

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

RÖMER W, KLINGER G, MEYER C, OETTEL M, SCHUBERT K
*Scavenger-Östrogene und ihre Wirkungen auf die Aufnahme von
oxidiertem LDL-Cholesterin durch Makrophagen*

Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Schweiz), 21-27

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Deutschland)
21-27*

*Journal für Menopause 2000; 7 (2) (Ausgabe für Österreich)
21-27*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



SCAVENGER-ÖSTROGENE UND IHRE WIRKUNGEN AUF DIE AUFNAHME VON OXIDIERTEM LDL-CHOLESTERIN DURCH MAKROPHAGEN

SCAVENGER-
ÖSTROGENE UND
AUFNAHME VON
OXIDIERTEM LDL-
CHOLESTERIN
DURCH
MAKROPHAGEN

Scavenger estrogens and their effects on the uptake of oxidized LDL-cholesterol by macrophages

Summary

Recent research in humans and animal models suggests that estrogens protect women from heart disease through both nuclear receptor-mediated (genomic) and dual membrane- or non-receptor-mediated (nongenomic) mechanisms. Oxidative modification of low density lipoprotein (LDL), a process that contributes to the initiation and progression of atherosclerotic lesion formation, is inhibited by estrogens. In this study, the effects of so-called scavenger estrogens, particularly, ring B- and C-unsaturated estrogens on both the Cu²⁺-initiated LDL oxidation and the uptake of oxidized LDL by macrophages were compared to those of naturally occurring estradiols. Whereas 17 β -estradiol has only a slight inhibitory effect on the uptake of oxidized LDL, the homologues J 835 ($\Delta^{8,9}$ -dehydro-17 β -estradiol), J 851 (14 α ,15 α -

methylene- $\Delta^{8,9}$ -dehydro-17 β -estradiol), and J 1213 ($\Delta^{9(11)}$ -dehydro-17 β -estradiol) show a strong inhibition, dose-dependently. Accordingly, evaluating novel synthesized estradiols relatively minor chemical modifications enhance antioxidant actions. These findings support the assumption that the use of so-called ring B- and ring C-unsaturated estrogens extends the therapeutical spectrum of a hormone replacement therapy. Given that atherosclerosis is associated with impaired antioxidant properties, it is assumed that scavenger estrogens can enhance antioxidant defences. Our results are encouraging for examining the endocrinopharmacological profile of $\Delta^{8,9}$ -dehydro scavenger estrogens such as J 835 or J 851.

Key words: scavenger estrogens, uptake of oxidized LDL-cholesterol, P388D1, macrophages

LDL-Oxidation drastisch reduzieren. Während vergleichend getestetes 17 β -Östradiol und nichtsteroidale Antioxidantien, wie Probucol oder Trolox, moderat wirksam sind, induzieren Scavenger-Östrogene, wie $\Delta^{8,9}$ -Dehydro-17 β -Östradiol (J 835), 14 α ,15 α -Methylen- $\Delta^{8,9}$ -dehydro-17 β -Östradiol (J 851) und $\Delta^{9(11)}$ -Dehydro-17 β -Östradiol (J 1213), zum Teil dramatisch verstärkte Hemmwirkungen.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Annahme, daß die Anwendung Ring B- und Ring C-ungesättigter Östrogene den bisherigen therapeutischen Rahmen einer Hormonsubstitution erweitern kann. Überraschenderweise konnte nachgewiesen werden, daß gezielte chemische Modifikationen im phenolischen Steroidmolekül, wie z. B. die Einführung von Doppelbindungen im Ring B oder im Ring C, nichtgenomische, z. B. LDL-oxidationshemmende, Wirkungen, verstärken.

Die Testung des endokrinopharmakologischen Wirkstoffprofils ausgewählter $\Delta^{8,9}$ -Dehydro-Scavenger-Östrogene (J 835, J 851) wird empfohlen.

ZUSAMMENFASSUNG

Der günstige Effekt einer hormonellen Substitutionstherapie im Hinblick auf die Atheroskleroseprävention bei Frauen in der Postmenopause gilt als erwiesen. Dies wird in zunehmendem Maße neben den genomischen Eigenschaften der Östrogene mit der vorteilhaften Wirkung dualer nichtgenomischer Wirkungen in Zusammenhang gebracht. Die oxidative

Modifizierung des Low Density Lipoprotein-(LDL-)Cholesterins ist an Initiierung und Progression atherosklerotischer Läsionsbildungen beteiligt und wird durch Östrogene inhibiert.

