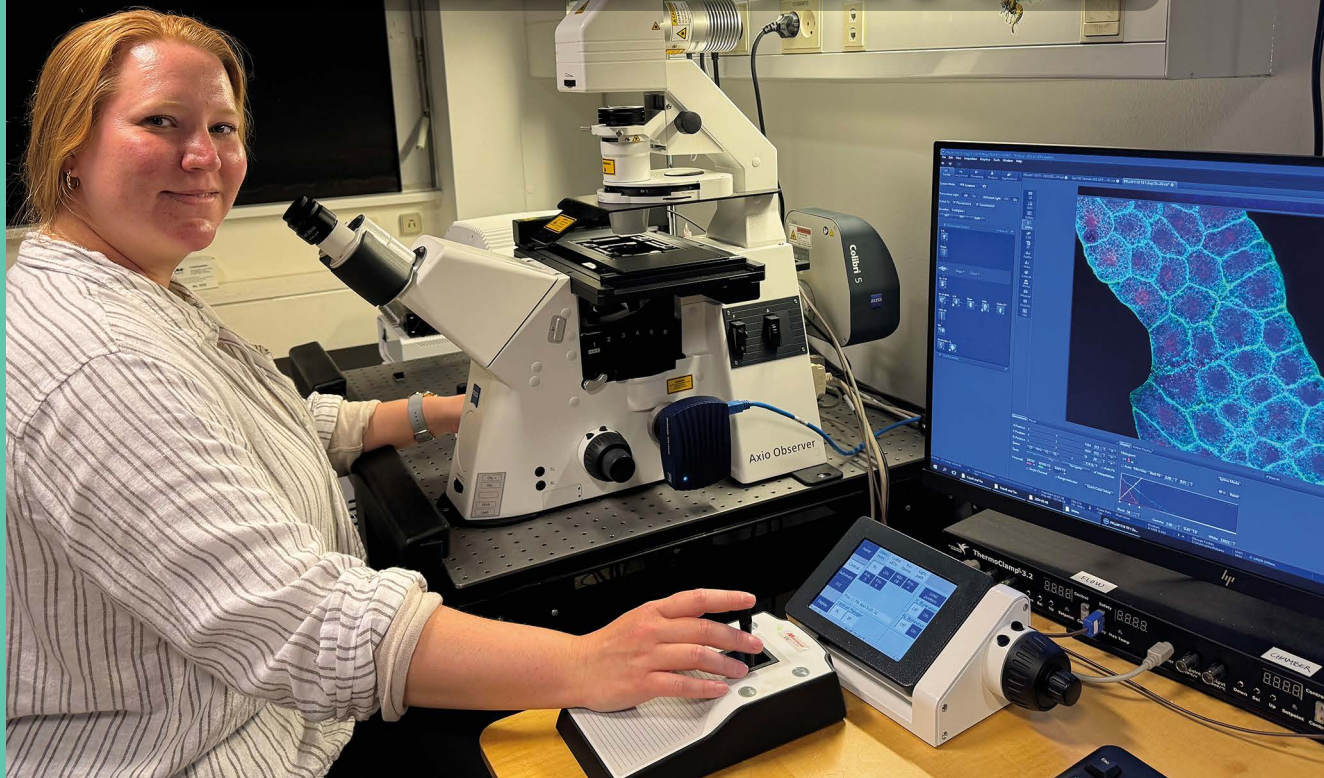


KOLESTEROL

I Kim Rewitzs forskningsgruppe arbejder forskerne på at forstå kolesterol's rolle i for eksempel kræft og tidlig pubertet. På billedet ses postdoc Mette Lassen, som har været med til at udføre meget af den forskning, der omtales i artiklen.
Foto: Kim Rewitz



- en livsvigtig ballademager i kroppen

Forskerene har kortlagt, hvordan kolesterol hjælper kræftceller med at vokse, og hvordan fedtstoffet måske spiller en vigtig rolle, når unge piger går meget tidligt i pubertet. Denne viden er vigtig for bedre at forstå, hvordan vi kan behandle en lang række sygdomme og tilstande.

Om forfatteren
Af Kristian Sjøgren,
videnskabsjournalist.
ksjoegren@gmail.com


DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH FUND DENMARK

Artiklen er sponsoreret af Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers.

