbeteg diétán kívül nem részesültek más kezelésben. A 2-es típusú diabeteses betegekben CBX hatására csökkent a glükagon stimulálta glükóztermelés és a gliukogenolízis, míg egészségesekben ez a hatás nem volt megfigyelhető. Egészségesekben csökkent a koleszterinszint, de ez a hatás a betegcsoportban elmaradt [43].

Sandeep és mtsai Andrewshoz hasonló kísérleti körülmények mellett hat elhízott és hat sovány férfi vizsgálata során arra a következtetésre jutottak, hogy a CBX gátolja a 11- $\beta$ -HSD-1 enzim aktivitását a májban, de a zsírszövetben nem. Elhízottakban ezt a hatást nem figyelték meg, mert ott már a májban található 11- $\beta$ -HSD-1-nek csökkent a működése, ami bizonyos mértékig védelmet jelenthet az inzulinrezisztenciával szemben [44].

Tomlinson és munkatársai hét egészséges önkéntesen tanulmányozták a CBX hatását, 100 mg egyszeri és 72 órán keresztül napi 3×100 mg CBX adagolása mellett. A vérmintákon kívül mikrodialízis-katóter segítségével nyert zsírszövetmintákat is elemeztek. 25 mg kortizonacetát adása után a CBX-kezelés hatására a szérumban csak 72 órás kezelés után, míg a zsírszövetben egyszeri CBX-dózis hatására is csökkent a kortizolszint. A CBX a 11- $\beta$ -HSD-1 gátlásán keresztül csökkentette a kortizol képződését [45].

Courtney és mtsai egy szelektív 11- $\beta$ -HSD-1-gátló szer, a PF-00915275 hatását vizsgálták egészséges önkénteseken, I. klinikai fázisú dupla vak, placebokontrollált, randomizált, többszörös dóziszvizsgálat során. 62 egészséges férfi és nő két hétig kapta a készítményt. Az eredmények szerint a PF-00915275 biztonságos és tolerálható szelektív 11- $\beta$ -HSD-1-gátlónak bizonyult, a hatást a vérben és a vizeletben található biomarkerek igazolták [36].

Rosenstock és munkatársai a 11- $\beta$ -HSD-1-gátló INCB13739 hatását vizsgálták 302, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegen, akik metforminterápiában részesültek. A 12 hétig tartó vizsgálat alatt a gátlószerral kezelt betegekben a placeboval kezelt betegekhez képest szignifikánsan csökkent a HbA<sub>1c</sub>-szint, az éhomi plazmaglükóz és a HOMA-IR. Hyperlipidaemiás betegekben szignifikánsan csökkent a teljeskoleszterin-, LDL-koleszterin-, trigliceridszint, és a betegek testsúlya. Ez a gyógyszer ígéretes lehet 2-es típusú diabetes mellitusos betegekben a vércukor csökkentésére és hozzájárulhat a cardiovascularis kockázati tényezők csökkentéséhez is [46].

Feig és mtsai az MK-0916 hatását vizsgálták, 12 hétig tartó, randomizált, placebokontrollált, dupla vak vizsgálatban 2-es típusú diabeteses betegekben. A plazmaglükózértékben nem volt szignifikáns különbség a gyógyszert és a placebót szedők között, de a hipertónia előfordulása, a HbA<sub>1c</sub> és a testsúly szignifikánsan csökkent a gyógyszert szedők körében [47].

Shah és munkatársai a szelektív 11- $\beta$ -HSD-1-gátló MK-0736 és MK-0916 vizsgálatával igazolták, hogy elhízott hypertóniás betegekben az MK-0736 hatására a placebohoz képest szignifikánsan csökkent az LDL- és HDL-koleszterin-szint, valamint a testtömeg [48].