Es wurde überraschenderweise festgestellt, daß Homologe des 17 β -Estradiols, wie z. B. $\Delta^{8,9}$ -Dehydro- und $\Delta^{9(11)}$ -Dehydro-Östradiole die Aufnahme von oxidativ verändertem LDL-Cholesterin durch 24-h-kultivierte Makrophagen ebenso wie metallkatalysierte

EINLEITUNG

Die Oxidation des LDL-Cholesterins in humanem Blutplasma scheint ein entscheidender Initiator atherosklerotischer Prozesse zu sein [1]. Wegen seiner pathophysiologischen Relevanz ist es von großem Nutzen, die LDL-Lipidperoxidation mit Hilfe antioxidativ wirksamer Substanzen zu hemmen [2]. Aufgrund der LDL-

Oxidationstheorie, die die Initiierung atherosklerotischer Prozesse beschreibt, werden folgerichtig LDL-oxidationshemmende Antioxidantien als wirksame anti-atherogene Verbindungen diskutiert [3]. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung inhibieren verschiedene lipidlösliche Antioxidantien *in vivo* die Lipidakkumulation von hypercholesterinämischen Kaninchen und nicht-humanen Primaten [4, 5]. Bereits die Supplementierung cholesterin-gefütterter Kaninchen mit außerordentlich hohen Konzentrationen an α -Tocopherol kann atherosklerotische Prozesse reduzieren [5]. Eine wesentliche Voraussetzung für die Existenz antioxidativer Wirkungen ist in dem intakten phenolischen Ring zu suchen. Frühzeitig wurde erkannt, daß α -Tocopherol aufgrund seiner phenolischen Struktur ausgeprägte antioxidative Aktivitäten zeigt [6]. Van Acker et al. [7] haben zeigen können, daß grundsätzlich phenolische Struktureinheiten antioxidative Wirkungen induzieren. Östrogene und im erweiterten Sinne phenolische Steroide sind nachgewiesenermaßen wirksame Radikalfänger [8–12]. Es ist seit längerem bekannt, daß natürlich vorkommende Östrogene bzw. synthetische Östrogene Frauen vor der Entwicklung koronarer Atherosklerosen schützen [13, 14]. Entsprechende *In-vitro*-Experimente haben den Nachweis erbracht, daß klassische Östrogene bei supraphysiologischen Konzentrationen sowohl die Cu(II)-vermittelte als auch die zellvermittelte LDL-Oxidation inhibieren [15, 16]. Darüber hinaus wurde in den letzten Jahren auch *in vivo* nachgewiesen, daß 17 β -Östradiol bzw. konjugierte equine Östro-

gene in physiologischen Konzentrationen die Oxidierbarkeit von LDL-Cholesterin in postmenopausalen Frauen beeinflussen können [17, 18]. Inwieweit synthetisch modifizierte Östrogene, charakterisiert durch verbesserte antioxidative und radikalfangende Eigenschaften, möglicherweise die Progression atherosklerotischer Prozesse effizienter reduzieren können, ist von Bedeutung [10, 19].

So war insbesondere die Fragestellung zu untersuchen, ob möglicherweise Ring B- und Ring C-ungesättigte Homologe des 17 β -Östradiols einen gegenüber natürlich vorkommenden Östrogenen verbesserten Gefäßschutz bieten können.

MATERIAL UND METHODEN

17 β -Östradiol, Probucol, Butyrohydroxytoluen (BHT), Trolox® (97 % Reinheit) und 2-Thiobarbitursäure (TBA) wurden von der Fa. Sigma-Aldrich Chemie (Deisenhofen, Deutschland) geliefert. Die Scavenger-Östrogene J 835, J 851, J 1064 und J 1213 wurden von Prof. Dr. S. Schwarz/Jenapharm GmbH & Co. KG synthetisiert und bereitgestellt.

Zellkultivierung

P388D1-Zellen wurden von Frau Dr. Glück (Institut für Virologie, FSU Jena) zur Verfügung gestellt. Die Zellkulturmedien RPMI 1640 und FCS wurden von der Fa. GibcoBRL (Eggenstein, Deutschland), LPS (*Escherichia coli*, serotype 055:B5) von der Fa. Serva (Heidelberg) geliefert.

Testmethoden

Lipidperoxidation: Die sogenannte TBARS-Bestimmung erfolgte über die Bildung der thiobarbitursäurereaktiven Substanzen (TBARS) entsprechend der von Buege und Aust [20] beschriebenen und von Braugher et al. [21] modifizierten Methode.