Danmarks Frie Forskningsfond dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år godt 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Danmarks Frie Forskningsfond består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence. Formand for Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers er professor ved Københavns Universitet, Søren Bak. Se mere på www.dff.dk

Hvis man udelukkende lytter til medierne, kan man hurtigt få den forståelse, at kolesterol er rigtig skidt. Det kan det da også være, når der er for meget af "det dårlige kolesterol" – men kolesterol er meget mere end det. Kolesterol spiller blandt andet en helt central rolle i opbygning af kroppens celler, og mangler cellerne kolesterol, kan de slet ikke overleve eller for den sags skyld dele sig og danne nye celler. Kolesterol spiller også en vigtig rolle for kommunikation mellem kroppens celler og væv og for dannelsen af hormoner.

Danske forskere er med helt fremme, når det kommer til forskning

i, hvad kolesterol gør i kroppen, og hvorfor kolesterol er så vigtigt i de rigtige mængder og så farligt i de forkerte. Denne forskning viser blandt andet, hvordan kolesterol muligvis kan være medvirkende til, at unge piger kommer alt for tidligt i pubertet. Forskningen viser også, hvilken rolle kolesterol spiller under kræftudvikling.

»Har man for meget kolesterol i kroppen, kan det give problemer. Vores forskning går ud på at identificere de sygdomsmekanismer, som kolesterol spiller ind i. Formålet er også at finde ud af, hvad vi kan gøre ved det. Overordnet set håber vi på, at man på baggrund af vores forskning kan udvikle lægemidler,

der kan hjælpe rigtig mange mennesker, som kæmper med konsekvenserne af for meget kolesterol,« fortæller professor Kim Rewitz fra Institut for Biologi ved Københavns Universitet.

Fedt væv og tidlig pubertet

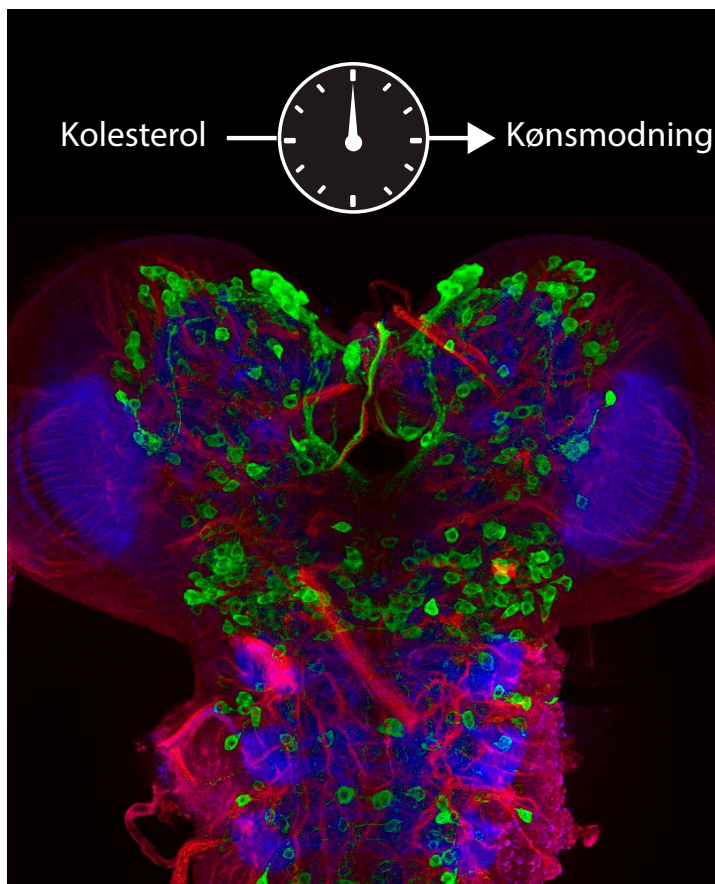
Det har været velkendt i en del år, at piger går tidligere og tidligere i pubertet. I 1991 var piger gennemsnitligt 11 år gamle, da de gik i pubertet. I 2005 var det tal faldet til omkring 10 år. For tidlig pubertet kan komme med mange store konsekvenser, både i form af sociale problemer og i form af lav vækst, fordi piger stopper med at vokse, når de kommer i puberteten.

