

NÅR LEVEREN BLIVER FOR FED

Om forfatterne



David Højland Ipsen er ph.d. i in vivo farmakologi og forsker i dyremodeller og fedtlever. dhi@sund.ku.dk.



Jens Lykkesfeldt er professor i eksperimentel farmakologi og toksikologi og forsker i, hvordan oxidativ stress påvirker udviklingen af sygdomme. jopl@sund.ku.dk.



Pernille Tveden-Nyborg er lektor i eksperimentel farmakologi og forsker i fedtlever samt hjernens udvikling. ptn@sund.ku.dk.

Alle ved Sektion for Eksperimentelle Dyremodeller, Københavns Universitet.

I dag påvirkes op imod 25 % af verdens befolkning af sygdommen non-alkoholisk fedtlever, og tendensen er i stigning. I kampen mod sygdommen kan marsvin vise sig værdifulde, fordi de ligner mennesker på en række vigtige punkter i forhold til omsætningen af fedt i kroppen.

I store dele af verden, herunder Danmark, spiser man i større og større grad mad med højt kalorie-, fedt- og sukkerindhold. Dette har medført en eksplosion i forekomsten af overvægt og fedme, og samtidig i forekomsten af alvorlige følgesygdomme. En af disse er non-alkoholisk fedtlever – eller blot NAFLD (fra det engelske *non-alcoholic fatty liver disease*), som på kort tid er blevet den mest almindelige leversygdom i verden og påvirker omkring 25 % af verdens befolkning. Sygdommen kan findes hos både børn og voksne og er i fortsat stigning.

Når man forsker i, hvordan sygdomme som NAFLD opstår og ønsker at udvikle behandlinger er dyremodeller uvurderlige. Således er det et lovkrav, at virkninger og bivirkninger af potentielle lægemidler testes og dokumenteres i forsøgsdyr, før de må afprøves i mennesker. Heri ligger en antagelse om, at forsøgsdyrene afspejler sygdommen, som den ser ud i mennesker. Man siger, at en dyremodel har en høj translationel værdi, når resultater opnået i dyrestudier kan overføres til mennesker. Desværre er dette ikke altid tilfældet, og manglen på gode dyremodeller er en af de største udfordringer for udviklingen

af nye lægemidler til behandling af sygdomme hos mennesker. Der er derfor en stor interesse i at udvikle og benytte gode og repræsentative dyremodeller.

I NAFLD-forskningen har manglen på gode dyremodeller besværliggjort udviklingen af effektive lægemidler til behandling. Ofte er det nødvendigt at bruge dyremodeller, som har en ændret genetik (for eksempel så de overspiser og bliver meget fede) eller at fjerne visse næringsstoffer fra dyrenes foder, som gør dem ude af stand til at omsætte fedt i leveren, så fedtet i stedet ophobes. Selvom fedtop-

Lipoproteiner

Fedt og kolesterol er ikke opløselige i vand og pakkes derfor ind i såkaldte lipoproteiner, for at transporteres rundt i kroppen via blodet. Lipoproteiner inddeles overordnet set efter deres vægtfylde (*very low*-, *low*- og *high-density* lipoproteiner; forkortet til henholdsvis VLDL, LDL og HDL). Der er stor forskel på, hvilke lipoproteiner forskellige dyrearter anvender. For eksempel bruger mennesker og marsvin hovedsageligt LDL, mens mus og rotter almindeligvis bruger HDL. Lipoproteiner spiller en afgørende rolle i mange sygdomme. LDL kendes for eksempel som "det dårlige kolesterol" og HDL som "det gode", og de menes henholdsvis at bidra-



LDL



HDL

ge til og modvirke åreforkalkning. I forhold til at kunne oversætte resultater fra forsøgsdyr til men-

nesker kan det derfor være meget vigtigt, hvilke lipoproteiner dyrene anvender.