LDL-Cholesterinoxidation, zellfrei

Die Messung der *In-vitro*-Hemmwirkung auf die LDL-Cholesterinoxidation wurde mittels des photometrischen Assays nach Esterbauer et al. [22] vorgenommen. Verzögerungen der Lag-Periode für die LDL-Cholesterinoxidation sind Ausdruck der lipid-oxidationshemmenden Wirkung der jeweiligen Substanz. Assays der LDL-Cholesterinoxidation erfolgten in Küvetten, die natives LDL (215 μ g/ml) in 10 mM Phosphatpuffer (pH 7,4), 120 mM NaCl und 10 μ M Cu(II)-Sulfat als Prooxidans enthalten. Der Verlauf des Oxidationsprozesses wurde über den Zeitraum 0 bis 9 h in einer Quatzküvette registriert. Die Referenzküvette enthielt phosphatgepufferte Kochsalzlösung, 10 μ M Cu(II)-Sulfat, 20 μ l des verwendeten Vehikels Ethanol, jedoch kein LDL.

Aufnahme des Cu(II)-Sulfat-oxidierten LDL-Cholesterins durch kultivierte Makrophagen

Der verwendete Assay des LDL-Cholesterinoxidationsprozesses mit makrophagenähnlichen Zellen (P388D1) wurde nach Fisher et al. [23] ausgeführt: Nach einer 60 min-Vorinkubation der Makrophagen mit der Testsubstanz wurde nach Zugabe von oxidiertem LDL-Cholesterol LPS (250 μ g in

0,1 ml Medium) als Stimulans zum Zellkulturassay hinzugegeben. Die 24-h-Inkubation erfolgte in 6 ml-Petrischalen bei 37 °C. Anschließend wurde der Inhalt der Petrischalen in Zentrifugationsgläser überführt, bei 16.000 × g bei Raumtemperatur zentrifugiert und der Überstand im sogenannten TBARS-Assay ohne die Zugabe von Fenton's Reagens eingesetzt.

ERGEBNISSE

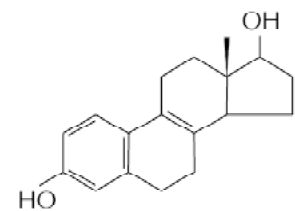
Die in Abbildung 1 aufgelisteten $\Delta^{8,9}$ -Dehydro- und $\Delta^{9(11)}$ -Dehydro-Östradiole, durch entsprechend eingeführte Doppelbindungen in das Steroidringsystem charakterisiert und als Scavenger-Östrogene bezeichnet, hemmen effizient sowohl die zellfreie als auch die zellvermittelte LDL-Cholesterinoxidation. Die erhaltenen Daten wurden mit denen von 17 β -Östradiol und ausgewählten nichtsteroidalen Antioxidantien (Probucol, Trolox) verglichen.

Wie in Tabelle 1 dargestellt, wird die Cu(II)-vermittelte LDL-Cholesterinoxidation durch die Scavenger-Östrogene J 835, J 851 und J 1213 konzentrationsabhängig beeinflusst. Während 17 β -Östradiol in Gegenwart von 5 μ M die LDL-Oxidation nur bis zu 120 min hinauszögert, induzieren Ring B-ungesättigte Scavenger-Östrogene (J 835, J 851) wesentlich erhöhte LDL-Oxidationshemmungen. Beispielsweise reduziert die Verbindung J 835 bereits bei 500 nanomolaren Testkonzentrationen die metallkatalysierte Oxidation des LDL um 55 min. Erhöhte Testkonzentrationen

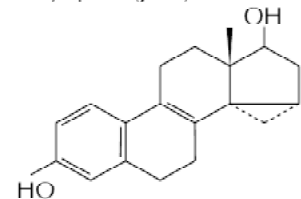
(1 und 5 μ M) erweitern die Oxidationsverschiebung um weitere 100 bzw. 200 min (Tab. 1). Noch effizienter wirkt das ebenfalls vom 17 β -Östradiol abgeleitete Scavenger-Östrogen J 851 (14 α , 15 α -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 β -diol). Bereits die Anwesenheit von 1 μ M J 851 verzögert die Cu(II)-Sulfat-vermittelte LDL-Oxidation der Kontroll-experimente von 95 min um 160 min auf 255 min und inhibiert somit den LDL-Oxidations-prozeß um ca. 200 %. Höhere Konzentrationen dieses Scavenger-Östrogens (5 μ M) reduzieren den Eintritt der Oxidation gegenüber der Kontrollreaktion um mehr als 300 min. Somit zeigen beide Substanzen (J 835, J 851) außerordentlich starke antioxidative Wirkungen, wobei die aufgefundenen LDL-Oxidationshemmungen gegenüber ihrer elterlichen Substanz (maximal 40 min bei 1 μ M) drastisch erhöht sind. Die Substanz J 1213 (Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol) induziert ebenfalls eine gegenüber

Abbildung 1. Chemische Strukturen der Ring B- und Ring C-ungesättigten Östrogene (J 835, J 851, J 1213), auch als Scavenger-Östrogene bezeichnet.

Estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 β -diol (J 835)



14 α ,15 α -Methylen-estra-1,3,5(10),8-tetraen-3,17 β -diol (J 851)



Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,17 β -diol (J 1213)

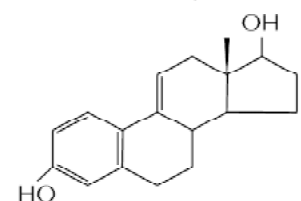


Tabelle 1: Inhibierung der Cu²⁺-induzierten LDL-Oxidation durch Scavenger-Östrogene (J 835, J 851, J 1213), 17 β -Östradiol und nichtsteroidale Referenzsubstanzen (Probucol, Trolox, Butyrohydroxytoluen). Die Bewertung der antioxidativen Wirkung erfolgt entsprechend der zeitlichen Verzögerung der Lag-Phase, bezogen auf das Kontrollexperiment (mit Ethanol als Vehikel, ohne Testsubstanz). Alle Angaben zur verzögerten LDL-Oxidation gegenüber dem Kontrollexperiment erfolgen in min.

Testsubstanzen	Inhibierung der LDL-Oxidation Verzögerung der Lag-Phase [min]		
	0,5 μ M	1,0 μ M	5,0 μ M
Vehikel (Ethanol)	0	0	0
J 835	55	145	> 300
J 851	55	160	> 300
J 1213	50	125	180
17 β -Östradiol	20	40	110
Probucol	< 10	40	140
Trolox	50	100	180
Butyrohydroxytoluen (BHT)	50	110	190

dem 17 β -Östradiol wesentlich erhöhte Verschiebung der Lag-Zeit (125 min bei 1 μ M), wobei jedoch die Wirkung der $\Delta^{8,9}$ -Dehydro-Östrogene nicht erreicht wird. Für die getesteten Scavenger-Östrogene konnte innerhalb der vorliegenden Konzentrationsabhängigkeit nachgewiesen werden, daß bereits Konzentrationen von 50 nM signifikante LDL-Oxidationshemmeffekte hervorrufen ($p < 0,05$;

Tabelle 2: Inhibierung der Aufnahme von oxidativ-modifiziertem LDL-Cholesterin durch murine Makrophagen (P388D1-Zelllinie). Die Bewertung der Scavenger-Östrogene (J 835, J 851, J 1213), des 17 β -Östradiols und der Referenzsubstanzen Probucol und Trolox (Testkonzentrationen jeweils 2 und 5 μ M) erfolgte nach 24-h-Zellkultivierung. Alle Versuche wurden mit 10^6 Makrophagen pro ml Medium und 250 μ g/ml oxidiertem LDL-Cholesterin, das nach 24 h Behandlung mit 10 μ M Cu(II)SO₄ durchgeführt. Die Bewertung der Aufnahme von oxidiertem LDL-Cholesterin durch Makrophagen erfolgt in Form der Bildung thiobarbitursäurereaktiver Produkte (TBARS). Die Wirksamkeit aller Testsubstanzen auf die TBARS-Bildung wird als prozentuale Hemmung gegenüber dem Kontrollexperiment (oxidiertes LDL, mit Vehikel, ohne Testsubstanz) ausgewiesen.

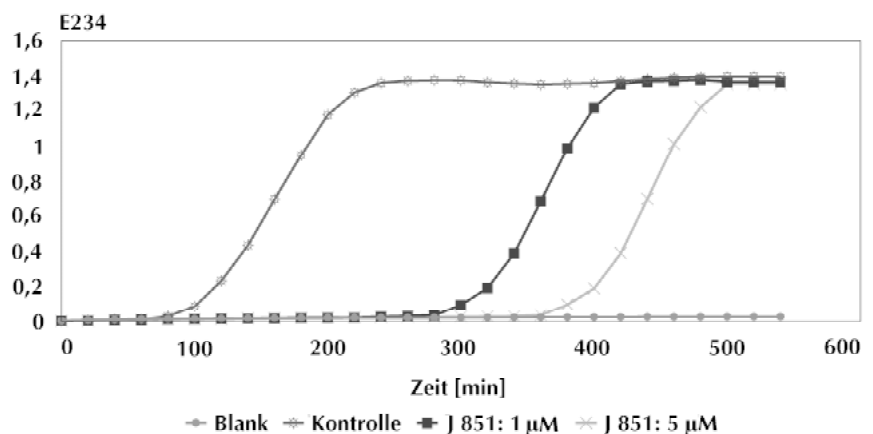
Scavenger- Östrogene	Bildung von TBARS % Inhibierung	
	2,0 μ M	5,0 μ M
Vehikel (Ethanol)	0	0
J 835	30,0	44,1
J 851	28,2	53,7
J 1213	24,0	44,0
17 β -Östradiol	15,8	32,3
Trolox	22,0	29,1
Probucol	24,5	43,5