Med udviklingen i pigers pubertet har forskere været klar over, at årsagen skal findes i miljøet. Nogle studier har blandt andet peget på en sammenhæng mellem mængden af kropsfedt og tidspunktet for puberteten. Sammenhængen er den, at mere kropsfedt giver tidligere pubertet, og i dag er flere børn og unge overvægtige end nogensinde før. Specielt koblingen mellem overvægt hos piger og tidlig pubertet er stærk, mens den er svagere hos drenge. Sammenhængen giver mening, selvom mekanismerne bag koblingen indtil videre har været uklare.

Kim Rewitz forklarer, at sammenhængen mellem større mængde fedt på kroppen og for tidlig pubertet må have noget at gøre med den signalering, der aktiverer det program, som sætter puberteten i gang. Puberteten bliver nemlig styret i hjernen, hvor hele dens begyndelse sker ved, at der sættes gang i produktionen af steroidhormoner som østrogen og testosteron.

»Man har vidst, at rykket mod tidligere pubertet formentlig har noget at gøre med nogle signaler, som bliver sendt fra fedtvævet til hjernen. Det er for eksempel vejetableret, at hvis man er underernæret, bliver puberteten forsinket. Det giver også god mening, at piger ikke kommer i en situation, hvor de kan blive gravide og skal bruge energi på et foster, når de har svært nok ved blot at få føde nok selv. Denne mekanisme ses også på tværs af stort set alle andre dyr,« siger Kim Rewitz.

Han uddyber, at selvom der er forskel på dyr og mennesker, er der alligevel mange fællestræk, som gør det relevant at studere tidlig pubertet i dyr og derved kunne sige noget om de mekanismer, som sender piger tidligt i puberteten. Alle dyr starter nemlig med at være én enkelt celle, som deler sig og bliver til flere celler, der bliver til et individ, som på et tidspunkt stopper med at vokse, når dyret har fået en vis størrelse.



I hjernen findes et kontrolsystem bestående af et netværk af hormoner og signalstoffer, der bestemmer hvornår kønsmodningsprocessen (puberteten) starter. Forskning af Kim Rewitz og kolleger har vist, at dette kontrolsystem i hjernen hos bananfluelarver påvirkes af mængden af kolesterol i dyrets fedtvæv samt af specifikke støtteceller, kaldet gliaceller. Billedet viser hjernen på en bananfluelarve med nerveceller i grønt, inklusive dem som bliver påvirket af kolesterol fra fedtvæv og gliaceller. Illustration: Kim Rewitz

»Det er en genetisk programmering. Nogle dyr vokser i lang tid og bliver store, for eksempel elefanter, mens andre udvikler sig hurtigt og bliver små ligesom bananfluer. De fleste dyr vokser dog imod en forudbestemt genetisk bestemt størrelse. Vores forskning kaster lys over, hvordan miljøet og specielt faktorer, som er koblet til kropsfedt, påvirker kønsmodningen, og hvordan det skaber en sammenhæng mellem overvægt og tidlig pubertet,« forklarer Kim Rewitz.

For meget kolesterol giver muligvis tidlig pubertet

Den forskning, som Kim Rewitz med sine kollegaer har lavet, er foretaget hovedsageligt i en dyremodel med

bananfluer som modeldyr. Faktisk er menneskers og bananfluers fysiologi utroligt ens, når det kommer til alt det, som sker under huden. Bananfluer har ligesom mennesker også en pubertet. Det sker, når larver bliver til modne fluer, og denne pubertet er reguleret af de samme mekanismer, som sender unge piger i pubertet.

I bananfluen er steroidhormonerne også involveret i puberteten, og Kim Rewitzs forskning har vist, at mængden af kolesterol i bananfluens fedtvæv er med til at bestemme, hvor tidligt eller sent det sker. Øger forskerne mængden, kommer fluen hurtigere i pubertet, mens puberteten kommer senere, hvis mængden

Kolesterol

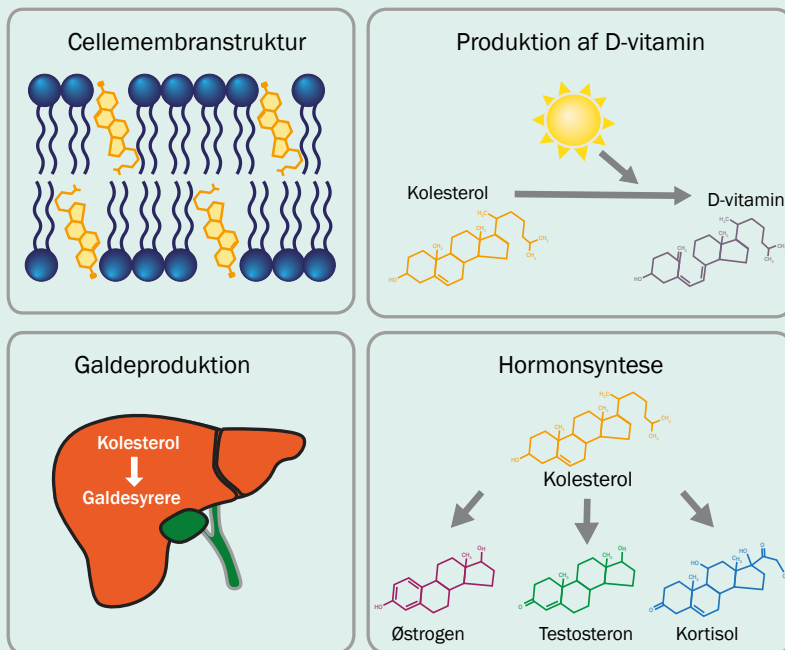
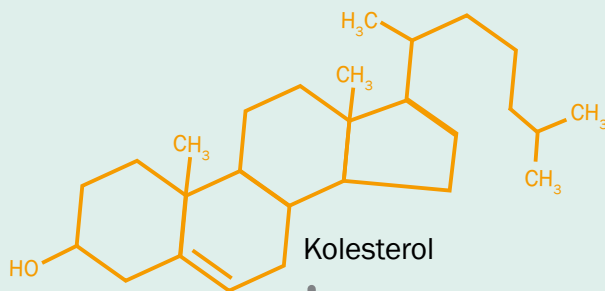
Kolesterol er et essentielt fedtstof, der er afgørende for flere vitale funktioner i kroppen. Dets kemiske formel er $C_{27}H_{46}O$, og det fremtræder som et voksagtigt stof, der er nødvendigt for blandt andet opbygningen af cellestrukturer og for produktionen af visse hormoner og vitamin D. Kolesterol er et sterol, hvilket betyder, at det har en kompleks ringstruktur bestående af fire sammenkoblede carbonringe og en hydrocarbon-hale.

Kolesterol indgår i alle kroppens cellemembraner, hvor det hjælper med at opretholde membranernes integritet og fluiditet, altså at de biologiske molekyler i cellemembranen kan bevæge sig rundt mellem hinanden. Når kolesterol indgår som komponent i cellemembraner, gør de membraner mindre permeable og mere stabile uden samtidig at gøre dem for stive. Disse egenskaber er vigtige for blandt andet at opretholde cellemembranen som en effektiv barriere ved skiftende temperaturer og i organiseringen af cellemembranens andre komponenter, herunder proteiner og molekyler, der styrer transporten af ioner og molekyler ind og ud af cellen. Var det ikke for kolesterol, ville cellemembraner slet ikke have de egenskaber, som cellemembraner skal have.

Kolesterol er også en forløber for syntesen af steroidhormoner, herunder kønshormoner som østrogen og testosteron samt binyrebarkhormoner som kortisol. Det er også nødvendigt for produktionen af galdesyre i leveren, som er nødvendig for fordøjelsen og optagelsen af fedt i tarmen. Og så bidrager

af kolesterol i bananfluens fedtvæv sænkes. Forskerne kan hæve eller sænke mængden af kolesterol i fedtvævet gennem enten genetiske ændringer i bananfluens DNA eller gennem kosten.

»Det er første gang, at nogen viser, at mængden af kolesterol i



kolesterol til syntesen af vitamin D i huden, når vi udsættes for sollys.

Kolesterol findes primært i animalske produkter som kød, fjerkræ, æg og mejeriprodukter. Selvom kroppen selv kan producere alt det kolesterol, den behøver, påvirkes kroppens kolesterolniveau derfor også af, hvad vi spiser. For meget kolesterol i blodet er forbundet med en øget risiko for hjerte-kar-sygdomme, især hvis der er tale om LDL-kolesterol (der står for Low Density Lipoprotein), som kan ophobe sig i

blodkarrene og danne plak. HDL-kolesterol (High Density Lipoprotein) har til sammenligning mindre fedt og mere protein, og det hjælper faktisk med at transportere kolesterol væk fra arterierne til leveren, hvor det kan blive nedbrudt og udskilt.

Kroppens kolesterolniveau reguleres gennem komplekse mekanismer, hvor leveren spiller en central rolle. Leveren kan til en vis grænse justere mængden af produceret kolesterol baseret på kroppens behov og kostens indhold af fedt og kolesterol.

fedtvævet muligvis har betydning for tidspunktet for puberteten. I mennesker er mere fedt på kroppen associeret med øget mængde kolesterol i fedtvævet, og den øgede mængde fedt sender et signal til hjernen, som er med til at sætte gang i puberteten. Derfor ser vi, at piger går tidligere i pu-

bertet, ligesom det også forklarer, hvorfor piger med overvægt ofte går tidligt i puberteten. Kroppen tror simpelthen, at der er så fri adgang til føde, og at energilagrene er store nok til, at det giver mening at gøre kroppen i stand til at være gravid og føde børn. Det er kolesterol med til at signalere – i hvert

fald i vores bananfluemodel til at studere puberteten,« forklarer Kim Rewitz.

I deres forskning har forskerne også delvist kortlagt den signalvej, hvorigennem kolesterol signalerer til hjernen, at det er tid til at producere steroidhormoner og sætte gang i puberteten. Denne signalvej ender blandt andet med signaler i hjernens gliaceller, som måler på mængden af kolesterol i kroppen. Når kolesterolsignalet er kraftigt nok, sender gliacellerne et signal til andre celler i hjernen med besked om, at de godt kan gå i gang med at producere mere steroidhormon. Derfra er der ingen vej tilbage, og modningsprocessen kommer rullende.

»Det er noget, som vi selvfølgelig gerne vil undersøge i et dyr, der er lidt tættere på mennesker, nemlig mus. Med flere undersøgelser kan vi blive klogere på, hvordan vi kan forhindre, at hjernen tolker et signal fra fedtvævet som et tegn på, at det er tid til at sætte gang i puberteten, selvom det er for tidligt. Perspektivet er, at vi kan sætte ind over for tidlig pubertet, og her må vi erkende, at livsstilsændringer formentlig vil være den bedste løsning, da det kan lede til et vægttab og dermed lavere mængder kolesterol i fedtvævet,« siger Kim Rewitz.

Kolesterol gør kræft mere aggressiv

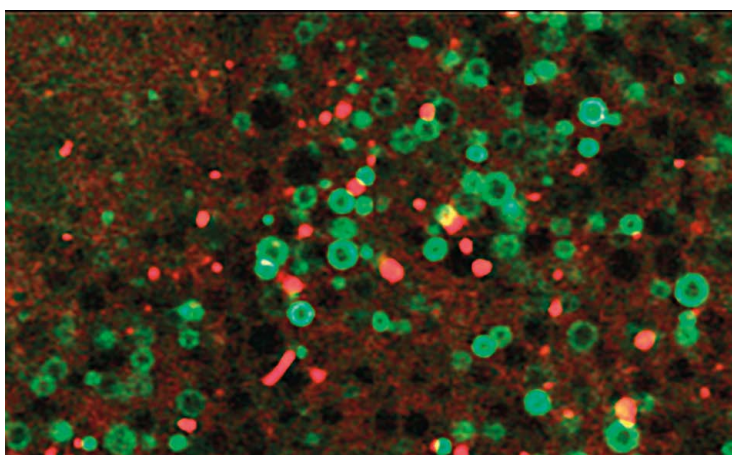
Kim Rewitz har med sine kollegaer også kortlagt en del af den rolle, som kolesterol spiller for udvikling af kræft. Ligesom med den tidlige pubertet findes der en stærk sammenhæng mellem for meget kolesterol i kroppen og risikoen for udvikling af kræft. Forhøjede mængder kolesterol kan nemlig også være med til at skubbe på kræftudviklingen, så kræftcellerne vokser hurtigere og gør kræften mere aggressiv. Det gælder blandt andet ved udvikling af brystkræft og prostatakræft.

»Det er velkendt, at kræftceller optager absurde mængder kolesterol, og

Om Kim Rewitz

Kim Rewitz er professor i endokrinologi ved Københavns Universitet. Han er oprindeligt uddannet fra Roskilde Universitet og skrev sin ph.d.-afhandling ved Roskilde Universitet og University of North Carolina – Chapel Hill, USA. Derefter blev han ansat som postdoc ved University of Minnesota, USA, og senere som lektor og professor ved Københavns Universitet.