### **Következtetések**

A glükokortikoidok szöveti szintű szabályozásának fontos szereplői a sejtek endoplazmatikus reticulumában

elhelyezkedő 11- $\beta$ -HSD izoenzimek, amelyek kulcsfontosságú szerepet töltenek be a glükokortikoid hormonok interkonverziójában. Az 1-es izoforma (11- $\beta$ -HSD-1) az inaktív kortizont alakítja át aktív kortizollá. A lokálisan termelődő kortizolnak patológiai szerepe lehet az elhízás, cukorbetegség és egyéb, főleg az anyagcserét érintő betegségek patogenezisében. Az enzim működésének gátlása szintetikus vegyületekkel a gyógyszeripar egyik legintenzívebben kutatott területe. A szelektív 11- $\beta$ -HSD-1-gátló szerekkel végzett klinikai vizsgálatok kezdeti adatai alapján ezek a szerek biztatóak lehetnek a jövőben a metabolikus megbetegedések kezelésében. Az enzim szintetikus gátlása mellett az enzimet kódoló gén polimorfizmusainak fontos szerepe lehet számos betegségben. A klinikai eredmények összefoglalásából és azok részleges ellentmondásaiból azonban kitűnik, hogy a *HSD11B1* genetikai variánsainak hatása különböző populációkban eltérő lehet.

## Irodalom

- [1] Tomlinson, J. W., Walker, E. A., Bujalska, I. J., et al.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr. Rev.*, 2004, 25, 831–866.
- [2] Miguet, L., Zhang, Z., Barbier, M., et al.: Comparison of a homology model and the crystallographic structure of human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11betaHSD1) in a structure-based identification of inhibitors. *J. Comput. Aided Mol. Des.*, 2006, 20, 67–81.
- [3] Makkonen, J., Westerbacka, J., Kolak, M., et al.: Increased expression of the macrophage markers and of 11beta-HSD-1 in subcutaneous adipose tissue, but not in cultured monocyte-derived macrophages, is associated with liver fat in human obesity. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2007, 31, 1617–1625.
- [4] Ahmed, A., Saksena, S., Sherlock, M., et al.: Induction of hepatic 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in patients with alcoholic liver disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2008, 68, 898–903.
- [5] Huang, Y., Li, X., Lin, H., et al.: Regulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 by IGF-1 in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010, 391, 1752–1756.
- [6] Morton, N. M., Seckl, J. R.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and obesity. *Front. Horm. Res.*, 2008, 36, 146–164.
- [7] Seckl, J. R., Morton, N. M., Chapman, K. E., et al.: Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue. *Rec. Prog. Horm. Res.*, 2004, 59, 359–393.
- [8] Marcolongo, P., Senesi, S., Gava, B., et al.: Metyrapone prevents cortisone-induced preadipocyte differentiation by depleting luminal NADPH of the endoplasmic reticulum. *Biochem. Pharmacol.*, 2008, 76, 382–390.
- [9] Pereira, C. D., Azevedo, I., Monteiro, R., et al.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: relevance of its modulation in the pathophysiology of obesity, the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.*, 2012, 14, 869–881.
- [10] Muñoz, R., Carrvajal, C., Escalona, A., et al.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is overexpressed in subcutaneous adipose tissue of morbidly obese patients. *Obes. Surg.*, 2009, 19, 764–770.
- [11] Swali, A., Walker, E. A., Lavery, G. G., et al.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulates insulin and glucagon secretion in pancreatic islets. *Diabetologia*, 2008, 51, 2003–2011.
- [12] San Millán, J. L., Botella-Carretero, J. I., Alvarez-Blasco, F., et al.: A study of the hexose-6-phosphate dehydrogenase gene R453Q and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene 83557insA polymorphisms in the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 4157–4162.