Daten nicht gezeigt). Daß LDL-Oxidationshemmeffekte prinzipiell von der Existenz einer phenolischen Gruppierung im Steroidmolekül abhängen und es von Bedeutung ist, daß die Hydroxylgruppe nicht substituiert vorliegt, wurde in weiterführenden Versuchen demonstriert. Demnach geht dem Scavenger-Östrogen $\Delta^{8,9}$ -Dehydro-17 β -Östradiol (J 835), das in 3-O-Position eine Amidosulfonat-Gruppe trägt (J 1064), seine LDL-oxidationshemmende Wirkung verloren (Daten nicht gezeigt).

Die Wirkung ausgewählter Scavenger-Östrogene auf die LDL-Cholesterinoxidation wurde auch in kultivierten, makrophagen-

ähnlichen P388D1-Zellen untersucht (Tab. 2). Es wurde festgestellt, daß die Ring B-ungesättigten Östrogenderivate auch unter *In-vitro*-Zellbedingungen wirksam sind und somit die Cu(II)-induzierte LDL-Oxidation in murinen Makrophagen der P388D1-Zelllinie (Tab. 2) wie auch in humanen Makrophagen (isoliert aus dem Vollblut gesunder Freiwilliger) reduzieren. So führten beispielsweise die Substanzen J 835, J 851 und J 1213 (maximal 44,1, 53,7 bzw. 44,0 % Hemmung bei 5 μ M) zu ausgeprägten Inhibierungen der Freisetzung von Malondialdehyd nach Zugabe des oxidativ veränderten LDL-Cholesterins zu 24-h-kultivierten Makrophagen.

Abbildung 2: Cu(II)SO₄-induzierte Oxidation von humanem LDL-Cholesterin in zellfreiem Medium. Die Assays der LDL-Cholesterinoxidation erfolgen in Quarzküvetten, die natives LDL (215 μ g/ml) in 10 mM Phosphatpuffer (pH 7,4), 120 mM NaCl und 10 μ M Cu(II)SO₄ als Prooxidans enthalten. Der Verlauf des Oxidationsprozesses wird über den Zeitbereich 0 bis 9 h spektrophotometrisch bei 234 nm registriert. Die Referenzküvette enthält phosphatgepufferte Kochsalzlösung, 10 μ M Cu(II)SO₄, 20 μ l des verwendeten Vehikels Ethanol, jedoch kein LDL. Die Bewertung der antioxidativen Wirkung erfolgt entsprechend der zeitlichen Verzögerung der Lag-Phase, bezogen auf das Kontrollexperiment (mit Ethanol als Vehikel, ohne Testsubstanz). Alle Angaben zur verzögerten LDL-Oxidation gegenüber dem Kontrollexperiment erfolgen in min.



DISKUSSION

Sowohl natürlich vorkommende Östrogene als auch synthetische Östrogene, wie z. B. Ethinyl-östradiol, können bei Frauen der Entwicklung einer koronaren Atherosklerose entgegenwirken [24]. Auf dieser Grundlage erweist sich die Östrogen-Replace-ment-Therapie in der Menopause als eine geeignete Prävention, kardiovaskuläre Risiken zu reduzieren. Gegenwärtig werden die bei natürlichen Östrogenen vorhandenen antioxidativen bzw. radikalfangenden Wirkungen mit dem therapeutischen Potential der Hormonsubstitution in der Menopause in unmittelbare Verbindung gebracht und unterstützen die auch auf nichthormonellem Wege induzierte kardioprotektive Wirkung durch eine peri- bzw. postmenopausale Östrogen-Substitutionstherapie.