Hans primære forskningsinteresser er hormonel regulering af vækst, metabolisme og adfærd med særligt fokus på at forstå, hvordan kroppen opfanger og reagerer på ændringer i miljøet for at opretholde balance. Han undersøger, hvordan fejl i disse processer, som ofte forekommer under sygdom, kan føre til tilstande som kræft, fedme og diabetes. Hans forskning har ført til opdagelsen af systemer, der igangsætter vigtige udviklingsprocesser, og hvordan kolesterol spiller en central rolle i disse processer. Derudover har hans forskning identificeret hormoner, der regulerer appetit, herunder trangen til sukker, hvilket kan bane vejen for nye behandlingsmetoder mod overvægt. Endelig har forskningen bidraget til forståelsen af mekanismer, der øger cellers insulinfølsomhed, hvilket kan åbne op for nye behandlingsmuligheder til personer med type 2 diabetes.



Billedet viser kolesterolholdige fedtdråber i fedtvævet hos bananfluelarver, markeret med grønt. Disse fedtdråber fungerer som opbevaringssteder, hvor kolesterol og andre lipider kan lagres og senere mobiliseres afhængigt af cellens behov. Denne ophobning spiller en central rolle i reguleringen af kroppens kolesterolniveauer og er afgørende for cellernes funktion og organismens generelle sundhed. Foto: Kim Rewitz.

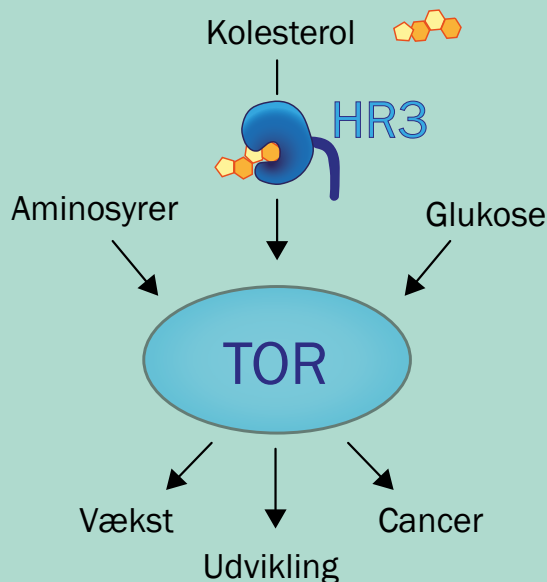
det giver også mening, fordi de skal vokse hurtigt og har dermed brug for masser af kolesterol til at danne blandt andet cellemembraner. Når de optager kolesterol, sker det ved, at cellulære "shuttlebusser" tager kolesterol fra omgivelserne og fragter det ind i cellerne. Denne mekanisme er forstærket i kræftceller

sammenlignet med i raske celler. Blandt andet ved vi, at bestemte mutationer kan få cellerne til at optage meget mere kolesterol, og det får kræftcellerne til at vokse endnu hurtigere,« fortæller Kim Rewitz.

Kim Rewitzs forskning viser, at kolesterol og kræft bliver koblet



DANMARKS FRIE
FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH
FUND DENMARK



Figuren viser skematisk, hvordan TOR-signaleringssensoren registrerer forskellige næringsstoffer og øger vækst, som under udviklingen også leder til kønsmodning. TOR står for "target of rapamycin", og konkret henviser navnet derfor til enzymer, der rammes af det specifikke stof rapamycin.

Overaktivering af TOR kan medvirke til cancer. Kim Rewitz og kolleger har fundet, at TOR også registrerer kolesterol fra kosten, hvilket sker ved, at kolesterol binder til et protein kaldet HR3. Derved kan kolesterol via HR3 aktivere TOR, hvilket kan forklare sammenhængen mellem kolesterol, vækst og cancer.

sammen af såkaldt TOR-signalering, som fortæller både raske celler og kræftceller, at det er tid til at dele sig. TOR-signalering involverer en lang række proteiner, som regulerer cellevækst, celledeling, cellebevægelse, celleoverlevelse, proteinsyntese og autofagi (at cellen nedbryder sig selv). Det er derfor ikke underligt, at hvis kolesterol skal påvirke cellevækst i både raske celler og i kræftceller, skal kolesterol kunne påvirke netop TOR-signalering.

Kim Rewitzs forskning har blandt andet vist, at hvis man manipulerer celler til at optage en hel masse kolesterol, øger man også TOR-signaleringen og derigennem cellevækst.

»I vores forskning var vi interesseret i at finde ud af, hvordan kolesterol kan aktivere denne signalvej. Hvilken sensor opfanger kolesterol og sender signaler til cellen om at aktivere TOR, så cellen kan vokse og dele sig? Ved at identificere denne sensor kan vi forklare, hvordan forhøjede mængder kolesterol kan stimulere kræftvækst,« forklarer Kim Rewitz.

En afgørende sensor

Forskerne har i deres undersøgelser identificeret et protein i bananfluer, der kan binde til kolesterol og derigennem aktivere TOR.

Forskningen viste, at dette protein kaldet hormonreceptor 3 (HR3) er nødvendig, for at kolesterol kan påvirke TOR. For hvis forskerne deaktiverede proteinet i bananfluer, blev TOR ikke aktiveret, og derved var der ingen cellevækst.

Forskerne identificerede derefter det samme protein i kræftceller fra mennesker (hos mennesker kaldes proteinet dog for RORa og ikke HR3). Og de fandt, at hvis de satte proteinet ud af funktion, blev TOR ikke aktiveret af kolesterol i kræftcellerne.

»Vi er ret sikre på, at aktivering af TOR gennem kolesterols påvirkning af HR3 er en helt essentiel mekanisme ved vækst og kræftudvikling. TOR er den overordnede energisensor i cellerne. Den holder øje med, at der er de nødvendige aminosyrer og andre molekyler og betingelser for at vokse. Vores forskning tyder på, at TOR bruger HR3 til at holde øje med, om der er nok kolesterol til at lave nye celler,« forklarer Kim Rewitz.

En nærmere undersøgelse af HR3 viste også, at sensoren har et molekylært bindingssted for kolesterol. Forskerne arbejder stadig på at forstå, hvor i TOR-signaleringen at effekten sker, men de nærmer sig at kunne sætte fingeren på det

præcise sted. Indtil videre kan de i hvert fald konkludere, at effekten sker et sted i signaleringskæden, der ligger før (opstrøms) det enzym, der er omdrejningspunktet for TOR-signalering. Netop her ligger de shuttlebusser, der fragter kolesterol ind i cellerne. Man skal derfor forestille sig, at kolesterol kan være som brændstof for kræftceller, fordi kolesterol binder til HR3, der signalerer til cellerne om, at de skal sugе endnu mere kolesterol ind. Jo mere kolesterol, der er i cellerne, des hurtigere kan de vokse. Er der samtidig mutationer i cellerne, får kræftcellerne stillet alt det kolesterol til rådighed, som de skal bruge til at vokse aggressivt.

»Det er med til at skabe en forståelse af, hvordan kolesterol kan gøre kræftceller mere aggressive, og hvordan bindingen af kolesterol til HR3 spiller en vigtig rolle. Det åbner også op for at se på muligheder for at sætte en kæp i hjulet på denne kræftfremmende signalering,« siger Kim Rewitz.

Kolesterol som mål for fremtidens kræftbehandling

Kim Rewitz forestiller sig, at HR3 måske kan være et mål for fremtidig kræftbehandling. Her er det tanken, at man kan ramme HR3 med et molekyle, som hæmmer proteinet i at aktivere TOR, eller

Bananfluer som modeldyr i biologisk forskning

Bananfluen (*Drosophila melanogaster*) er en lille flue, som ofte findes omkring overmoden frugt. Den er et af de mest populære modeldyr i genetisk forskning og biologi.

Trods sin enkle organisering deler bananfluen omkring 60 % af sine gener med mennesker, og mange af de grundlæggende biologiske, genetiske og molekylære processer er bemærkelsesværdigt ens mellem de to arter. Dette gør den lille flue til et nyttigt værktøj for at forstå genernes funktion hos mennesker. Bananfluer har desuden en meget kort livscyklus på omkring 10 dage fra æg til voksen, hvilket betyder, at forskere kan studere flere generationer af bananfluer over kort tid.



