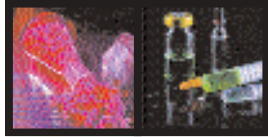


Hauptartikel 9/2003



# Bexaroten, Retinoide und nukleäre Hormon-Rezeptoren

## Neue Schritte auf dem Weg zum molekularen Verständnis der Hormonwirkung

› • • | *Seit ihrer Isolation beginnend vor ca. einem Jahrhundert sind Hormone wegen ihrer physiologischen Bedeutung und ihren Effekten auf verschiedenste Krankheitsbilder untersucht worden. Das klassische Modell für Hormonwirkung beschreibt am Beispiel der Steroidhormone die Vernetzung von Physiologie und Transkriptionskontrolle.*



Bindung eines Hormons an sein Rezeptorprotein führt zu einer allosterischen Änderung, die dem Komplex die Bindung an Chromatinstrukturen erlaubt, und so die Transkription eines spezifischen Gens moduliert. Lipophile Hormone, wie Steroide, Vitamin A, Schilddrüsenhormon und Vitamin D, üben so breiten Einfluss auf die Genexpression aus und steuern Zelldifferenzierung, Organphysiologie und die Entwicklung eines Organismus. In den vergangenen Jahren ist großer Fortschritt gemacht worden im Detailverständnis dieser Schritte, bis hin zu ersten „maßgeschneiderten“ Wirkstoffen.

### *Die nukleare Hormonrezeptor (NHR)-Superfamilie*

Nach Aufnahme in die Zelle bindet ein Hormon an Rezeptoren, die vom Zytoplasma in den Nukleus translozieren. Dieser Ablauf wurde nach den Glucocorticoiden auch für Estrogen und Schilddrüsenhormon und später für Vitamin A identifiziert und in das NHR-Konzept weiterentwickelt. Dieses Prinzip ist in allen mehrzelligen Organismen zu finden; im menschlichen Genom sind bisher ca. 50 verschiedene Rezeptoren identifiziert worden, eine Vielzahl ohne bekannte(n) Ligand(en). Letztere Rezeptoren werden deshalb „Waisen-Rezeptoren“ (Orphanreceptors) genannt. Per Definition sollten diese Rezeptoren bei Bekanntwerden spezifischer (physiologischer) Liganden Hormongruppen zugeordnet, „adoptiert“ werden, aber im Alltagsjargon wird weiterhin häufig von Orphanrezeptor-Liganden gesprochen.

Strukturell sind NHR charakterisiert durch eine zentrale **DNA-Bindungsdomäne (DBD)**, die an eine spezifische DNA-Sequenz bindet, das sog. **Hormon-Response-Element**. Die Bindungsdomäne wird beidseitig begrenzt durch Zinkfinger, die die NHR von anderen DNA-bindenden Proteinen unterscheidet. Das Carbo-

xy-terminale Ende des NHR enthält die **Ligand-bindende Domäne (LBD)**, die spezifisch und selektiv Hormone erkennt. Der Amino-Terminus enthält eine Liganden-unabhängige, der Carboxy-Terminus eine Liganden-abhängige Transkriptions-Aktivierungsfunktion (AF-1 und AF-2). Bindung des Liganden schaltet das Gen gewissermaßen „Ein“ oder „Aus“. Die NHR-Superfamilie wird geordnet in **Steroid- und Nichtsteroid-Familien**, ein Rezeptor bildet eine **Subfamilie** (z.B. der Retinoid-Acid-Rezeptor), dessen Subtypen durch alternatives Gensplicing oder Verwendung von Promotern definiert sind. Die NHR werden weiter in **Klassen** eingeteilt, basierend einerseits auf Charakteristika der gebundenen DNA-Sequenz (Nukleotid-

### *Apotheker Dr. med. Martin Behne*



Geboren 1959 in Rheine, Westfalen. Nach Schule und Militärdienst Beginn des Pharmaziestudiums an der Westfälischen Wilhelms Universität in Münster; Approbation als Apotheker 1986. Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf; Promotion zum Dr. med. bei Prof. Eike Noack am Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf 1996. Aip bei Prof Noack in Düsseldorf und Prof. Breitbart, Dermatologisches Zentrum Buxtehude; Approbation zum Arzt 1997. Danach Postdoctoral Research Fellow bei Prof. Elias, UCSF. Derzeit Assistant Professor, Department of Dermatology, University of California San Francisco.

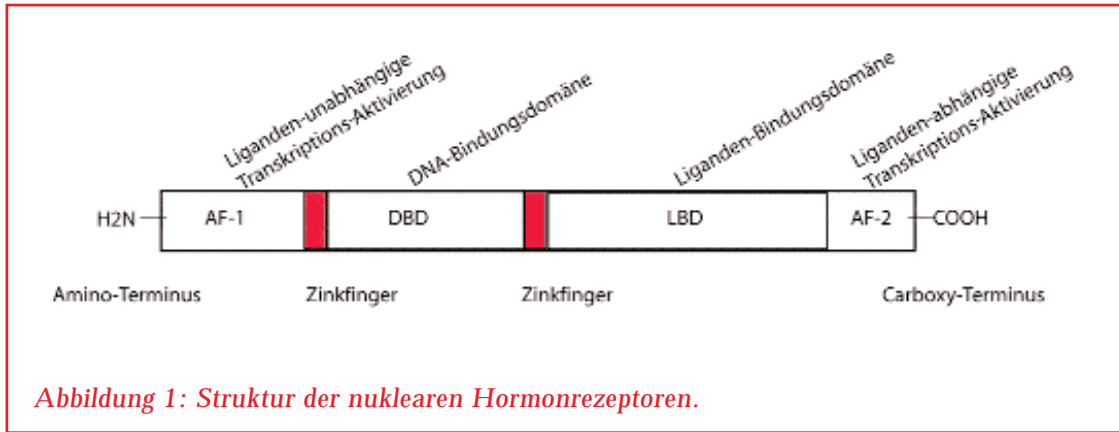
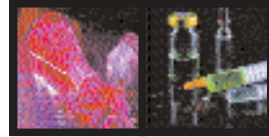


Abbildung 1: Struktur der nuklearen Hormonrezeptoren.

Hexamere unterschiedlicher Wiederholungsmuster) und andererseits auf der Organisation des Rezeptors in Dimere. In Klasse I finden sich die Steroidhormonrezeptoren (binden als Homodimere), Klasse II beinhaltet die übrigen bekannten NHR, also die Nicht-Steroidhormonrezeptoren (binden als Heterodimere), und in die Klassen III und IV werden die Orphan-Rezeptoren eingeordnet (Homodimer bzw. Monomer-Bindung).

**Retinoidrezeptoren**

Sie stellen also nur einen sehr kleinen Ausschnitt aus dem NHR-Spektrum dar. Derzeit sind zwei Typen von Retinoidrezeptoren bekannt, RAR (Retinoid Acid Rezeptor) und RXR (Retinoid X Rezeptor), von denen jeweils drei Subtypen ( $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ ) mit Isoformen existieren. **RXR** bildet **Heterodimere** mit einer Vielzahl von

Rezeptoren (wird deshalb als „promisk“ bezeichnet), neben RAR u.a. mit dem Peroxisome Proliferator-Activated Rezeptor (PPAR, mit Einfluss u.a. auf den Eicosanoidstoffwechsel), Liver-X-Rezeptor (LXR, Stoffwechsel von Oxysterolen), dem Farnesoid- oder Gallensäure-Rezeptor (FXR), dem Vitamin D-Rezeptor (VDR), dem Schilddrüsen- oder Thyroid-Rezeptor (TR) und mit einer Reihe von Xenobiotika-Rezeptoren. Weiter kompliziert wird das Bild durch die unterschiedliche Affinität zu **physiologischen Liganden**; RAR werden aktiviert durch all-trans und 9-cis Retinsäure, während RXR nur durch 9-cis Retinsäure aktiviert werden. Durch **RAR** werden zwei zytosolische Bindungsproteine hochreguliert, Cellular Retinoic Acid Binding Protein (**CRABP**) I und II, die die Verfügbarkeit von Vitamin-A-Derivaten im Nukleus bestimmen, und deaktivierende Cytochrom P450 Isoenzyme beein-

flussen. Abhängig von ihrer gewebespezifischen Expression entsteht eine Vielzahl von Heterodimeren (z.B. RAR-RXR), die an verschiedene Response-Elemente in den Zielgenen binden (hier z.B. für Retinoic Acid, RARE), während RXR an RXRE binden. Die Aktivität der Dimere wird bestimmt von den beteiligten RAR, und weiterhin werden in zunehmendem Maße **nukleare Koregulatoren** (Ko-Aktivatoren und -Repressoren) identifiziert, die als Multienzymkomplexe an die LBD des Zielgens binden. Diese Sequenz insgesamt kann sowohl durch Positiv- als auch Negativ-Feedback reguliert werden. Die Spezifität der Interaktion mit Ligand und/oder Rezeptor sowie der Einfluss auf Transkriptionsfaktoren und Signal-Transduktionswege und damit der Wirkungsmechanismus sind aber letztlich noch weitgehend unklar.

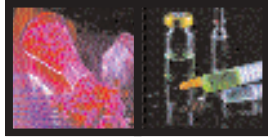
**Liposensoren**

Steroidhormonwirkung wird generell durch negatives Feedback reguliert; Retinoid-Rezeptoren dagegen sind Liposensoren, die durch Feedforward eine metabolische Kaskade auslösen. Retinoide sind in der Haut notwendig für Erhaltung und Kontrolle der epithelialen Differenzierung, Erkenntnisse über die Wirkung stammen allerdings größtenteils von pharmakologischen Studien über Vitamin A (Retinol). **Synthetische Retinoide** werden eingeteilt in nicht-aromatisch (z.B. Tretinoin, Isotretinoin), monoaromatisch (z.B. Acitretin), und polyaromatisch (sog. Aretinoide). Substitution des nicht-aromatischen Rings in Vitamin A oder Veränderung der Carbonyl-Endgruppe führt zu verstärk-



Endokrine (Hormon-) Rezeptoren	Adoptierte Orphan-Rezeptoren	(humane) Orphan-Rezeptoren
		SF-1
GR - Glucocorticoid		LRH-1
MR - Mineralocorticoid		DAX-1
ER - Estrogen	RXR - Retinoid X	SHP
PR - Progesteron	PPAR - Peroxisome	TLX
AR - Androgen	Proliferator activated	PNR
RAR - Retinoic Acid	LXR - Liver X	NGFI-B
TR - Schilddrüsenhormon	FXR - Farnesoid	ROR
VDR - Vitamin D	PXR - Pregnan X	ERR
	CAR - Constitutive	RVR
	Androstane	GCNF
		TR 2,4
EcR - Ecdyson		HNF-4
		COUP-TF
Lipophile Hormone, binden mit hoher Affinität	Nahrungslipide, binden mit niedriger Affinität	Keine bekannten Liganden

Tabelle 1: Die nuklearen Hormonrezeptoren, ihre exprimierten Hormone und natürlichen Liganden. Aufgelistet sind die bekannten humanen NHR, sowie EcR, der einzige Nicht-Vertebraten-Rezeptor mit bekanntem Ligand.



FORTSETZUNG VON SEITE 9

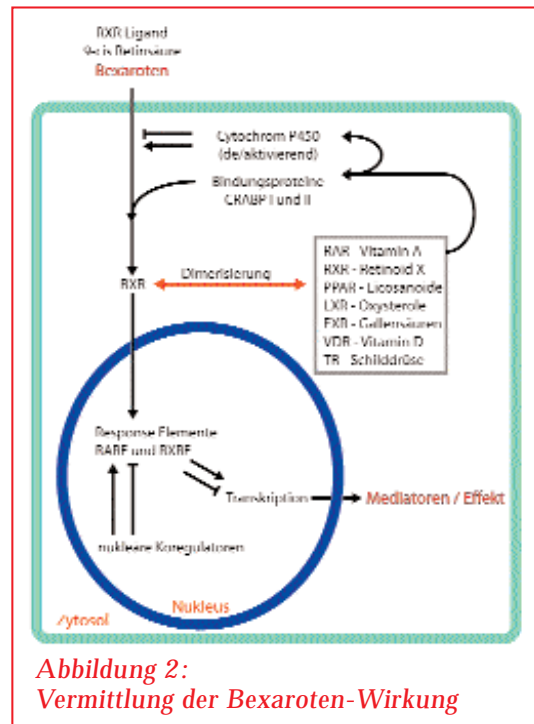


Abbildung 2: Vermittlung der Bexarotene-Wirkung

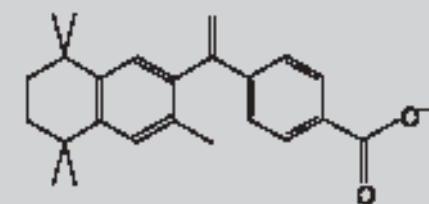


ter biologischer Wirksamkeit bei verringerter Toxizität. Während ältere Retinoide zu allen RA-Rezeptoren gleiche Affinität haben, sind in der dritten Generation Liganden mit unterschiedlicher Selektivität zu finden. So binden die aromatischen Retinoide Tazaroten und Adapalen bevorzugt an RAR  $\beta$  und  $\gamma$ .

**Bexarotene (Targretin®)**, ebenfalls ein Arotinoid, ist das erste Retinoid, das selektiv an RXR bindet (deshalb gelegentlich als **Retinoid** bezeichnet), wenn auch ohne Differenzierung der Subtypen  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$ . Es ist zur Behandlung von Mykosis Fungoides (MF) zugelassen, eignet sich zur systemischen Behandlung aller MF-Stadien, topisch ist es angezeigt zur Behandlung der initialen Stadien (IA und IB; isolierte Hauteffloreszenzen, kein Mitbefall der Lymphknoten). **Mykosis Fungoides (MF)** ist ein primär kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL) mit überwiegend gutartigen Verläufen. Es bleibt im Anfangsstadium und häufig über viele Jahre auf die Haut beschränkt, kann aber in späteren Stadien über die Lymphknoten auch innere Organe befallen. Unter der Retinoid-Behandlung verändert sich die **Lymphozyten-Differenzierung**, und die Progression der Erkrankung wird aufgehalten.

Die Nebenwirkungen von Bexarotene unterscheiden sich deutlich vom Vitamin-A-typischen Spektrum. Von der Einbindung des Wirkstoffes in das komplexe NHR-System lassen sich wesentliche **Nebenwirkungen** ableiten. Stoffwechselstörungen stehen im Vordergrund, vor allem des **Lipidstoffwechsels**, Einflüsse auf das **blutbildende System** und einige Hormone. So findet sich häufig eine Dyslipidämie (vermehrte Triglyceride und LDL, Hypercholesterinämie, vermindert HDL; Pankreatitis), ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei langfristiger Behandlung wird diskutiert. Interaktion mit anderen Genen und Regulationsmechanismen des Lipidhaushalts steht zu vermuten.

Weitere hormonelle Interaktionen sind Hyperglykämie, Schilddrüsenfunktionsstörungen und Leukopenie. Interaktionen mit anderen Pharmaka sind besonders für **Cytochrom P450 (CYP3A4)**-Substrate beschrieben, die Plasmakonzentration von hormonellen Kontrazeptiva kann reduziert sein und der Empfängnischutz verloren gehen. Außerdem führt Gemfibrozil (FXR), vorwiegend biliäre Exkretion von Bexarotene zu erhöhten Bexarotene-Blutspiegeln und ist deshalb zur Behandlung der möglicherweise auftretenden Hyperlipidämie unter Bexarotene nicht geeignet. Insgesamt stellt Bexarotene ein viel versprechendes **neues Therapieprinzip** dar, zukünftige Indikationen sind u.a. kleinzelliges Bronchialkarzinom und Psoriasis. Der Stellenwert von Bexarotene muss sich in der Zukunft allerdings noch erweisen. Zu bedenken ist vor allem, dass sich das Wissen um nukleare Hormonrezeptoren und Retinoide rasch weiterentwickelt und der molekulare Wirkungsmechanismus von Bexarotene noch weitgehend unbekannt ist. Vor diesem Hintergrund ist die Selektivität für RXR nur ein kleiner Schritt in eine noch weitgehend zu entwickelnde Substanzklasse.



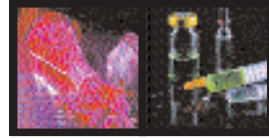
„selektiver“ RXR Ligand, Wirkungsmechanismus weitgehend unklar;

indiziert bei Mykosis Fungoides (MF), führt zu erhöhter T-Zell-Differenzierung;

Nebenwirkungen lassen sich aus molekularer Einbindung ableiten:  
Lipidstoffwechsel, Hämatopoese, Schilddrüsenfunktion;  
Kontraindikationen: Schwangerschaft, vorübergehende Pankreatitis;  
cave: CYP3A4 Substrate

**Tabelle 2: Bexarotene-Steckbrief**

- Chawla, A., Repa, J. J., Evans, R. M., and Mangelsdorf, D. J. (2001) Science 294(5548), 1866-70.
- Hansen, L. A., Sigman, C. C., Andreola, F., Ross, S. A., Kelloff, G. J., and De Luca, L. M. (2000) Carcinogenesis 21(7), 1271-9.
- Kastner, P., Mark, M., and Chambon, P. (1995) Cell 83(6), 859-69.
- Liu, H. L., and Kim, Y. H. (2002) Arch Dermatol 138(3), 398-9.
- Mangelsdorf, D. J., and Evans, R. M. (1995) Cell 83(6), 841-50.
- Mangelsdorf, D. J., Thummel, C., Beato, M., Herrlich, P., Schutz, G., Umesono, K., Blumberg, B., Kastner, P., Mark, M., Chambon, P., and et al. (1995) Cell 83(6), 835-9.
- Olefsky, J. (2001) J Biol Chem. 276(40), 36863-4
- Orfanos, C. E., Zouboulis, C. C., Almond-Roesler, B., and Geilen, C. C. (1997) Drugs 53(3), 358-88.
- Wei, L. (2003) Annu Rev Pharmacol Toxicol. 43, 47-72
- Zouboulis, C. (2001) Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 14(5), 303-15
- Staels, B. (2001) J Am Acad Dermatol 45(5), S158-67.