Bereits klassische Östrogene haben in der makrophagenvermittelten Lipoproteinoxidation einen Benefit. Demnach wird geschlossen, daß die Oxidation von LDL und möglicherweise anderer Lipoproteine in der Pathogenese der Atherosklerose ein kritisches Ereignis darstellt, wobei LDL zu einem Produkt oxidiert wird, das durch Scavenger-Rezeptoren oder oxidierte LDL-Rezeptoren, die auf Makrophagen sitzen, aufgenommen wird und der Schadensprozeß anhand der Bildung sogenannter Schaumzellen seinen Ausdruck findet [25, 26].

Da nichtsteroidale Antioxidantien, wie Vitamin E und natürlich vorkommende Östrogene, eine Progression atherosklerotischer Pro-

zesse lediglich moderat reduzieren, was partiell auf moderate antioxidative Wirkfähigkeiten zurückgeführt wird, ist in zunehmendem Maße die Suche nach modifizierten Östrogenen mit verstärkten LDL-oxidationshemmenden Eigenschaften in Diskussion. Beispielsweise die pharmakologische Bewertung und Charakterisierung synthetisierter Ring B- bzw. Ring C-ungesättigter Östrogene hinsichtlich der Hemmung der metallkatalysierten LDL-Cholesterinoxidation und der Aufnahme von oxidativ modifiziertem LDL-Cholesterin durch Makrophagen scheint von hohem Stellenwert für Möglichkeiten zur Beeinflussung atherosklerotischer Prozesse zu sein.

Unsere erhaltenen Befunde lassen eindeutig Schluß zu, daß Scavenger-Östrogene, z. B. $\Delta^{8,9}$ -Dehydro-17 β -Östradiol (J 835) und sein Derivat J 851 wie auch $\Delta^{9(11)}$ -Dehydro-17 β -Östradiol (J 1213), eine erhöhte Fähigkeit haben, die metallkatalysierte LDL-Oxidation bzw. die Aufnahme von oxidativ modifiziertem LDL-Cholesterin durch Makrophagen zu hemmen.

Somit wird von uns postuliert, daß die im Vergleich zu klassischen Östrogenen, wie 17 β -Östradiol, eingesetzten equimolaren Scavenger-Östrogen-Konzentrationen aufgrund wesentlich erhöhter nichtgenomischer Wirkungen zu signifikant gesteigerten kardioprotektiven Effekten führen können. Es wird angenommen, daß mit Blick auf die Hormonsubstitutionstherapie durch die Anwendung Ring B- und Ring C-ungesättigter Östrogene im Vergleich zu bisherigen Hormoner-satztherapien tragfähige Vorteile

zu erwarten sind. So wurde bereits früher beschrieben, daß Ring B- und Ring C-ungesättigte Östrogene gegenüber dem 17 β -Östradiol eine reduzierte Bindungskapazität zum Kernrezeptor haben, bei gleichzeitiger Verstärkung nichthormoneller Wirkungen [27]. Die Induktion antioxidativer und radikalfangender Wirkungen durch die sogenannten Scavenger-Östrogene ist ein Beispielfall für die Existenz nicht-hormoneller Effekte solch modifizierter Östrogene. Ihr Vorteil gegenüber klassischen Östrogenen wie 17 β -Östradiol, besteht somit in einer wesentlich erhöhten pharmakologischen Wirksamkeit. Somit wird von uns postuliert, daß die im Vergleich zu klassischen Östrogenen eingesetzten equimolaren Scavenger-Östrogen-Konzentrationen aufgrund wesentlich erhöhter nichtgenomischer Wirkungen zu signifikant erhöhten kardioprotektiven Effekten führen können.

Dies wird in zunehmendem Maße neben den genomischen Eigenschaften mit der vorteilhaften Verstärkung nichtgenomischer Wirkungen in Zusammenhang gebracht. So unterscheidet der phenolische A-Ring der Östrogene diese Hormone von anderen Steroiden und stellt eine wesentliche Voraussetzung für ihre antioxidativen Eigenschaften dar [28]. In den letzten Jahren konnte überraschenderweise festgestellt werden, daß die Einführung zusätzlicher Doppelbindungen in die Östrogenstruktur (sogenannte Ring B- und/oder Ring C-ungesättigte Östrogene) deren antioxidatives und radikalfangendes Potential erhöht [10, 11]. Über das antioxidative und radikalfangende Potential hinaus werden durch

Scavenger-Östrogene weitere nichtgenomische Wirkungen induziert [29]. Weiters konnte auch nachgewiesen werden, daß die Position der eingefügten Doppelbindung in entscheidendem Maße den Anteil nichtgenomischer Wirkungen bestimmt [30].