- [13] White, P. C.: Genotypes at 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 11B1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase loci are not risk factors for apparent cortisone reductase deficiency in a large population-based sample. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2005, 90, 5880–5883.
- [14] Lavery, G. G., Walker, E. A., Tigancescu, A., et al.: Steroid biomarkers and genetic studies reveal inactivating mutations in hexose-6-phosphate dehydrogenase in patients with cortisone reductase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, 93, 3827–3832.
- [15] Lavery, G. G., Idkowiak, J., Sherlock, M., et al.: Novel H6PDH mutations in two girls with premature adrenarche: ‘Apparent’ and ‘true’ CRD can be differentiated by urinary steroid profiling. *Eur. J. Endocrinol.*, 2012. november 6. Doi: 10.1530/EJE-12-0628 [Epub ahead of print]
- [16] Lawson, A. J., Walker, E. A., Lavery, G. G., et al.: Cortisone reductase deficiency associated with heterozygous mutations in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108, 4111–4116.
- [17] Caramelli, E., Strippoli, P., Di Giacomo, T., et al.: Lack of mutations of type 1 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in patients with abdominal obesity. *Endocr. Res.*, 2001, 27, 47–61.
- [18] De Quervain, D. J., Poirier, R., Wollmer, M. A., et al.: Glucocorticoid-related genetic susceptibility for Alzheimer’s disease. *Hum. Mol. Genet.*, 2004, 13, 47–52.
- [19] Franks, P. W., Knowler, W. C., Nair, S., et al.: Interaction between an 11betaHSD1 gene variant and birth era modifies the risk of hypertension in Pima Indians. *Hypertension*, 2004, 44, 681–688.
- [20] Gambineri, A., Vicennati, V., Genghini, S., et al.: Genetic variation in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 predicts adrenal hyperandrogenism among lean women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006, 91, 2295–2302.
- [21] Nair, S., Lee, Y. H., Lindsay, R. S., et al.: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: genetic polymorphisms are associated with type 2 diabetes in Pima Indians independently of obesity and expression in adipocyte and muscle. *Diabetologia*, 2004, 47, 1088–1095.
- [22] Dujic, T., Bego, T., Mlinar, B., et al.: Association between 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in Bosnian population. *Biochem. Med. (Zagreb)*, 2012, 22, 76–85.
- [23] Robitaille, J., Brouillette, C., Houde, A., et al.: Molecular screening of the 11beta-HSD1 gene in men characterized by the metabolic syndrome. *Obes. Res.*, 2004, 12, 1570–1575.
- [24] Smit, P., Dekker, M. J., de Jong, F. J., et al.: Lack of association of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene 83,557insA and hexose-6-phosphate dehydrogenase gene R453Q polymorphisms with body composition, adrenal androgen production, blood pressure, glucose metabolism, and dementia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, 92, 359–362.
- [25] Moon, S. S., Lee, Y. S., Kim, J. G., et al.: Relationship of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and hexose-6-phosphate dehydrogenase gene polymorphisms with metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Endocr. J.*, 2011, 58, 949–959.
- [26] Draper, N., Powell, B. L., Franks, S., et al.: Variants implicated in cortisone reductase deficiency do not contribute to susceptibility to common forms of polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2006, 65, 64–70.
- [27] Miyamoto, Y., Morisaki, H., Yamanaka, I., et al.: Association study of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene polymorphisms and metabolic syndrome in urban Japanese cohort. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2009, 85, 132–138.