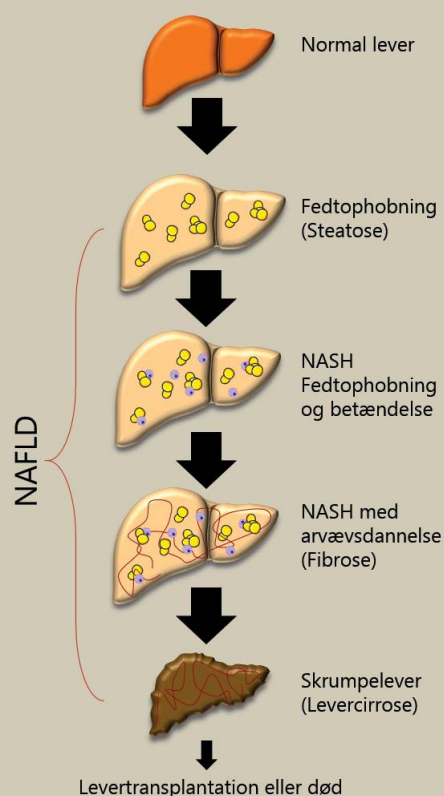
hobningen og den efterfølgende betændelsestilstand kan ligne NAFLD, er den bagvedliggende sygdomsårsag markant forskellig fra menneskets. Så skønt mange af de nuværende dyremodeller har givet et øget indblik i NAFLD, er der stadig stort behov for at udvikle bedre og mere præcise modeller, hvis vi skal finde frem til en behandling af sygdommen. I vores forskning bruger vi marsvin, som er en forholdsvis ny dyremodel for NAFLD, og det har givet lovende resultater.

Når fedtet fylder leveren

Leveren spiller en afgørende rolle i kroppens fordøjelse og stofskifte. Når vi spiser et måltid, bringes næringsstofferne fra tarmen direkte til leveren og videre herfra ud i blodet. Det er derfor ikke mærkeligt, at leveren påvirkes af en usund kost, og spiser man mere energi, end man forbrænder, kan det ophobes i leveren som fedt. Leveren vokser og bliver meget lys, som man for eksempel kender det

Ikke-alkoholisk fedtlever

Ikke-alkoholisk fedtlever (NAFLD) dækker over en gruppe af leversygdomme. Karakteristisk for dem alle er ophobningen af fedt i leveren (steatose), som ikke skyldes et højt indtag af alkohol. Med tiden udvikler dette sig til en betændelsestilstand i leveren kaldet ikke-alkoholisk steatohepatitis (NASH). Denne betændelsestilstand, og det konstante pres det høje fedtniveau udsætter leveren for, resulterer i sidste ende i arvævsdannelse (fibrose). Over tid kommer arvævet til at erstatte mere og mere af det normale levervæv, og resultatet bliver en skrumpelever (levercirrose). På grund af de store mængder arvæv kan leveren ikke længere fungere normalt, og det er nødvendigt med en levertransplantation, hvis patienten skal overleve.

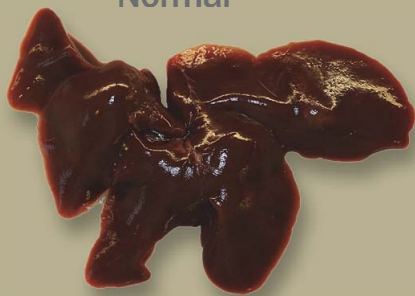


Biomarkører

En biomarkør er en molekylær indikator for en biologisk proces eller tilstand, som typisk måles i for eksempel blod eller urin. Biomarkører kan bruges til at vurdere, hvorvidt en patient har en bestemt sygdom og/eller om behandlingen af denne sygdom virker. En af de hyppigst anvendte biomarkører er C-reaktivt protein (CRP), som ofte måles i en lille bloddråbe hos den praktiserende læge, til at vurdere, om patienten har en infektion.

