

## Szövet-szelektivitás: A tibolon hatásmechanizmusa

Helenius J. Kloosterboer *Maturitas* 2004. 48 (Suppl. 1). 30-540.

Az 1988-ban bevezetett tibolon bizonyítottan hatékony a posztmenopausában lévő nők klimakteriális tüneteinek kezelésében, valamint az oszteoporózis megelőzésében. Az ösztrogén-, progesztagén- és androgénszerű hatások már korán igazolást nyertek ugyan, mégis az elmúlt évtized számos új, megszerzett tudományos adata volt szükséges ahhoz, hogy a tibolon szövet-szelektív hatásmechanizmusát igazán megérthessük.

A tibolon szerkezetileg mind az ösztrogéntől, mind a szelektív ösztrogén-receptor modulátoroktól (SERM) egyaránt különbözik, és tőlük eltérően hatásmechanizmusában metabolitjai játszó a kulcsszerepet. Úgy tűnik, hogy a tibolon és metabolitjai az ösztrogén, progesztagén és androgén-receptorokon mutatott agonista hatásaikon túl, az ösztradiol metabolizmusában részt vevő enzimek aktivitását is szabályozzák. Ez utóbbi hatások szövet-szelektív módon történnek, és előre meghatározzák, hogy egy adott szövet stimulált lesz vagy hatás nélkül marad. Jelen összefoglaló célja, hogy áttekintse a tibolon szövet-szelektív hatásmechanizmusát, amely szövettől függően lehet ösztrogén-receptor aktiválás (*csontszövet*), enzimreguláció (*emlő*) vagy szövet-szelektív metabolizmus (*endometrium*).

### A tibolon és metabolitjai receptorkötő profilja

A tibolon 3-keto- $\Delta^5$ -10 szteroid struktúrája 17- $\alpha$ -etilén és 7- $\alpha$ -metil szubsztitúciókkal sajátos kémiai szerkezet, mely a fiziológiás ösztrogéntől és progeszterontól egyaránt megkülönbözteti. Szövet-szelektív ösztrogénhatásait annak köszönheti, hogy a szervezetben 3 aktív metabolitja alakul ki (3- $\alpha$ -OH-tibolon, 3- $\beta$ -OH-tibolon és  $\Delta^4$ -izomer), melyek közül a 3-as helyzetű ketocsoport protonálódásával létrejövő hidroxil-származékok felelősek elsősorban az említett szövet-szelektív ösztrogénhatásokért. (lásd ábra) Közülük a klasszikus ösztrogén-receptor aktiválásban az  $\alpha$ - felülmúlja a  $\beta$ -izomer hatékonyságát. Összehasonlítás-képpen megjegyzendő, hogy a raloxifen gyenge parciális agonistája az  $\alpha$  ösztrogén-receptornak, és inaktív a  $\beta$ -receptortípuson. A  $\Delta^4$ -izomer aktiválja a progeszteron- (a B típust jobban, mint az A-t) és androgén-receptorokat, viszont nincs hatással az ösztrogén-receptorokra. A tibolonnak és metabolitjainak nincs hatása a glukokortikoid-receptorokra, emellett egyetlen szteroid receptoron sem mutat antihormonális aktivitást.

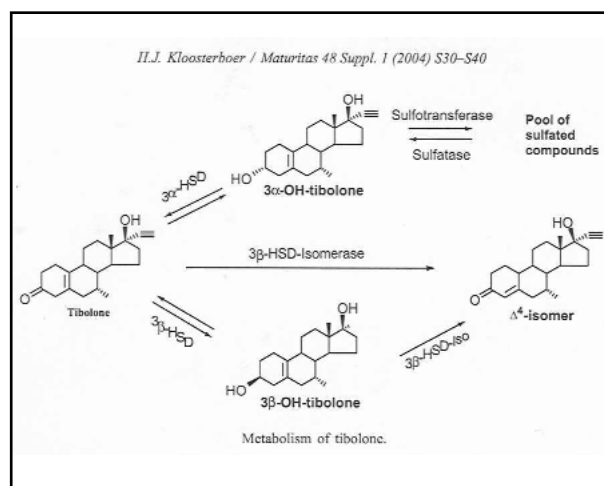
### Ösztradiol receptor aktiváció: hatások a csontban

Hormonkötődéseket tanulmányozó állatkísérletek egyértelműen igazolták, hogy a tibolon kizárólag ösztrogén-receptorokon keresztül hat a csontszövetben. Az ösztrogén-

hez hasonlóan védi a csontok általános állapotát, megőrzi a trabecularis és corticalis csonterősséget. Konjugált ösztrogén-medroxiprogeszteron (CEE-MPA) kombinációhoz képest hatékonyabban óvja a csontsűrűséget. A jelenleg is zajló LIFT (Long-term Intervention on Fractures with Tibolone) tanulmány oszteoporotikus, posztmenopausában lévő hölgyek vertebrális töréseinek gyakoriságát vizsgálja tibolon mellett.

### Enzimreguláció: emlő és az endometrium

A csontszövettel ellentétben az ösztrogénhatások az emlőben és az endometriumban nemkívánatosak. Majmokon végzett állatkísérletes modellen 2 éven át tartó folyamatos tibolon kezelés sem stimulálta az emlő szövetét, míg a CEE-MPA kezelés mutatott emlő stimulációt. Idevonatkozó vizsgálatok kizárták annak lehetőségét, hogy a tibolon hidroxil-metabolitjainak bármiféle antagonistája lenne az emlő ösztrogén-receptorain. A megoldás kulcsa enzimreguláció. A tibolon és metabolitjai erőteljesen gátolják az inaktív ösztron-szulfát ösztradiollá alakulását. Ezt a konverziót 2 enzim végzi: a *szulfatáz*, mely az ösztron-szulfátot ösztronná alakítja, illetve a *17 $\beta$ -HSD I*, amely az ösztron – ösztradiol átalakulást katalizálja. Az ösztron-szulfát ösztradiollá való átalakulásának gátlását a tibolon elsősorban a szulfatáz gátlásával éri el. Ez a hatás azért kritikus fontosságú, mert a posztmenopausában lévő nők emlőszövege magas koncentrációban tartalmazza az inaktív ösztron-szulfátot, melynek inaktív formában is kell maradnia, s ezt a tibolon biztosítja. Az anti-ösztrogének direkt ösztrogén-receptor hatásaitól eltérően tehát a tibolon és metabolitjai az ösztrogén szintézisét gátolják az emlőben. A tibolon csontban és emlőben mutatott eltérő hatásait a különböző típusú szövetek eltérő pH



és/vagy fehérje interakcióival magyarázzák. A tibolon endometrium biztonságát egyrészt a szulfatáz gátlása, másrészt progeszteronszerű  $\Delta^4$ -izomerének *szulfotranszferáz* aktiválása szavatolja, mely az egyensúlyt az inaktív ösztron-szulfát keletkezésének irányába tolja el.

A tibolon tehát sem az emlőben sem az endometriumban nem viselkedik ösztrogénként, ellentétben a konvencionális hormonpótlókkal, melyek növelik az emlődenzitást.

### Kardiovaszkuláris rendszer

A tibolon csökkenti ugyan a HDL-koleszterin szintet, de a HDL particulumok szabad-koleszterin kapacitása nem csökken, a tibolon tehát nem befolyásolja a fibroblastok koleszterin leadását. Hidroxi-metabolitjai ösztrogénszerű hatást fejtenek ki az érfalakra, gátolják a simaizomsejtek proliferációját, és növelik a NO mennyiségét. Az idevonatkozó klinikai vizsgálatok egyértelmű hozzávéka, hogy a tibolon nem növeli a kardiovaszkuláris betegségek rizikóját.

### Konklúzió

A tibolon mind a konvencionális hormonpótlóktól, mind a szelektív ösztrogén-receptor modulátoroktól eltérő, önálló hatástani csoportot képez (*STEAR*: Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator). A raloxifen ugyan hatékony a csontokban, és nincs hatása az emlőre és az endometriumra, de növeli a klimakteriális panaszokat. A tibolon, mely hatékonyan csökkenti a klimakteriális tüneteket, metabolitjai aktívak az ösztrogén-, progesztogén- és androgén-receptorokon egyaránt, míg az ösztradiol és a raloxifen csak az ösztrogén-receptorokon. Emellett a tibolon inhibitora a szteroid-metabolizáló enzimeknek, és fokozza az ösztrogén aktivitást gátló enzimek működését, mely tulajdonságok szintén nem jellemzőek a raloxifenre.

Ezek a farmakodinámiás megfigyelések megmagyarázzák, hogy a tibolon miért aktív a csontokban, s miért nem befolyásolja sem az endometriumot, sem az emlőt.

*Dr. Almási János orvosigazgató  
Organon Hungary Kft.*