- [28] *Olza, J., Gil-Campos, M., Leis, R., et al.*: A gene variant of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 is associated with obesity in children. *Int. J. Obes. (Lond.)*, 2012, *36*, 1558–1563.
- [29] *Szappanos, A., Patocs, A., Gergics, P., et al.*: The 83,557insA variant of the gene coding 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enzyme associates with serum osteocalcin in patients with endogenous Cushing's syndrome. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2011, *123*, 79–84.
- [30] *Feigelson, H. S., Teras, L. R., Diver, W. R., et al.*: Genetic variation in candidate obesity genes ADRB2, ADRB3, GHRL, HSD11B1, IRS1, IRS2, and SHC1 and risk for breast cancer in the Cancer Prevention Study II. *Breast Cancer Res.*, 2008, *10*, R57. Doi: 10.1186/bcr2114. Epub 2008 Jul 8.
- [31] *Hwang, J. Y., Lee, S. H., Kim, G. S., et al.*: HSD11B1 polymorphisms predicted bone mineral density and fracture risk in postmenopausal women without a clinically apparent hypercortisolemia. *Bone*, 2009, *45*, 1098–1103.
- [32] *Rebhan, M., Chalifa-Caspi, V., Prilusky, J., et al.*: GeneCards: integrating information about genes, proteins and diseases. *Trends Genet.*, 1997, *13*, 163.
- [33] *Feldman, K., Szappanos, A., Butz, H., et al.*: The rs4844880 polymorphism in the promoter region of the HSD11B1 gene associates with bone mineral density in healthy and postmenopausal osteoporotic women. *Steroids*, 2012, *77*, 1345–1351.
- [34] *Rahman, T. J., Mayosi, B. M., Hall, D., et al.*: Common variation at the 11-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene is associated with left ventricular mass. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, 2011, *4*, 156–162.
- [35] *Gambineri, A., Tomassoni, F., Munarini, A., et al.*: A combination of polymorphisms in HSD11B1 associates with in vivo 11[beta]-HSD1 activity and metabolic syndrome in women with and without polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.*, 2011, *165*, 283–292.
- [36] *Courtney, R., Stewart, P. M., Toh, M., et al.*: Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11betaHSD) activity biomarkers and pharmacokinetics of PF-00915275, a selective 11betaHSD1 inhibitor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2008, *93*, 550–556.
- [37] *Sundbom, M., Kaiser, C., Björkstrand, E., et al.*: Inhibition of 11betaHSD1 with the S-phenylethylaminothiazolone BVT116429 increases adiponectin concentrations and improves glucose homeostasis in diabetic KKAy mice. *BMC Pharmacol.*, 2008, *8*, 3.
- [38] *Barf, T., Vallgård, J., Emond, R., et al.*: Arylsulfonamidothiazoles as a new class of potential antidiabetic drugs. Discovery of potent and selective inhibitors of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *J. Med. Chem.*, 2002, *45*, 3813–3815.
- [39] *Bhat, B. G., Younis, H., Herrera, J., et al.*: Antisense inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 improves diabetes in a novel cortisone-induced diabetic KK mouse model. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, *365*, 740–745.
- [40] *Blum, A., Favia, A. D., Maser, E.*: 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors with oleanan and ursan scaffolds. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009, *301*, 132–136.
- [41] *Su, X., Vicker, N., Trusselle, M., et al.*: Discovery of novel inhibitors of human 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2009, *301*, 169–173.
- [42] *Walker, B. R., Connacher, A. A., Lindsay, R. M., et al.*: Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, *80*, 3155–3159.
- [43] *Andrews, R. C., Rooyackers, O., Walker, B. R.*: Effects of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, *88*, 285–291.
- [44] *Sandeep, T. C., Andrew, R., Homer, N. Z., et al.*: Increased in vivo regeneration of cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes*, 2005, *54*, 872–879.
- [45] *Tomlinson, J. W., Sherlock, M., Hughes, B., et al.*: Inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in vivo limits glucocorticoid exposure to human adipose tissue and decreases lipolysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2007, *92*, 857–864.
- [46] *Rosenstock, J., Banarier, S., Fonseca, V. A., et al.*: The 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor INCB13739 improves hyperglycemia in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by metformin monotherapy. *Diabetes Care*, 2010, *33*, 1516–1522.
- [47] *Feig, P. U., Shah, S., Hermanowski-Vosatka, A., et al.*: Effects of an 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, MK-0916, in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Diabetes Obes. Metab.*, 2011, *13*, 498–504.
- [48] *Shah, S., Hermanowski-Vosatka, A., Gibson, K., et al.*: Efficacy and safety of the selective 11beta-HSD-1 inhibitors MK-0736 and MK-0916 in overweight and obese patients with hypertension. *J. Am. Soc. Hypertens.*, 2011, *5*, 166–176.

(Patocs Attila dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: patocs.attila@med.semmelweis-univ.hu)

## A rendezvények és a kongresszusi híryanagyok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.  
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagyokat a következő címre kérjük:  
**Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu**  
**Akadémiai Kiadó Zrt.**