En sund lever og en lever med ikke-alkoholisk steatohepatitis

Normal

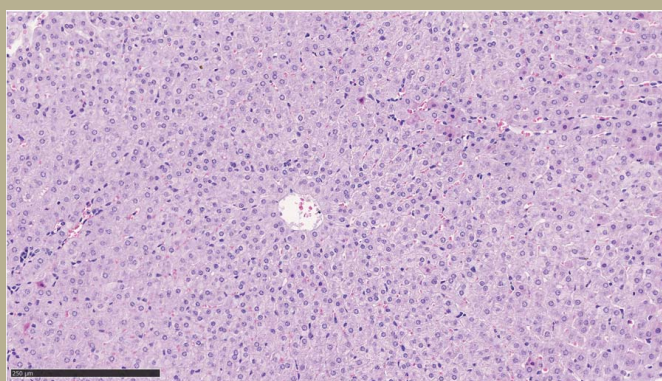


En normal lever fra et raskt marsvin.

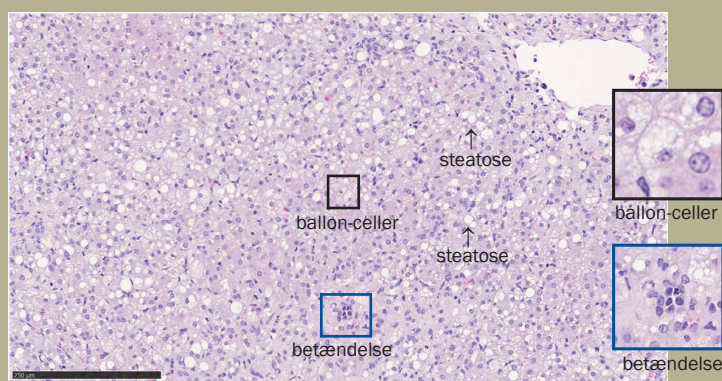
NASH



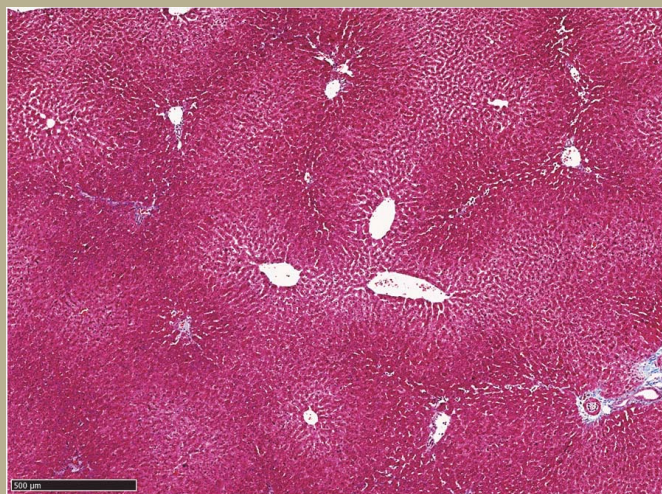
En lever med ikke-alkoholisk steatohepatitis (NASH) fra et marsvin, som har spist usund kost med meget fedt. Leveren er tydeligt forstørret og er langt mere bleg i farven, fordi den er fyldt med fedt.



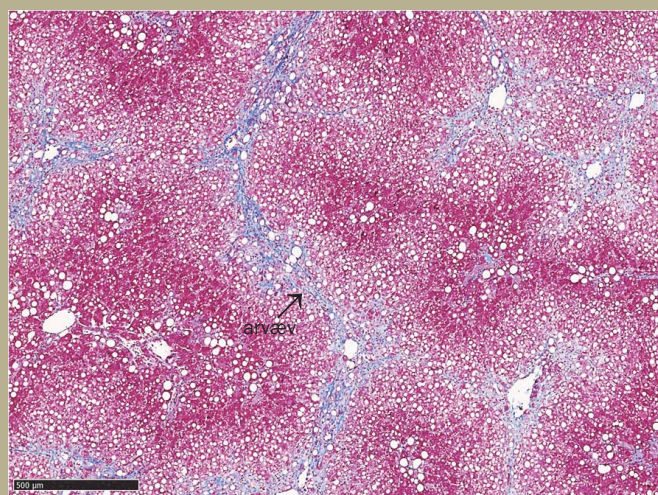
En normal lever til venstre samt en NASH-lever set under et mikroskop. Der kigges efter tre klassiske forandringer for at stille diagnosen NASH. Man undersøger, om der er fedtophobning i levercellerne