# Fortbildungs-Fragebogen

Hier finden Sie 8 Fortbildungsfragen zum Hauptartikel. Bei Beantwortung und Faxantwort erhalten Sie einen Fortbildungspunkt auf dem Postweg. Bitte senden Sie das Antwortfax bis spätestens 31.12. dieses Jahres. Es ist pro Aufgabe nur eine Antwort richtig. Die Lösungen werden Ihnen zusammen mit dem Fortbildungspunkt mitgeteilt. Alle Einsender nehmen an der Lehrbuchverlosung teil (Rechtsweg ausgeschlossen). **Bitte tragen Sie unbedingt Ihre Postanschrift in das Faxformblatt ein!** Die Faxnummer lautet: 02 11 / 81-1 47 81. Viel Erfolg!

## 1. Nukleare Hormon - Rezeptoren binden u. a. :

- a)  Lipophile Hormone
- b)  Second messenger
- c)  GABA

## 2. Adoptierte Waisenrezeptoren zeichnen sich aus durch:

- a)  Bekannte Inhibitoren
- b)  Bekannte Aktivatoren
- c)  Bekannte physiologische Liganden

## 3. Ein wesentliches Strukturmerkmal der NHR ist:

- a)  ABS
- b)  LBD
- c)  GMBH

## 4. Der Ligand bindet an die LBD, was geschieht?

- a)  Gen An/Aus
- b)  Translokation in/aus den/m Nukleus
- c)  Oxidativer Abbau

## 5. Das Hormon Response Element ist:

- a)  Ein downstream Effektor, ähnlich den Zytokinen
- b)  Ein Faktor, der nach Hormonbindung von der Zelle sekretiert wird
- c)  Eine DNA-Domäne

## 6. Was ist kein Retinoid-Rezeptor?

- a)  RAR
- b)  NSA
- c)  RXR

## 7. Was ist ein promiskuer NHR?

- a)  Tritt auf bei STDs
- b)  Tritt auf in verschiedenen Gattungen
- c)  Bildet Heterodimere mit anderen NHR

## 8. RARE ist:

- a)  Ihr Steak
- b)  Eine bindende Struktur der DNA, ein Response Element für Retinoic Acid
- c)  Ein Retinoic Acid inhibierendes (relieving) Enzym



02 11 / 81-1 47 81



## Fax-Formblatt

Ihre Anliegen, Kommentare, Anregungen und Fragen sind uns wichtig. Um die Kommunikation zu erleichtern, können Sie das mit dem Apothekenstempel versehene Formblatt an den entsprechenden Gesprächspartner des Herausgeberbeirates faxen. Für jede der vier pharmazeutischen Disziplinen steht Ihnen ein Kollege zur Verfügung. Wir werden unser Bestes tun, Ihnen schnellstmöglich zu antworten.

**Ihr Anliegen:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Apothekenstempel**

**Chemie**  
 PD Dr. K.-J. Schleifer  
 Fax: 0211-81-13847  
 Tel. 0211-81-12532  
 Email: kjs@pharm.uni-duesseldorf.de

**Biologie**  
 PD Dr. C. Paßreiter  
 Fax: 0211-81-11923  
 Tel. 0211-81-14172  
 Email: passreit@uni-duesseldorf.de

**Technologie**  
 Prof. Dr. C. Leopold  
 Fax: 0341-4123007  
 Tel. 0341-4229745  
 Email: cleopold@uni-leipzig.de

**Pharmakologie**  
 Prof. Dr. G. Kojda  
 Fax: 0211-81-14781  
 Tel: 0211-81-12518  
 Email: kojda@uni-duesseldorf.de

### Ich möchte das Apotheken-Magazin regelmäßig erhalten.

Ich abonniere das Apotheken-Magazin zum Jahresvorzugspreis von 25,- € (10 Ausgaben inkl. MwSt. und Versand, Inland). Das Abonnement gilt für ein Jahr und kann danach jederzeit gekündigt werden. Wichtig: Dieses Angebot gilt nur in der Bundesrepublik Deutschland.

Gebr. Storck GmbH & Co. Verlags oHG · Bebelstr. 102 · 46049 Oberhausen  
Tel. 02 08-8 48 02 24 · Fax 02 08-8 48 02 42

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

\_\_\_\_\_  
Straße / Haus-Nr. / PLZ / Ort

\_\_\_\_\_  
Datum / Unterschrift