



# Das Endothelinsystem

Liebe Kolleginnen,  
liebe Kollegen!

Viele Arzneistoffe, mit denen Sie Tag für Tag zu tun haben, greifen in das kardiovaskuläre System ein. Darüber hinaus werden auch immer wieder neue Arzneistoffe mit einem solchen Angriffspunkt zugelassen. Dabei sind die nicht nachlassenden Entwicklungsbestrebungen der Wissenschaftler und der pharmazeutischen Industrie von der Häufigkeit dieser Erkrankungen getragen, die durch pathophysiologische Veränderungen im Blutgefäßsystem hervorgerufen werden. Hierzu zählen Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und periphere arterielle Verschlusskrankheit. Immerhin stirbt nahezu jeder 2. Mensch in den Industriestaaten an den Folgen kardiovaskulärer Erkrankungen. Arzneistoffe zur Behandlung dieser Erkrankungen beeinflussen Mediatorsysteme, deren Funktion unter diesen Bedingungen deutlich verändert ist. Es hat sich in der Vergangenheit gezeigt, dass die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen in den meisten Fällen multifaktoriell ist, d.h. dass viele der für das kardiovaskuläre System wichtigen Mediatorsysteme daran beteiligt sind. Aus pharmakologischer Sicht besitzen vier dieser Systeme eine herausragende Bedeutung: das Renin-Angiotensin-System, das Prostaglandin-System, das autonome Nervensystem und das NO/cGMP-System (siehe Tab. 1). Vor 15 Jahren wurde von Yanagisawa et al. (Nature 1988; 332: 411) erstmals ein Peptid beschrieben, von dem wir heute wissen, dass es Bestandteil eines ebenfalls für Herz und Blutgefäße wichtigen Mediatorsystems ist. Es handelt sich dabei um das Endothelinsystem. Nun wurde Mitte letzten Jahres mit Bosentan (Tracleer®) ein neuer Arzneistoff eingeführt, mit welchem es erstmals möglich ist, in das Endothelinsystem therapeutisch einzugreifen. Grund genug also, einen Blick auf die Funktion und Bedeutung dieses Mediatorsystems zu werfen.

## Die Endotheline

Yanagisawa et al. haben das von ihnen entdeckte Protein Endothelin genannt. Es handelt sich dabei um ein 21 Aminosäuren langes Polypeptid, welches hauptsächlich in vaskulären Endothelzellen gebildet wird. Es kommt darüber hinaus auch im Gehirn, der Lunge, den Nieren und einigen zirkulierenden Zellen vor. Bislang sind 3 genetisch verschieden codierte Subtypen, ET-1,

ET-2 und ET-3, bekannt. Diese werden aus größeren Peptiden (Präproendotheline) gebildet. Dabei entstehen durch die Einwirkung einer neutralen Endopeptidase zunächst biologisch inaktive Vorstufen („big endothelins“), die dann durch spezifische Endothelin-Converting-Enzyme (ECEs) zu den wirksamen Endprodukten umgewandelt werden. Bislang sind ECE-1 und ECE-2 sowie einige Subtypen bekannt. Obwohl die Endotheline im Plasma zirkulieren, werden sie eher als lokal wirksame Hormone angesehen, weil etwa drei Viertel der in den Endothelzellen gebildeten Polypeptide in Richtung Gefäßwand (abluminal) sezerniert werden. Neben der kontinuierlichen Freisetzung von ET-1, die an der Regulation von Vasotonus und Blutdruck beteiligt ist, können Endothelzellen ET-1 auch in Granula speichern und nach Stimulation, z.B. durch Erhöhung der intrazellulären Calciumkonzentration und physiologische Stimuli (z.B. Scherkräfte), zusätzlich ET-1 freisetzen.

## Endothelin-Rezeptoren

Endotheline wirken über die Bindung an spezifischen Rezeptoren, von welchen bislang zwei Subtypen



VASKULÄR BEDEUTSAME MEDIATOR- UND SIGNALSYSTEME			
Mediatorsystem	Mediator	Wirkprinzipien	Arzneistoffbeispiele
Sympathikus	Adrenalin, Noradrenalin	Blockade adrenerger Rezeptoren (z.B. $\beta$ -Blocker)	Propranolol (Dociton®) Metoprolol (Beloc®)
Prostaglandin-System	Prostazyklin, Thromboxan	Hemmung der Thromboxanbildung	Acetylsalicylsäure (Aspirin®)
Renin-Angiotensin-System	Angiotensin II	Hemmung des Angiotensin-Converting Enzyms, Blockade von AT <sub>1</sub> -Rezeptoren	Captopril (Lopirin®) Enalapril (Pres®) Losartan (Lorzaar®)
NO/cGMP-System	Stickstoffmonoxid (NO)	Stimulation der glattmuskulären Bildung von cGMP durch die lösliche Guanylylzyklase	ISDN (Isoket®) PETN (Pentalong®) Nitroprussid (Nipruss®)
Endothelinsystem	Endotheline (ET)	Blockade von ET-Rezeptoren	Bosentan (Tracleer®)

Tabelle 1: Wichtige Mediator- bzw. Signalsysteme, die für die Blutgefäßfunktion bedeutsam sind und sich pharmakologisch beeinflussen lassen (siehe auch G. Kojda, Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-MED Verlag AG, 2. Auflage 2002, www.kojda.de).

bekannt sind. Es handelt sich dabei um ET<sub>A</sub> und ET<sub>B</sub>-Rezeptoren. ET<sub>A</sub>-Rezeptoren finden sich hauptsächlich auf glatten Muskelzellen und Kardiomyozyten und vermitteln in beiden Zelltypen kontraktile Effekte. Dagegen werden ET<sub>B</sub>-Rezeptoren hauptsächlich von Endothelzellen exprimiert und stimulieren die NO-Bildung, kommen jedoch auch auf glatten Muskelzellen vor, wo sie eine Konstriktion auslösen. Beide Typen sind G-Protein-





gekoppelte Rezeptoren, die ihre Wirkung über die Aktivierung der Phospholipase C mit anschließender Bildung der „second messenger“ Inositoltriphosphat (IP-3) und Diacylglycerol (DAG) vermitteln.

### Was bewirken die Endotheline?

Alle drei Endotheline sind starke Vasokonstriktoren. Die stärkste pressorische Wirkung geht von ET-1 aus und wird über glattmuskuläre ET<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt. Darüber hinaus weisen Endotheline, insbesondere ET-1, noch weitere Effekte auf, die zu der **blutdrucksteigernden Wirkung** beitragen (Abb. 1). Hierzu zählen im wesentlichen die Freisetzung von Aldosteron, die Beeinträchtigung der glomerulären Filtration und die Potenzierung der Wirkungen von Noradrenalin, welches seinerseits die Bildung von Endothelinen fördert. Wird die Wirkung von endogenen Endothelinen durch den unselektiven Endothelinrezeptor-Antagonisten Tak-044 blockiert, kommt es beim gesunden Menschen zu einer Senkung von peripherem Widerstand und mittlerem arteriellen Druck. In gleicher Weise reduziert Bosentan (siehe unten) den Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Es wird davon ausgegangen, dass diese Wirkung im Wesentlichen auf einer Blockade der ET<sub>A</sub>-Rezeptoren beruht. Insgesamt lässt sich also festhalten, dass die **Aufrechterhaltung des Blutdrucks** eine physiologisch wichtige Funktion der Endotheline darstellt. Dagegen kann eine Beteiligung der Endotheline an der Pathophysiologie der essentiellen Hypertonie zwar nicht ausgeschlossen werden, ist aber eher unwahrscheinlich. Endotheline weisen eine **mitogene Wirkung** auf, die über Diacylglycerol vermittelt wird. Ob und inwieweit die Endotheline an der Regulation der Proliferation von Körperzellen, wie glatte Muskelzellen oder Kardiomyozyten beteiligt sind, wird derzeit untersucht. Es gibt einige Hinweise darauf, dass diese mitogene Wirkung an der Restenose nach PTCA beteiligt ist. Darüber hinaus wurden trophische Wirkungen von ET-1 im Tiermodell nachgewiesen, die für eine Rolle beim Wachstum von Herzmuskelzellen sprechen. Schließlich kommt dem Endothelinsystem eine große Bedeutung bei der **Embryonalentwicklung** zu. Transgene Mäuse, die kein ET-1, kein ET-3, keine ET<sub>A</sub>-Rezeptoren oder keine ET<sub>B</sub>-Rezeptoren mehr bilden können, zeigen schwere Missbildungen.

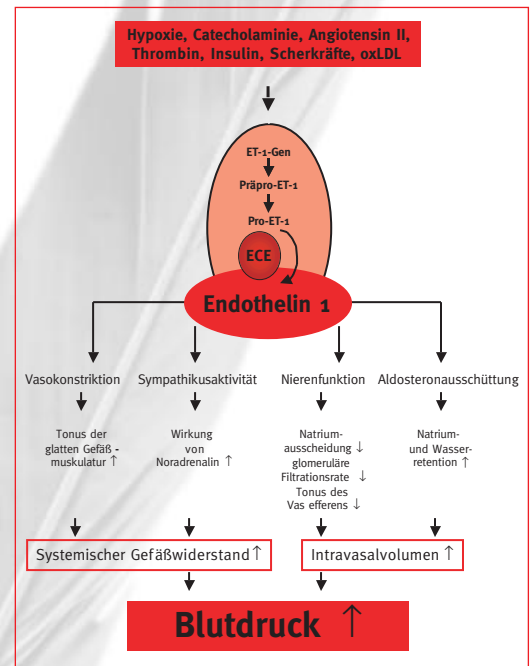
### An welchen Erkrankungen sind Endotheline beteiligt?

Es existiert eine Reihe von Untersuchungen, die eine Beteiligung des Endothelinsystems an der Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen wahrscheinlich machen. Hierzu zählen Zustand nach Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Störungen der Nierenfunktion einschließlich postischämischem Nierenversagen und Cyclosporin-Nephrotoxizität sowie Vasospasmen nach Subarachnoidalblutung. Darüber hinaus gibt es Hinweise für eine pathophysiologische Rolle von Endothelinen bei Asthma, pulmonaler Hypertonie, offenem Ductus arteriosus (Botalli) und verschiedenen Vasospasmen.

### Pharmakologische Möglichkeiten

Angesichts der Rolle, die Endotheline für die Pathophysiologie verschiedener Erkrankungen spielen, erscheint ein pharmakologischer Eingriff in das Endothelinsystem, z.B. durch ET-Rezeptorantagonisten oder ECE-Inhibitoren,

als lohnenswerte therapeutische Alternative. Während ET-Rezeptor-Antagonisten bereits für die Therapie zur Verfügung stehen (siehe unten), sind unselektive und selektive ECE-Inhibitoren (z.B. CGS35066) noch im Stadium der pharmakologischen Prüfung. Einige der Substanzen (SLV 306) hemmen nicht nur die ECE, sondern mit vergleichbarer Wirkstärke auch die neutrale Endopeptidase, welche das atriale natriuretische Peptid (ANP) spaltet, sowie zusätzlich (SCH54470) das Angiotensin-Converting-Enzym. Es muss allerdings hinzugefügt werden, dass selbst bei genetischer Disruption von ECE-1 und ECE-2 noch bis zu 60% der normalen ET-1-Menge gebildet werden kann.



### Der Endothelin-Rezeptorblocker Bosentan

Bosentan ist die erste in Deutschland zugelassene Wirksubstanz, die das Endothelinsystem direkt beeinflusst. Der Arzneistoff ist ein **kompetitiver unselektiver Antagonist an ET-Rezeptoren**. Dadurch werden die oben beschriebenen vasokonstriktorisches, mitogenen und trophischen Wirkungen von Endothelin vermindert. Bosentan ist zugelassen zur Behandlung der **pulmonalen arteriellen Hypertonie**. Diese seltene Form der Hypertonie ist durch einen erhöhten Gefäßwiderstand in der Lunge und eine starke Einschränkung der Belastungstoleranz gekennzeichnet. Die mittlere Überlebenszeit beträgt nur wenige Jahre. Bosentan bessert die Belastungstoleranz in etwa gleicher Weise wie inhalatives Prostazyklin. Bislang ist nicht bekannt, ob Bosentan die Lebenserwartung verlängern kann. Neben **hepatotoxischen Effekten** interagiert Bosentan mit vielen anderen Arzneistoffen, weil es über CYP3A4 und CYP2C9 verstoffwechselt wird. Daher verzögern Inhibitoren wie **Cyclosporin** oder Ketoconazol die Bosentan-Elimination. Gleichzeitig führt Bosentan aber auch zu einer Induktion dieser Enzyme. Demnach muss auch mit einer beschleunigten Elimination von u.a. Steroiden, Statinen oder oralen Antikoagulantien gerechnet werden (eine ausführlichere Beschreibung zu Bosentan finden Sie unter [www.kojda.de](http://www.kojda.de)).

### Fazit

Das Endothelinsystem zählt zu den wichtigen Mediatorsystemen innerhalb des kardiovaskulären Systems. Es ist nicht nur an der Embryonalentwicklung und der Regulation des Blutdrucks, sondern auch an der Pathophysiologie kardiovaskulärer Erkrankungen beteiligt. Mit Bosentan steht nun erstmals ein Antagonist an Endothelinrezeptoren zur Verfügung, der für die Behandlung der pulmonalen Hypertonie zugelassen ist.

Herzlichst  
Ihr

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Wirkungen von Endothelin-1 auf den Blutdruck.

EIN BERICHT  
AUS DER  
PHARMAZEUTISCHEN  
WISSENSCHAFT