(steatose;), betændelse (immunceller fra blodbanen, som infiltrerer levervævet); og ballon-celler (oppustede leverceller, som er runde, modsat deres ellers normale karakteristiske kantede levercelleform).



Sammenligner man mikroskopibillederne fra det raske og syge dyr, kan man se forandringerne i levervævet, og hvordan dette mister sin ellers meget strukturerede opbygning. De små runde cirkler er fedt, som er tilstede overalt i leveren. Arvæv (fibrose) er farvet blå. Der er næsten intet arvæv



tilstede i den raske lever, men i leveren med NASH (billedet til højre) er der unormalt meget arvæv. Bemærk, hvordan arvævet danner "broer" på tværs af levervævet, det er dette, der kaldes "brodannende fibrose" og indikerer fremskreden leversygdom.

fra *foie gras* (meget fed andelever), og denne fedtoplagring belaster levercellerne.

Ophobningen af fedt i leverecellerne kaldes steatose og er en del af sygdommen NAFLD, som dækker over en række sygdomstilstande i leveren. Fedtet kan skade leverens celler så meget, at de begynder at dø. Når levercellerne dør, aktiveres immunsystemet, og der skabes en kronisk betændelsestilstand, som i sig selv kan skade levercellerne. Sygdommen har nu udviklet sig til non-alkoholisk steatohepatitis (NASH) (hepatitis = betændelse i leveren), som er alvorlig og påvirker leverens funktion. Udover at aktivere immunsystemet, udskiller de døende leverceller en række signalstoffer, som fremmer en helingsproces for at reparere leverens skade. Her udskiftes døde leverceller, og der dannes arvæv (fibrose). I en normal, sund lever er et mindre område med arvæv ikke et stort problem, men en lever med NASH er på forhånd overbelastet, og den aktiverede signalering påvirker leveren til at blive ved med at danne arvæv i stedet for at afslutte helingsprocessen. I sidste ende kan det ophobede arvæv, sammen med betændelsen, resultere i livstruende skrumpeliver (cirrose) og leverkræft. Vi ved fra befolkningsundersøgelser, at netop dannelse af arvæv i leveren er den mest betydningsfulde faktor for overlevelsen af patienter med NAFLD; jo mere arvæv, jo større sandsynlighed for at dø.

Kompliceret diagnose og manglende biomarkører

En af de største udfordringer indenfor NAFLD er selve diagnosen. Denne baseres i dag på karakteristiske forandringer i leveren og af dens celler, og det er derfor nødvendigt at udtage en leverbiopsi og se på levervævet i et mikroskop. Leverbiopsier udtages ved at stikke en nål igennem huden og derefter ind i leveren. Selvom indgrebet foretages på et hospital, er der en vis risiko for patienten, og det er derfor heller ikke en procedure, der foretages

rutinemæssigt eller mange gange på samme person. Dette gør det ikke kun til en udfordring at identificere patienter og stille diagnosen i tide, men også at vurdere, om en behandling virker. Derfor forskes der i øjeblikket meget i at finde en eller flere såkaldte biomarkører, som afspejler sygdomsforløbet og som rutinemæssigt kan måles i blod- eller urinprøver.

Marsvinet er en unik model

Marsvin har nogle helt særlige egenskaber i forhold til ernærings- og stofskiftesygdomme herunder i leverens omsætning af fedt. For eksempel transporterer både marsvin og mennesker hovedsageligt deres kolesterol i såkaldte LDL-partikler, i modsætning til for eksempel mus og rotter. En række af de enzymer, som er vigtige for omsætningen af fedt i mennesker, findes også i marsvin, hvilket stemmer godt overens med en udvikling af NAFLD, som er meget lig sygdommen hos mennesker.

I vores marsvineforsøg efterligner vi spisevanerne for NAFLD-patienter. Dyrene fodres med foder, der er specialfremstillet til marsvin, men kan bedst sammenlignes med fastfood, som har et højt indhold af energi fra fedt og kulhydrater og indeholder kolesterol. Marsvine udvikler herefter fedtlever og ophober kolesterol i blodet ligesom mennesker. Som sygdommen skridder frem, udvikles der betændelse i leveren (NASH), og der dannes – ligesom i mennesker – arvæv, som bliver mere og mere udtalt over tid. Marsvinet afspejler altså både de tidlige og fremskredne faser af sygdommen. Ved samtidig at undersøge de gener, som styrer dannelsen af arvæv, har vi erfaret, at marsvinet også her ligner mennesket. Dette gælder også de gener, som koder for proteiner og signalstoffer, der er involveret i leverbetændelsen, samt i dannelsen af nye fedtsyrer (der paradoksalt nok øges i en lever, som i forvejen er fuld af fedt).

Marsvinet er dermed et vigtigt redskab til at undersøge de syg-

domsmekanismer og signaler, der ligger til grund for NAFLD. Når sygdommens mekanismer forstås, kan vi også se nærmere på, hvordan et lægemiddel eventuelt kan bruges til behandling af patienterne. Med marsvinet som dyremodel, kan vi teste virkningen af et lægemiddel i forskellige sygdomsfasen, for eksempel tidlige eller sene stadier af NAFLD. Dette kan hjælpe i vurderingen af, hvornår man skal gribe ind hos mennesker for at opnå det bedste behandlingsresultat.

Sideløbende arbejder vi også på at identificere biomarkører, som kan gøre det muligt at diagnosticere patienter uden at skulle udtage en leverbiopsi. Vi undersøger blandt andet, om man kan bruge disse biomarkører til at adskille forskellige sygdomsstadier, for eksempel let fra svær arvævsdannelse, og om biomarkørerne kan bruges til efterfølgende at vurdere effekten af en behandling.

Endnu ingen godkendt behandling

Til trods for den store udbredelse af NAFLD og NASH og en intensiv forskningsindsats, findes der endnu ingen godkendt medicinsk behandling af sygdommen. Patienterne er ofte overvægtige og spiser usundt, og man ved fra kliniske studier, at livsstilsændringer og vægttab virker effektivt mod NASH. Desværre er det af mange grunde svært at fastholde livsstilsændringer, og derfor er medicinsk behandling, i kombination med blandt andet kostvejledning, formentlig den bedste vej til helbredelse. Dog har sygdommens kompleksitet indtil videre vanskeliggjort udviklingen af effektive lægemidler, og der er derfor stadig et stort behov for at lære mere om NAFLD, NASH og fibrose.

Vi håber igennem vores forskning med en unik dyremodel for sygdommen at kunne bidrage til udviklingen af en effektiv behandling til denne stadig voksende patientgruppe, som i dag ikke kan tilbydes en virksom medicin. ■

Forslag til yderligere læsning

Tveden-Nyborg P, Birck MM, Ipsen DH, Thiesen T, de Bie Feldmann L, Lindblad MM, Jensen HE, Lykkesfeldt J. Diet-induced dyslipidemia leads to nonalcoholic fatty liver disease and oxidative stress in guinea pigs. *Translational Research*. 2016 Feb 1;168:146-60.

Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2018 Sep 1;75(18):3313-27.

Ipsen DH, Tveden-Nyborg P, Rolin B, Rakipovski G, Beck M, Mortensen LW, Færk L, Heegaard PM, Møller P, Lykkesfeldt J. High-fat but not sucrose intake is essential for induction of dyslipidemia and non-alcoholic steatohepatitis in guinea pigs. *Nutrition & Metabolism*. 2016 Dec;13(1):51.