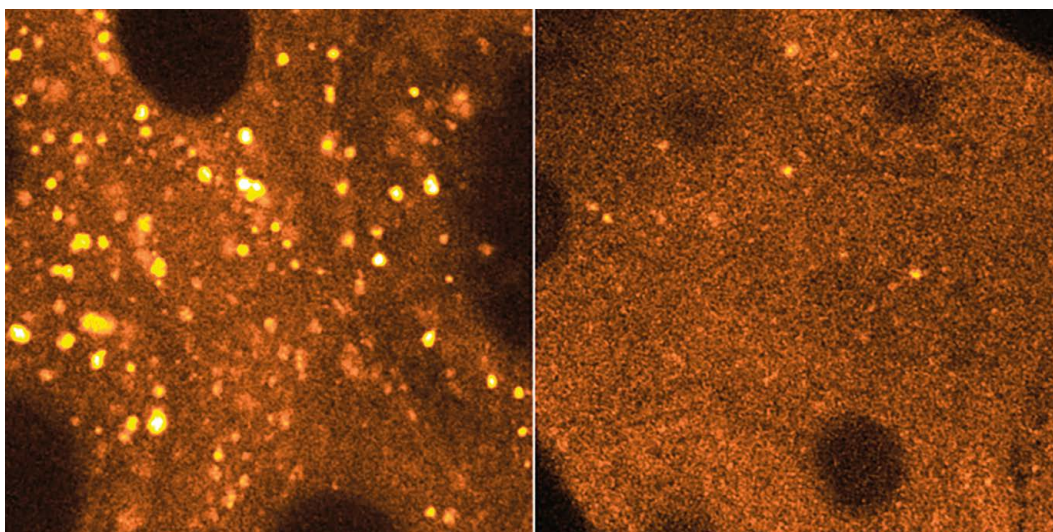
Dette er ideelt til genetiske studier og evolutionære eksperimenter.

Bananfluer bruges indenfor forskning i aldring, adfærd, søvn, infektionssygdomme, neurodegenerative sygdomme (som Parkinsons og Alzheimers), kræft og mange andre områder.

Studier af bananfluer har som sådan direkte bidraget til vores

forståelse af vigtige biologiske koncepter, såsom opdagelsen af genetiske mekanismer for overførsel af arvelige egenskaber, indsigt i, hvordan immunsystemet fungerer, og hvorfor søvn er vigtig og reguleret af døgnrytmen, hvordan organer og væv udvikler sig fra stamceller og forskning i programmeret celledød (apoptose), som er vigtigt i kræftstudier.

Man bruger i dag også bananfluer til at undersøge specifikke patientgener, der kan forårsage sygdomme, og til at afprøve skræddersyet behandling til patienter med særlige kræftformer. Alt sammen åbner nye veje for behandling af disse komplekse sygdomme.



Billedet til venstre viser en sygdomsfremkaldende ophobning af kolesterol (lysende områder) i celler, forårsaget af en mutation i et specifikt gen (Niemann-Pick Type C1). Billedet til højre viser celler, hvor der er aktiveret en mekanisme, som Kim Rewitz og kolleger har fundet, der kan fjerne kolesterolophobningen. Foto: Kim Rewitz.

hvis man kan ramme de førnævnte shuttlebusser, kan man reducere cellernes optag af kolesterol. I kræftceller vil det betyde, at de ikke har så meget at vokse med.

Faktisk har forskerne også fundet en mekanisme, som de kan aktivere og dermed få celler til at spytte kolesterol ud igen. I forsøg med celler har de aktiveret en mutation, som giver øget optag af kolesterol, og som derfor leder til kraftig over-

aktivering af TOR. Derefter har de aktiveret den nævnte mekanisme for at se, hvad det gør ved cellerne. Forsøgene viste klart, at det fjerner den overskydende kolesterol, som øger aktiviteten af TOR. I forsøgene reducerede det også cellernes vækst tilbage til mere normale niveauer.

»Cellerne har forskellige mekanismer til at regulere kolesterolbalancen og derigennem aktivering

af TOR. Nogle mekanismer øger mængden af kolesterol i cellerne, mens andre mekanismer reducerer mængden af kolesterol. Hvis vi kan påvirke disse mekanismer med lægemidler, kan vi måske behandle ikke bare kræft, men også andre sygdomme, hvor kolesterol spiller en rolle, blandt andet hjertekarsygdomme. Det vil måske også være muligt at behandle piger med risiko for at gå meget tidligt i puberteten,« siger Kim Rewitz. ■

Forskningen beskrevet i artiklen er finansieret af Danmarks Frie Forskningsfond, Natur og Univers samt Novo Nordisk Fonden.



DANMARKS FRIE FORSKNINGSFOND
INDEPENDENT RESEARCH
FUND DENMARK