Die Daten zur Hemmung der Cu^{2+} -katalysierten LDL-Cholesterinoxidation und der Aufnahme oxidativ modifizierten LDL-Cholesterins durch Makrophagen, untersucht unter *In-vitro*-Bedingungen, sind entsprechend dem gegenwärtigen Kenntnisstand von einem hohen Aussagewert für die Auswahl und Verwendung modifizierter Östrogene für weiterführende tierexperimentelle Untersuchungen. Nach Durchführung vergleichender Untersuchungen mit natürlich vorkommenden Östrogenen und ausgewählten Antioxidantien als Referenzsubstanzen (Trolox, Probucol, Butyrohydroxytoluen) kann geschlußfolgert werden, daß Ring B- und Ring C-ungesättigte Homologe des 17 β -Östradiols die metallkatalysierte LDL-Cholesterinoxidation und die Aufnahme von oxidativ verändertem LDL durch Makrophagen effizienter hemmen als 17 β -Östradiol selbst.

Der günstige Effekt einer hormonellen Substitutionstherapie im Hinblick auf die Atheroskleroseprävention bei Frauen in der Postmenopause gilt als erwiesen. Dies wird in zunehmendem Maße neben den genomischen Eigenschaften mit der vorteilhaften Verstärkung nichtgenomischer Wirkungen in Zusammenhang gebracht. Gezielte chemische Modifikationen innerhalb des Östrogen-

moleküls, wie z. B. die Einführung von Doppelbindungen im Ring B und/oder C, erhöhen deren nichtgenomische (u. a. antioxidative und radikalfangende) Wirkungen entscheidend. Die erhaltenen Befunde zur scavenger-östrogeninduzierten Hemmung der zellfreien, metallkatalysierten LDL-Cholesterinoxidation und der Aufnahme von oxidativ modifiziertem LDL durch Makrophagen demonstrieren zumindest *in vitro* die Überlegenheit $\Delta^{8,9}$ -Dehydro-17 β -Östradiol oder $\Delta^{9(11)}$ -Dehydro-17 β -Östradiol im Vergleich zur elterlichen Substanz 17 β -Östradiol. Es wird postuliert, daß Scavenger-Östrogene hinsichtlich einer Makrophagenschaumbildung und somit der Beeinflussung atherosklerotischer Prozesse eine gegenüber ihren elterlichen Verbindungen erhöhte präventive Wirkungen ausüben. Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Annahme, daß die Anwendung Ring B- und/oder Ring C-ungesättigter Östrogene, auch bekannt als Scavenger-Östrogene, den bisherigen therapeutischen Rahmen einer Hormonsubstitution erweitern.

Literatur:

- Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 137 (Suppl): S33–S38.
- Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963–6.
- Aviram M. Interaction of oxidized low density lipoprotein with macrophages in atherosclerosis, and the antiatherogenicity of antioxidants. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34: 599–608.
- Washburn SA, Honore EK, Cline JM, Helman M, Wagner JD, Adams MR, Adelman SJ, Clarkson TB. Effects of 17 α -dihydroequilenin sulfate on atherosclerotic male and female rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 341–51.
- Sulistiyan A, Adelman SJ, Chandrasekaran A, Jayo J, St Clair RW. Effect of 17 α -dihydroequilenin sulfate, a conjugated equine

estrogen, and ethinyl estradiol on atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 837–64.

- Jessup W, Rankin SM, De Whalley CV, Hoult JRS, Scott J, Leake DS. α -Tocopherol consumption during low-density lipoprotein oxidation and its synergistic inhibition by vitamin E and vitamin C. *Arch Biochem Biophys* 1990; 279: 402–5.
- Van Acker SABE, Koymans LMH, Bast A. Molecular pharmacology of vitamin E: structural aspects of antioxidant activity. *Free Radic Biol Med* 1996; 20: 331–42.
- Behl C, Skutella T, Lezoualc'h F, Post A, Widmann M, Newton CJ, Holsboer F. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens: structure-activity relationship. *Mol Pharm* 1997; 51: 535–41.
- Oettel M, Dören M, Hübler D, Römer W, Schröder J, Schumann I, Schwarz S, Stelzner A. Free radicals and sexual hormones. *J Menopause* 1995; 3: 21–8.
- Römer W, Oettel M, Droscher P, Schwarz S. Novel „scavestrogens“ and their radical scavenging effects, iron-chelating and total antioxidative activities: $\Delta^{8,9}$ -dehydro derivatives of 17 α -estradiol and 17 β -estradiol. *Steroids* 1997; 62: 304–10.
- Römer W, Oettel M, Menzenbach B, Droscher P, Schwarz S. Novel estrogens and their radical scavenging effects, iron-chelating, and total antioxidative activities: 17 α -substituted analogs of $\Delta^{9(11)}$ -dehydro-17 β -estradiol. *Steroids* 1997; 62: 688–94.
- Moosmann B, Uhr M, Behl C. Neuroprotective potential of aromatic alcohols against oxidative cell death. *FEBS Letters* 1997; 413: 467–72.
- Adams MR, Washburn SA, Wagner JD, Williams JK, Clarkson TB. Arterial changes. Estrogen deficiency and effects of hormone replacement. In: Lobo RA (ed). *Treatment of the postmenopausal woman. Basic and Clinical Aspects*. Raven Press, New York, 1994; 243–50.
- Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF. Antioxidant protection of LDL by physiological concentrations of 17 β -estradiol. Requirement for estradiol modification. *Circulation* 1997; 95: 1378–85.
- Subbiah MTR, Tang M, Abplanalp W. Significant association of estrogens with human plasma lipoproteins [abstract]. *J Soc Gynecol Invest* 1996; 3 (Suppl): 136A.
- McManus J, McEneny J, Thompson W, Young IS. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 135: 73–81.
- Sack MN, Rader DJ, Cannon III RO. Östrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in postmenopausal women. *Lancet* 1994; 343: 269–70.
- St Clair RW. Effects of estrogens on macrophage foam cells: a potential target for the protective effects of estrogens on atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 281–6.

19. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherosclerosis. *Circulation* 1997; 95: 1062–71.
20. Buege A, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. *Methods. Enzymol* 1978; 52: 302–10.
21. Braughler JM, Hall ED, Jacobsen EJ, McCall JM, Means ED. The 21-Aminosteroids: Potent inhibitors of lipid peroxidation for the treatment of central nervous system trauma and ischemia. *Drug Future* 1989; 14: 141–52.
22. Esterbauer H, Striegl G, Puhl H, Rotheneder M. Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Rad Res Commun* 1989; 6: 67–75.
23. Fisher M, Levine PH, Doyle EM, Arpano MM, Hoogasian JJ. A 21-aminosteroid inhibits oxidation of human low density lipoprotein by human monocytes and copper. *Atherosclerosis* 1991; 90: 197–202.
24. Guetta V, Lush RM, Figg WD, Waclawiw MA, Cannon RO. Effect of antiestrogen tamoxifen on low density lipoprotein concentration and oxidation in postmenopausal women. *J Am Cell Cardiol* 1995; 76: 1072–3.
25. Subbiah MT. Mechanisms of cardioprotection by estrogens. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 23–9.
26. Hirano K, Yamashita S, Nakagawa Y, Ohya T, Matsuura F, Tsukamoto K, Okamoto Y, Matsuyama A, Matsumoto K, Miyagawa J, Matsuzawa Y. Expression of human scavenger receptor class B type I in cultured-human



Prof. Dr. Wolfgang Römer

1946 in Erfurt geboren, Chemiestudium von 1965 bis 1972 an der Universität Jena. 1973 Promotion. 1972 – 1991 tätig im Zentralinstitut für Mikrobiologie und Experimentelle Therapie in Jena, zugehörig zur Akademie der Wissenschaften zu Berlin. 1981 Erlangung des Titels Dr. sc. (Promotion B) und der Berufsbezeichnung Fachchemiker der Medizin. Ab 1989 Professor für bioanalytische Chemie an der ehem. Akademie der Wissenschaften zu Berlin. Seit 1992 in der Jenapharm GmbH & Co. KG in Jena tätig.

Korrespondenzadresse:

*Prof. Dr. W. Römer
Jenapharm GmbH & Co. KG, Forschung & Entwicklung
D-07745 Jena, Otto-Schott-Straße 15*

- monocyte-derived macrophages and atherosclerotic lesions. *Circ Res* 1999; 85: 108–16.
27. Römer W, Kaufmann G, Oettel M. Scavestrogens and their radical scavenging effects, iron-chelating and total antioxidative activities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105 (Suppl 1): 69.
 28. Miller CP, Jirkovsky I, Hayhurst DA, Adelman SJ. *In vitro* antioxidant effects with a hindered 3-OH function on the copper-

- induced oxidation of low density lipoprotein. *Steroids* 1996; 61: 305–8.
29. Revelli A, Tesarik J, Massobrio M. Non-genomic effects of neurosteroids. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 61–7.
 30. Römer W, Oettel M, Schwarz S. Scavestrogen sulfamates: correlation between steryl-sulfatase inhibiting and antioxidant effects. *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76: 99–109.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung