

DET NATUR- OG BIOVIDENSKABELIGE FAKULTET
KØBENHAVNS UNIVERSITET



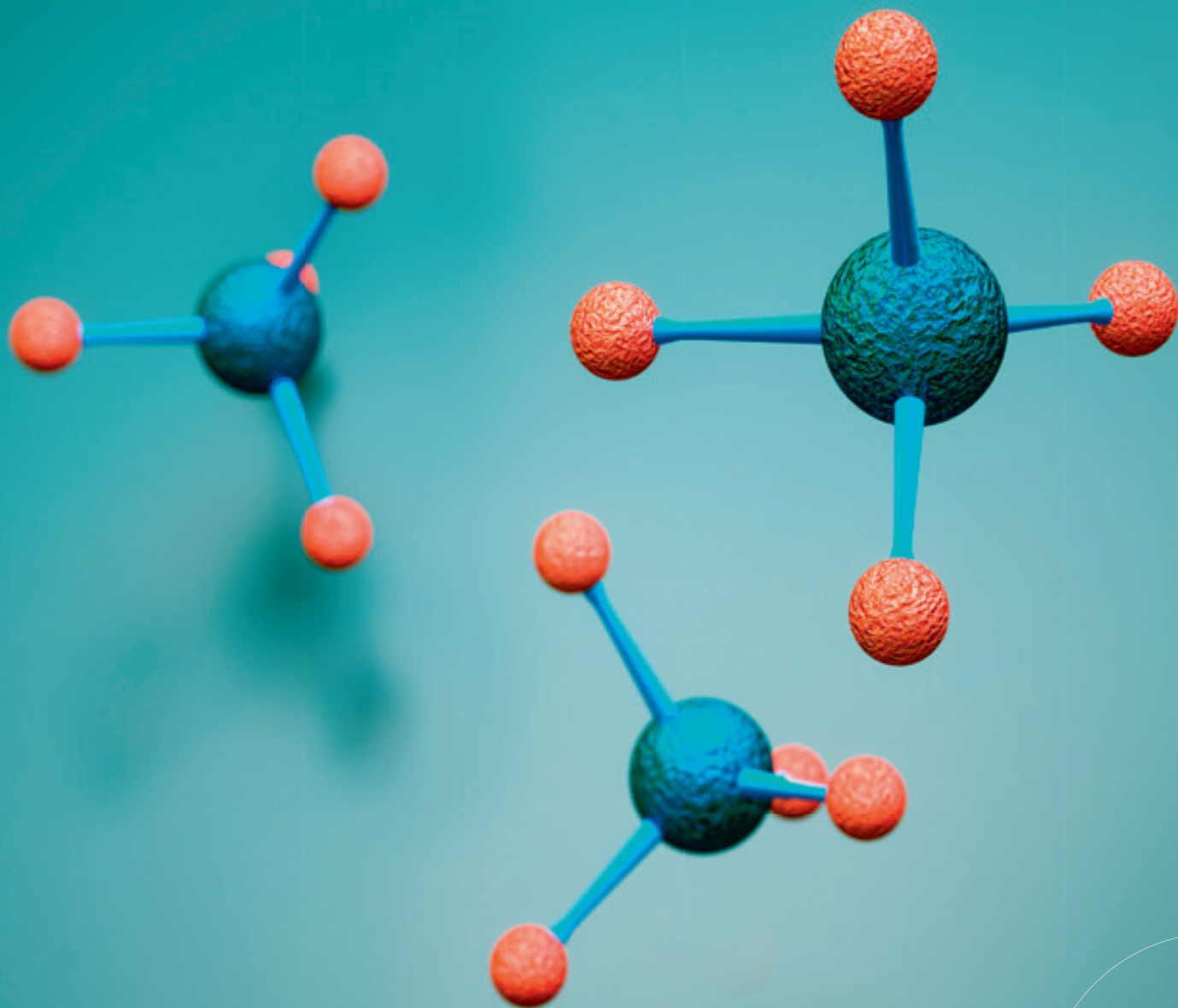
Bioteknologisk forskning

- en inspirationsbog til naturvidenskabelig
undervisning på gymnasier



Biotechnologisk forskning





Redaktør:

Carsten Broder Hansen

Projektleder:

Kommunikationschef Joakim Groth
Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet

Grafisk design og produktion:

Westring + Welling A/S
Illustrationer og grafer omtegnet

2013

ISBNNR:

978-87-995905-0-6



Indholdsfortegnelse

DNA-detektiverne på sporet.....	4
Livsstil: Smart på piller?.....	14
Hurtigere, højere, stærkere – og klogere?	18
Er det snyd?	33
Brystkræft - Kampen mod kemoterapiresistens	36
Vælg selv hvilke spor du vil følge	44
Fedme og diabetes - kampen mod fedmeepidemien.....	46
Mus kan afsløre årsager til fedme.....	58
I et sort hul - og tilbage igen - om depression og behandling.....	60
Nanoteknologi til udvikling af ny medicin	80
Fra biomasse til industriprodukter	89
Fosforsyrer: En tikkende miljøbombe?	102
Multiresistente bakterier - en trussel mod mennesket.....	116
Stamceller - biologi, potentialer og risici.....	134



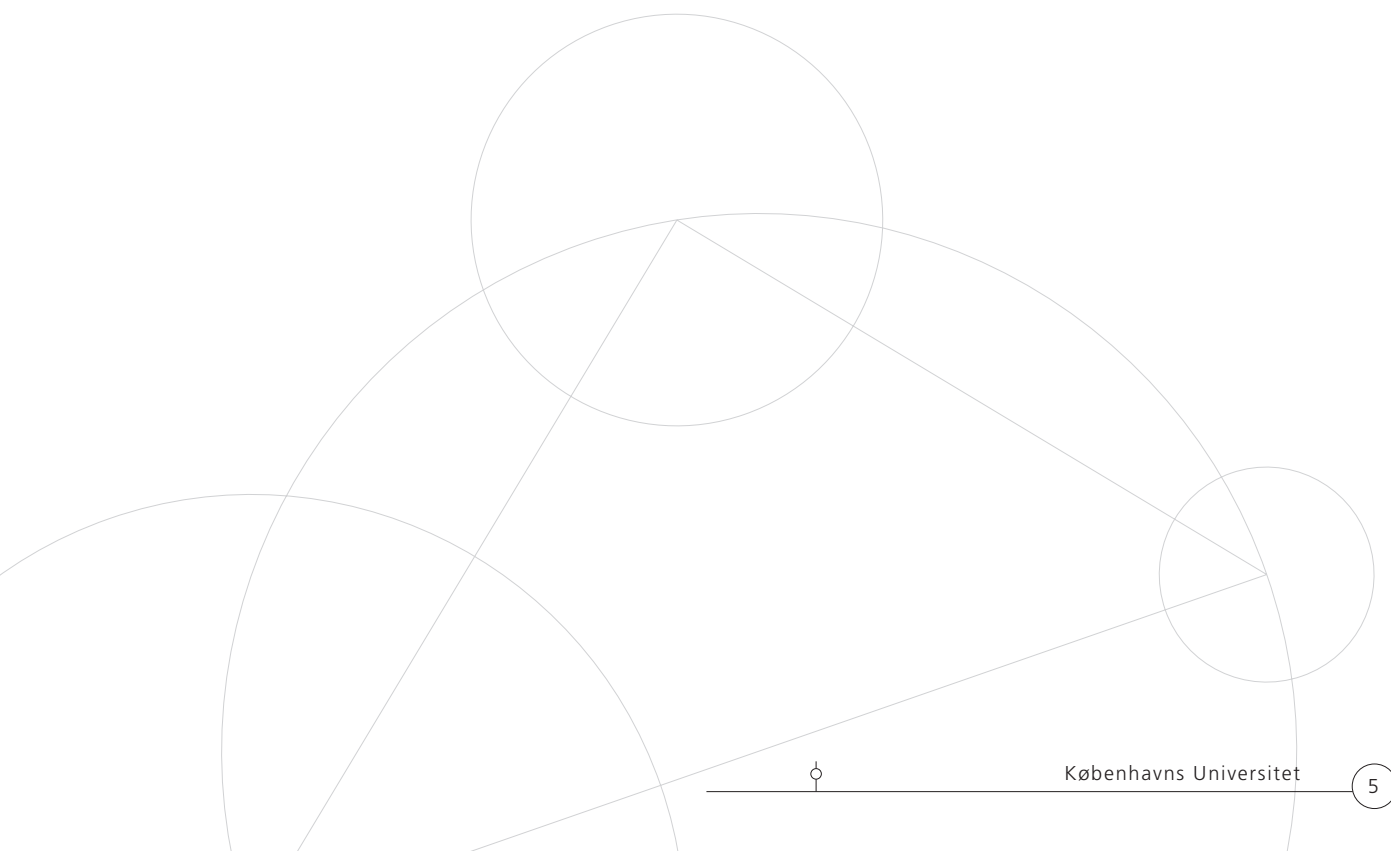
Dna-detektiverne på sporet

Af journalist Svend Thaning, Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet



Det er langt fra sikkert, at alle nutidens mennesker har den samme forfader. Det er et af de spørgsmål, som dna-forskningen og evolutions-biologien er godt i gang med at give os svar på.

2001 var året, da det første gang lykkedes at kortlægge samtlige gener fra top til tå hos et menneske. Det kostede milliarder af kr., og det varede år at tegne denne dna-profil eller genomet (arvemassen) hos et menneske. I dag er dna-teknikken så veludviklet, hurtig og relativt billig, at vi om 10 år med stor sandsynlighed får vores eget personlige dna-kort - ligesom fx et sygesikringsbevis. Det vil rejse en masse etiske og moralske spørgsmål. Bl.a. om samfundet har råd til at behandle alle for nedarvede, skjulte sygdomme, eller om vi kan blive forsikret, blive ansat i et job eller få "sviger-mors ja i kirken", hvis man er genetisk disponeret for "et usundt liv" med rygning, alkohol eller for store portioner på tallerkenen. Men ikke nok med det. Om 40-50 år vil dna-forskningen og bioteknologien i fællesskab betyde, at uddøde og udryddede dyrearter kan vækkes til live igen, som i Spielberg-filmen "Jurassic Park", mener den danske dna-professor Eske Willerslev. Han udelukker heller ikke, at det samme vil være tilfældet med fortidsmennesker, hvad enten det drejer sig om hulemennesker eller berømtheder gennem historien.



Intet mindre end en verdenssensation. "De uddøde får nyt liv," skrev pressen, da historien gik verden rundt. Det var den mest omtalte danske videnskabelige opdagelse i nyere tid, hvis man måler den på, at historien blev sendt ud til ikke færre end 640 millioner mennesker, som havde mulighed for at klikke sig ind på nyheden på internettet, mobiltelefonen, åbne avisen eller se den på tv-skærmen eller lytte til den i radioen. Det var i 2010, da professor Eske Willerslev og hans ph.d.-studerende Morten Rasmussen fra Grundforskningscenter for GeoGenetik på Københavns Universitet skabte revolution inden for dna-forskningen og evolutionsbiologien med denne historie om "De uddøde får nyt liv". Som de første nogensinde havde de to danske forskere genskabt genomet (arvemassen) hos en for længst uddød mand og dermed fremtryllet et meget nøjagtigt billede af, hvordan denne fortidsmand så ud i levende live.

EN GLEMT HÅRTOT SKABTE VERDENSSENSATION

Manden tilhørte den såkaldte Saqqaq-kultur. Han levede i Nordvestgrønland for ca. 4.000 år siden, inden han sammen med sine stammefæller bukkede under for det barske og kolde klima og dermed forsvandt ud af historien uden at efterlade sig andet personligt visitkort end en hårtot. Hårtotten blev fundet i et lag permafrost (frossen jord) ved Diskobugten i 1986 sammen med andre ting fra Saqqaq-kulturen. Arkæologer kunne gennem kulstof 14-analyser fastslå, at hårtotten var ca. 4.000 år gammel. Men længere kom de ikke i deres forsøg på at tegne et billede af manden. Hårtotten blev derefter lagt på hylden i et magasin på Nationalmuseet i København og levede en hengemt tilværelse i magasinerne, indtil professor Eske Willerslev ved et tilfælde mere end ti år senere kom på sporet af den.

"Jeg havde selv været i Grønland og udforsket bopladser på jagt efter rester af mennesker fra netop Saqqaq-kulturen, men forgæves. Under en samtale med direktøren for Statens Naturhistoriske Museum, Morten Meldgaard, kom vi i snak om Saqqaq-kulturen. Han fortalte om hårtotten, som var blevet fundet under en tidligere ekspedition til en boplads i Grønland. Bagefter gik vi i gang med at analysere hårtotten for dna-materiale, efter at vi havde fået accept for det i Grønland. Vi brugte forskellige teknikker, men vidste ikke om det ville fungere, men det gjorde det - bingo," fortæller professor Willerslev.

Professor
Eske Willerslev.

"Om 40 år er det muligt at vække udryddede dyr og fortidsmennesker til live igen"



FOTO: MIKAL SCHLOSSER

Boks 1: Professor Eske Willerslev

Professor Eske Willerslev er en af verdens førende forskere inden for geogenetik og fossilt-dna (dna som gemmer sig i gamle skeletter og knogler hos dyr og mennesker). Eller dna-rester, som ligger i jord (dirt-dna), eller i hår. Til daglig er han leder af Grundforskningscenter for GeoGenetik på Statens Naturhistoriske Museum på Københavns Universitet. Det eneste center af slagsen på verdensplan.

EN FORTIDSMAND MED SKÆVE TÆNDER OG TØR ØREVOKS

Gennem dna-sekventeringer, computerteknikker og biokemiske processer af hårtotten lykkedes det de to forskere at genskabe et næsten identisk billede af manden, som forskerne døbte Inuk ("menneske" på grønlandsk). Gengivelsen viser, hvordan Inuk fysisk så ud i levende live, og hvilke skavanker han gik rundt med, inden han døde i isrøkenen.

Forskerne kunne i detaljer fortælle, at Inuk var lille og tætbygget, havde brune øjne og skæve tænder, blodtype A+ og tendens til skaldethed og tør ørevoks. Han ville også være begyndt at drikke alkohol i større mængder, hvis den berusende drik havde været tilgængelig i det kolde og øde Grønland på daværende tidspunkt, konkluderede forskerne.



HVEM VAR USA'S FØRSTE PRÆSIDENT EGENTLIG?

Den revolutionerende opdagelse og den nye teknik vakte ikke kun opsigt i videnskabelige kredse. Det betød også, at professor Willerslev blev bestormet med tilbud om at analysere hårtotter og andet materiale fra fortiden for bl.a. at tegne et billede af nogle af historiens store personligheder. "Der var fx en privatperson i USA, som havde et portræt af den første amerikanske præsident George Washington, da USA løsrev sig fra England i 1776. Dengang var det almindeligt, at man på bagsiden – under rammen af portrættet – satte en hårtot af den portrætterede person. Derfor ville manden i USA have os til at analysere Washingtons hårtot. Det ville være meget interessant at få Washington og andre amerikanske præsidenter dna-analyseret og på den måde supplere historiebøgerne med "inside viden". Men der skete så meget andet på det tidspunkt, så det blev ikke til noget. Men "Hårtotten fra Grønland" åbnede en ladeport for at dykke ned i fortiden og gøre den levende på en ny måde. Tænk bare på alt det materiale og udstillede genstande – fx menneskekogler og dyrerester - der befinder sig rundt om på alverdens museer eller ligger gemt i ruiner eller i jorden. Det er kun fantasien, pengene og arbejdstiden, som sætter grænser for, hvad der er muligt inden for dette felt. Teknikken stormer derudad, så mulighederne bliver flere og flere. I dag handler det i høj grad som forsker inden for mit felt at få "den gode ide" eller tænke i skæve baner, så man bagefter kan sige "Ja – selvfølgelig. Det er værd at undersøge. Lad os gå i gang". Men det kræver selvfølgelig tid og penge," siger professor Willerslev.

FREMTIDENS DNA-KORT

Det var et kursus i evolutionsbiologi, som han var på som studerende i 1997, der blev startskuddet til professor Willerslevs nuværende karriere. Dengang var det evigheder at aflæse dna-koder. Det var ligesom at fremkalde gammeldags film i et mørkekammer og derefter skrive resultaterne møjsommeligt ind på en computer. "Det lyder dødkedeligt, men vi var lykkelige, når vi fx havde "fremkaldt" 1.500 dna-koder. Men når et menneskes arvemasse (genom) indeholder tre milliarder koder, så var der lang vej til det, som vi forskere og teknikken kan i dag. Og her stopper udviklingen ikke. Inden for de næste 10 år – måske tidligere – er teknikken så velviklet, at vi kan få vores eget dna-kort med ens personlige arvemasse. Man kan kalde det for "fremtidens sygesikringsbevis eller cpr-nummer", hvor alle ens genetiske data er printet ind. Det er både godt og skidt. Godt, fordi det bl.a. bliver muligt at dosere den rette medicin til den enkelte patient. Tænk bare inden for psykiske sygdomme eller i kræftbehandlingen, hvor man ikke altid rammer plet med den rette dosis. Men det er også skidt, fordi udviklingen betyder, at vi hver især får en offentlig profil, som fortæller, hvad der gemmer sig under huden. Fx om man har tendens til at udvikle sygdomme på et eller andet tidspunkt eller har overdreven hang til tobak, alkohol, narko eller for store portioner på tallerkenen. Spørgsmålet er så, om sundhedssystemet har råd til at forebygge netop din nedarvede, "skjulte sygdom" eller om en arbejdsgiver eller et forsikringselskab vil have dig i sin fold, hvis dine gener ikke passer til deres interesser og behov. Og hvad vil svigermor sige, hvis din profil ikke passer til hendes datter eller søn", understreger professor Willerslev.

UDDØDE DYR I LEVENDE LIVE

Men her stopper udviklingen ikke. Fremtiden gør det også muligt at genskabe uddøde eller udryddede dyr, mener professor Eske Willerslev. Altså en pendant til den amerikanske filminstruktør Steven Spielbergs film "Jurassic Park" fra 1993, der handler om en levende dyrepark med forhistoriske dyr, der går amok.

"Så galt går det nok ikke i virkeligheden, men jeg er overbevist om, at vi om 40-50 år kan genoplive fx nogle af de dyr, som vi mennesker selv har udryddet. Moralsk kan jeg ikke se noget galt i fx at vække den udryddede moa-fugl fra New Zealand til live

igen, mens det til gengæld harmer mig, hvordan vi producerer slagtesvin og kyllinger i dag. Dér, hvor jeg sætter grænsen er at genoplive fortidsmennesker i en fremtidsverden. Men hvem ved! Teknikken stormer derudad. Derfor bliver der en masse moralske spørgsmål, som vi skal tage stilling til, inden vi ender i det rene kaos på det punkt. Både på det personlige plan og i en større samfundsmæssig sammenhæng", understreger professor Eske Willerslev.

Det er forsat en gåde, hvorfor den store behårede fortidselefant, mammutten, forsvandt i forbindelse med den seneste istid for over 10.000 år siden. Meget tyder på, at klimaændringer spillede en væsentlig rolle



TEGNING: GERT BROVAD

Boks 1: Nogle af Eske Willerslev og hans teams opdagelser

Inuk: De første til at sammensætte arvemassen fra et fortidsmenneske (Inuk fra Grønland).

Aboriginerne: De første til at sammensætte arvemassen fra Australiens urbefolkning. Samtidig afslørede denne opdagelse, at aboriginerne, som de kaldes, også stod for en tidligere udvandring fra Afrika end andre nutidige mennesker i Europa og Asien.

Jord-dna: Udviklede metoden - at man i to gram gammel jord kan finde dna fra de planter og dyr, som befolkede Jorden for mange tusinder år siden.

Is-dna: Finder verdens ældste dna på bunden af den grønlandske indlandsis, ca. 700.000 tusinde år gammel. Viser desuden, at Grønland havde nåleskov på denne tid, og at den grønlandske indlandsis ikke smeltede væk under sidste mellemistid for ca. 123.000 år siden, da temperaturen var ca. fem grader højere i Grønland end i dag.

Verdens ældste liv: Opdagede i den sibiriske permafrost bakterier, der er ca. ½ million år gamle, og som overlever ved at reparere deres dna.

Naturovervågning: Viser, at der ikke skal mere end et snapseglas med nogle få centiliter søvand eller havvand til at dna-bestemme fisk, hvaler, insekter eller padder, der findes i et bestemt område - fx i en sø eller i afgrænsede dele af de store oceaner.

Indvandring i USA: Finder i flere omgange beviser på, at de første mennesker befolkede USA mindst 1.000 år før man hidtil havde antaget. Det ældste menneske-dna i Nordamerika fandt forskerne i mere end 14.000 år gammel afføring. Opdagelserne ændrede ved den gængse opfattelse af, hvordan menneskene befolkede Amerika. Men andre ord: Den amerikanske historie skal skrives om (se foto).

Yngste mammut-dna: Finder ud af, at mammutten overlevede flere tusind år efter menneskene kom ind i Nordamerika. Opdagelsen ændrede ved den gængse opfattelse af, at mennesket slog mammutten ihjel inden for kort tid, efter at de var ankommet til det amerikanske kontinent.

Årsag til de store istidsdyrs uddøen: Finder frem til, at klimaet og ikke mennesker er den væsentligste årsag til, at 2/3 af de store pattedyr uddøde på den nordlige halvkugle.

Ny teori for insekternes oprindelse: Finder ud af, at verden største dyregruppe, insekterne, ikke opstod i havet, men i ferskvandshuller langt senere end hidtil antaget.

Oprindelsen af de nordiske jægere og samlere: Finder ud af, at de første mennesker i Skandinavien er beslægtede med østeuropæere og russere, og at landbruget kommer sydfra til Skandinavien med indvandrere, der minder om grækere. Nutidens skandinaver er en blanding af disse.

AIDS og Hepatitis C: Laver dna-analyser af gamle vævsprøver fra et hospital i Congo. Opdagelsen førte til, at forskerne kunne føre historien om udbredelsen af AIDS længere tilbage i historien end tidligere. Fra ca. 1950 til omkring 1900. Centret arbejder også med at finde den genetiske kilde til den uhelbredelige hepatitis C (gulsot) og på den måde finde en helbredelsesmetode ud fra kilden.



Hvem var de første mennesker til at befolke Nordamerika for over 14.000 år siden? Med fundet af menneskelige efterladenskaber i en hule i staten Oregon har Eske Willerslev været med til at skrive den amerikanske historie om.

Boks 2: Dna – livets byggesten og motor

Dna (deoxyribonukleinsyre) er en kerne-syre, der indeholder de genetiske oplysninger og instruktioner, der bruges til at udvikle og opretholde alle kendte levende væsener og nogle vira (virusser). Dna blev først gang isoleret i 1869. De tre forskere Wilkins, Watson og Crick beskrev som de første dna-molekylets struktur i 1953. Det indbragte dem Nobelprisen i medicin i 1962. I dag bruges dna-analyser og gentests bl.a. inden for medicinens verden, til at opklare forbrydelser og fastslå familie-relationer – samt naturligvis til samtlige de områder, der omtales i kapitlet.

DEN GENETISKE KODE

Den genetiske kode for alt liv på jorden formes af fire dna-baser eller nukleotider, som de også kaldes: A=Adenin, C= Cytosin, G=Guanin og T=Thymin. Det er groft sagt rækkefølgen af disse fire baser, der afgør, hvilken art og hvilket individ du tilhører. Rækkefølgen af baserne ændrer sig over evolutionær tid ved mutationer. Evolution er den biologiske udvikling og tilpasningsevne, som de levende organismer har gennemgået og stadig gennemgår siden vores forfædre var encellede væsener i urhavet i tidernes morgen for milliarder af år siden. Mutation er forandringer i dna-arvemassen der kan skabe ændringer i et væsen – både i negativ og positiv retning.

DNA-SEKVENTERING

Er den metode, som bruges til at afsløre rækkefølgen af de fire dna-baser eller nukleotider - byggestenene i alle levende væsener. Det er muligt at sammensætte mosaikken af 80 procent af det såkaldte genom (arvemassen) – altså sammensætningen af generne i fx et menneske. Det var først i 2001, at genomet for et levende menneske blev bestemt. Det tog år at opnå dette resultat og milliarder af kr. I dag er teknikken meget billigere og langt hurtigere. Inden for en overskuelig årrække vil det bane vejen for kommerciel udbredelse, og dna-sekventering bliver måske i sidste ende allemandseje. Det er kun de etiske og moralske overvejelser hos os selv og i lovgivningen, som vil sætte grænser for, om vi fx skal sige "ja til hinanden i kirken", blive ansat i et job eller blive forsikret, efter at vores gener har været under dna-luppen.

DNA OG KRIMINELLE

Der gik 20 år før mordet på den 40-årige lærerinde Lene Buchardt Rasmussen, blev opklaret. Morderen var den såkaldte Amagermand, der havde to mord og flere voldtægter på sin samvittighed, før han i 2010 blev idømt livsvarigt fængsel for sine ugerninger. Det var dna-spor, der fældede ham for bl.a. det 20 år gamle uopklarede drab. Politiet havde gemt dna-spor fra gerningsstedet på Vestamager, og så var der bingo, da man tog Amagermandens dna-profil. En lignende sag i Holsted i Jylland fik en dramatisk og sørgelig afslutning, da en familiefar begik selvmord, efter først at have dræbt sin kone og to unge døtre. Politiet havde dna-bevis på, at manden, der var avisbud om natten, havde voldtaget en række ældre kvinder på egnen. Men dna-beviser kan også føre til det modsatte: Frifindelse for forbrydelser, man ikke har begået. Det er der adskillige eksempler på fra de amerikanske fængsels døds gange. Her har fanger siddet i årevis og ventet på at blive henrettet, men er blevet reddet i sidste øjeblik, fordi dna-pilen har peget på andre mordere eller fordi myndighederne fik fysisk bevis på, at de dødsdømte umuligt kunne være gerningsmændene. Dna-analyse spillede også en væsentlig rolle i forbindelse med jagten på verdens mest eftersøgte terrorist Osama Bin Laden. Han blev opsporet i den pakistanske garnisonsby Abbottabad i 2011 og dræbt af amerikanske specialstyrker efter at have været på flugt i 10 år. De amerikanske soldater tog dna-prøver af liget for at sikre sig, at det var ham og ikke en dobbeltgænger, som flere af historiens politiske personligheder har benyttet sig af.



125

Gennembrud i bevisførelse via dna har ført til, at mange indsatte er blevet frifundet for forbrydelser de ikke har begået. Dna-beviser har også reddet folk, der ellers var dødsdømte.

A photograph of a woman in profile, facing left, wearing a white, short-sleeved, cropped top with a wrap-style front. She has large hoop earrings and a small clip in her hair. The background is a blurred, warm-toned interior, likely a nightclub or bar, with red and orange lighting. The text 'Livsstil: Smart på piller?' is overlaid in white on the left side of the image.

Livsstil: Smart på piller?

Af Rolf Haugaard Nielsen, videnskabsjournalist

HVAD ER LIVSSTILSMEDICIN?

Begrebet "livsstilsmedicin" er blevet en del af vores ordforråd og anvendes oftere og oftere i medierne. Men hvad betyder det?

Er der tale om livsstilsmedicin...

- Når fru Petersen skaffer p-piller til sin mindre-årige datter for at undgå, at pigebarnet bløder under ferien i Ægypten?
- Når samme fru Petersen selv bruger p-piller, så hun kan have sex uden at risikere at få flere børn?
- Når Børge supplerer træningen i fitnesscentret med anabole steroider for at få musklerne til at svulme?
- Når professionelle cykelryttere sluger EPO for at klare de nærmest umenneskelige strabadser i Tour de France?
- Når halvgamle Hr. Hansen snupper lidt Viagra for at gøre sin unge kone glad i sengen? Når 20-årige Brian gerne vil være byens førende superelsker med medicinsk hjælp? Eller når midaldrende Hr. Jensen bruger lægemidlet til at afhjælpe sit reelle, sygdomsbetingede potensproblem?
- Når pensionist Sørensen smører sig ind i testosteron creme og guffer melatonin i håb om at forlænge sin manddom ind i evigheden?
- Når fru Nielsen mildner overgangsalderens svøber med hormonterapi?
- Når fru Eriksen tager injektioner med Botox for at glatte rynkerne under øjnene ud?
- Når fru Iversen køber sexplastre på internettet, så det endelig bliver i aften, skat.
- Når Pia dulmer sin eksamensnervøsitet med beta-blokkere?
- Når Richard tager Ritalin for at øge opmærksomheden og præstationsevnen ved det grønne eksamensbord? Eller når direktøren i den multinationale megakoncern gør præcis det samme for at være helt på toppen, når han skal holde sin store tale ved det årlige aktionærmøde?
- Når professor Mogensen napper et par Modafiniler for at slippe for jetlag, når han vender hjem fra sin forelæsning i USA?
- Når piloterne i Air Force i pressede situationer i felten forsynes med amfetamin som *go-piller*?
- Når Niels og Nina indtager naturlægemidlet Ginkgo-ekstrakt i håb om at forbedre hukommelsen?
- Når Louise spiser "lykkepiller" for at komme sig over en kærestesorg? Eller når Anders bruger det samme lægemiddel til at afhjælpe sin depression?
- Når chefredaktør Poulsen hælder dagens tyvende kop kaffe ned, mens hun energisk gumler nikotintyggegummi?
- Når Viggo tager sin antabus og Hanna sin metadon?

Lidt forvirret? Ikke så underligt, for det er massemedierne også. Det blev der sat en tyk streg under, da professor Claus Møldrup fra Institut for Farmaci ved Københavns Universitet undersøgte brugen af begrebet livsstilsmedicin i engelsksprogede aviser og tidsskrifter. Møldrup er samfundsfarmaceut, og han forsker i de nyeste tendenser i anvendelsen af lægemidler set ud fra både individets og samfundets perspektiver. Et af hans fokusområder er brugernes opfattelse af livsstilsmedicin, som benyttes til at forbedre præstationer i dagligdagen.

Claus Møldrup dokumenterede mediernes begrebsforvirring ved hjælp af databasen Lexis-Nexis, som både indeholder nyhedsmedier og juridiske tidsskrifter. Undersøgelsen omfattede 29.000 tidsskrifter, hvori begrebet livsstilsmedicin blev brugt 3171 gange i årene fra 1978 til 2003. Artiklernes forfattere forsøgte sig med ikke mindre end 23 forskellige forklaringer på livsstilsmedicin, men ofte var der ingen definition overhovedet.

"At mange medier bruger ordet uden at vide eller forklare, hvad det egentlig dækker over, er naturligvis problematisk set fra et videnskabsmæssigt synspunkt", siger Claus Møldrup.

DEFINITION 1: FORBRUG AFLEDT AF LIVSSTIL

En måde at betragte livsstilsmedicin på er at dele ordet op i livsstil og medicin. På den måde bliver livsstilsmedicin til al medicin, der anvendes mod lidelser, som er afledt af en persons livsstil. Denne definition anvendes hyppigt.

"Ved nærmere eftertanke er definitionen ikke særlig god. Mængden af lidelser, der er en konsekvens af vores livsstil, er jo ganske omfattende. For eksempel vil livsstilsmedicin så inkludere kemoterapi til behandling af lungekræft som følge af rygning. Hvis man anvender en så bred definition, vil en meget stor del af de lægemidler, der i dag er på markedet, kunne betragtes som livsstilsmedicin, og så har begrebet jo ingen forklarende værdi", siger Claus Møldrup.

Potensmidlet Viagra er et eksempel på et lægemiddel der også kan betragtes som livsstilsmedicin.

FOTO: CARSTEN BRØDER HANSEN



DEFINITION 2: BESTEMTE LÆGEMIDLER

Man kan udråbe specifikke lægemidler som livsstilsmedicin, og det er oftest sådan, at populære medier bruger begrebet. Det bedst kendte eksempel er lægemidler til behandling af impotens, som uden tøven kaldes livsstilsmedicin.

En lille historie: Hr. Jensen og Hr. Hansen er begge 50 år. Jensen har haft diabetes, siden han var teenager, og har nu fået problemer med potensen. Jensen opfatter selv problemet som sygdom. Hansen derimod er frisk og rask. Han har været så heldig at møde en dejlig kvinde, som er femten år yngre. Som en naturlig følge af Hansens alder er den seksuelle aktivitet ikke helt som i den glade ungdom. Men en ung kone stiller sine krav, og dem vil Hansen gerne kunne leve op til. Hansen betragter sig ikke som syg, han er blot ved at komme op i årene. Jensen og Hansen bruger den samme medicin mod impotens.

"Ved generelt at udråbe lægemidlet til livsstilsmedicin, diskriminerer man Jensen, som faktisk er syg, mens raske Hansen ganske rigtigt bruger lægemidlet som livsstilsmedicin. Endnu værre bliver det, hvis sundhedsmyndigheder og forsikringselskaber begynder at prioritere med udgangspunkt i en sådan definition. En mulig konsekvens kunne være, at man besluttede, at der ikke skulle ydes tilskud til lægemidler, der defineres som livsstilsmedicin. I Jensens tilfælde ville dette med rette kunne opfattes som diskrimination af hans diabetes", siger Claus Møldrup.

DEFINITION 3: ANVENDELSEN ER AFGØRENDE

Eksemplet illustrerer, hvorfor man er nødt til at inddrage behandlingssituationen i definitionen. For livsstilsmedicin findes (endnu) ikke i sig selv! Det er anvendelsen, der kan gøre et lægemiddel til livsstilsmedicin.

"Livsstilsmedicin er lægemidler, der ud over at kunne lindre, helbrede og forebygge kan bruges til at forbedre tilstande, som ikke betragtes som sygelige. Et sådant lægemiddel bliver først til livsstilsmedicin, hvis individet, der indtager lægemidlet, ikke betragter sig selv som syg, men blot anvender lægemidlet som led i en livsstil," siger Claus Møldrup.

Har Møldrup ret? Eller mangler vi endnu at finde en præcis definition på livsstilsmedicin?



Hurtigere, højere, stærkere – og klogere?

Af Rolf Hugaard Nielsen, videnskabsjournalist



Cykelryttere er berygtede når det gælder brug af doping. Bjarne Riis grundlagde sin sejr i Tour de France i 1996 på vej op ad bjerget Hautacam, hvor ingen af konkurrenterne kunne følge med ham. I 2007 indrømmede Riis på et pressemøde: "Jeg har taget doping. Jeg har taget EPO".

Professionelle atleter og i stigende omfang ganske almindelige mennesker har gennem årtier brugt medicin til at forbedre deres fysik. Samtidig findes der stoffer, som kan øge opmærksomheden, og hukommelsesfremmere testes i kliniske forsøg.

DOPING

EPO står for hormonet erythropoietin, der stimulerer knoglemarven til at producere røde blodlegemer, som transporterer ilt rundt i kroppen. Hormonet dannes i nyrerne, og patienter med kroniske nyreskader producerer for lidt af det. Følgen er, at patienterne lider af blodmangel, og det blev EPO udviklet til at behandle.

Allerede i 1980'erne blev der lavet eksperimenter med raske hunde, som fik indsprøjtet hormonet, hvilket øgede mængden af røde blodlegemer i deres blod. Resultaterne af hundeforsøgene fik ambitiøse atleter i udholdenhedssport som langrend, roning, maratonløb og cykelsport til at bruge stoffet til at øge præstationsevnen - godt hjulpet af skruppelløse læger.

EPO's effekt på raske atleter er kun undersøgt i ganske få forsøg, og den klassiske undersøgelse blev lavet i 1991 på Karolinska Institutet i Stockholm. Gennem seks uger fik 15 raske og veltrænede frivillige forsøgspersoner tre ugentlige indsprøjtninger med EPO. Virkningen var dramatisk. Den maksimale iltoptagelse steg med 10 procent, og det samme gjorde forsøgspersonernes udholdenhed - på trods af, at blodet bliver sværere at pumpe rundt i kredsløbet, når det bliver mere tyktflydende.

Studiet gav også et indblik i bivirkningerne. Forsøgspersonernes blodtryk steg voldsomt under fysisk udfoldelse, hvilket medfører akut risiko for, at blodkar sprænges ved ekstrem fysisk anstrengelse som cykelløb i bjerge. Et langvarigt misbrug af EPO medfører for højt blodtryk, slid på hjertet og stive blodkar, hvilket øger risikoen for at dø af en blodprop i hjertet. Den anden væsentlige bivirkning er, at blodet bliver mere tyktflydende, og det øger risikoen for blodpropper generelt.

Anabole steroider fremmer proteinsyntesen og er dermed vævsopbyggende, hvorved muskelmassen øges. Kroppen kan trænes hårdere og i længere tid, men steroiderne kan medføre skader, fordi muskulaturens styrke øges hurtigere end styrken i knogler, sener og ledbånd. Almindelige bivirkninger hos mænd er hårtab, lysere stemme, uren hud, øget aggressivitet, impotens, nedsat sædkvalitet og sterilitet, mens kvinder risikerer at få dyb stemme, skægvækst, mere behåring på kroppen, uren hud, vækst af klitoris og menstruationsforstyrrelser. Unge, der ikke er fuldt udvoksede, risikerer ved brug af anabole steroider, at deres længdevækst går i stå. Blandt de mere alvorlige bivirkninger er forhøjet blodtryk og større risiko for åreforkalkning og for leverkræft.

Man skulle tro, at bivirkningerne ville holde folk langt væk fra honningkrukken, men især anabole steroider bruges af mange. At stofferne er forbudte og på den internationale dopingliste har ikke standset misbruget. Anabole steroider anvendes i stort omfang uden for konkurrenceidrætten alene med den hensigt at gøre brugeren større og stærkere.

POTENS OG SEXLYST

I de senere år har vi så fået Viagra, Cialis og Levitra, der ikke blot anvendes til at behandle sygdomsbe-
tinget impotens, men også som seksuelle præsta-
tionsfremmere for raske mænd. I 2004 begyndte
medicinalfirmaet Pfizer, der fremstiller Viagra, at
markedsføre potenspillen til 20-årige mænd, som
ikke nødvendigvis behøver at være syge. Kampag-
nens budskab var klart: Viagra er til alle, som har
problemer med rejsningen en gang imellem. Og
hvem har ikke det? I Danmark gik meldingen rent
ind på lystavlen. Salget af Viagra blev fordoblet i
årene fra 1998 til 2008.

Samtidig er der godt salg i cremer med testosteron,
som allerede i 2003 blev udskrevet til to millioner
mænd i USA; primært midaldrende og ældre.
Mange af brugerne giver udtryk for, at testosteron
styrker kroppen, øger libidoen og sætter hjernen i
et højere gear. Som den 58-årige Joe Marcklinger
fra Boston udtrykte det i *Nature*: "Jeg har fået mere
energi og har genvundet min sunde appetit på mad
og sex. Jeg føler mig ti år yngre".

Imens debatterer eksperterne heftigt, om ældre
mænd overhovedet har gavn af behandlingen, og
om den kan medføre bivirkninger. En mulig bivirk-
ning er øget risiko for prostatakræft, men spørgs-
målet er kun blevet undersøgt i små kliniske forsøg,
og resultaterne er uklare.



Selvfølgelig har medicinalindustrien også et godt
øje til kvinders seksualitet, hvor problemet i højere
grad er manglende lyst end manglende evne som
i mændenes tilfælde. Kapløbet om at udvikle
lystfremmende medicin til kvinder gik for alvor i
gang, da en videnskabelig artikel i *Journal of the
American Medical Association* i 1999 vurderede, at
43 procent af alle amerikanske kvinder mellem 18
og 59 år har en "seksuel dysfunktion".

Denne opsigtsvækkende konklusion byggede på en
undersøgelse, hvor 1749 kvinder og 1410 mænd
besvarede de samme spørgsmål. Kvinderne blev
defineret som seksuelt dysfunktionelle, hvis de rap-
porterede om et af de følgende problemer – mangel
på begær, vanskeligheder med at blive seksuelt
ophidset, manglende evne til at få orgasme, angst
for ikke at kunne fungere seksuelt, smerter under
samlejet eller manglende glæde ved sex. Adskil-
lige forskere har siden hen sat spørgsmålstejn ved
artiklens konklusioner. For det første blev kvinderne
ikke spurgt, om deres problemer var store nok til
at genere dem for alvor. For det andet – og det er
nok så fundamentalt – er der ingen definition på
kvinders normale sexlyst, hvilket jo gør det svært at
definere manglende lyst. For det tredje er følelserne
for partneren vigtigere for mange kvinders seksuelle
tilfredsstillelse end at få orgasme.

Den slags spilfægterier har ikke bremsset medi-
cinalindustrien, og i 2006 godkendte EU og dermed
Lægemiddelstyrelsen i Danmark et sexplaster til
kvinder. Plastret, som kaldes Intrinsa og markeds-
føres af Procter & Gamble, udskiller det mandlige
kønshormon testosteron, der fremmer seksuelle
fantasier og lysten til sex. Intrinsa er receptpligtig
og må kun anvendes under lægelig kontrol, fordi
behandlingen kan medføre bivirkninger som kløe,
eksem, skægvækst, hårtab, angst, migræne, søvn-
løshed og brystsmerter.

Plastret er oprindeligt udviklet til at behandle
manglende sexlyst hos kvinder, der har fået fjernet



FOTO: COLORBOX

livmoderen og begge æggestokke, men det markedsføres bredt til kvinder på samme måde som potensmidler til mænd. Dét sker bl.a. via en ukritisk gengivelse af konklusionen i den omdiskuterede undersøgelse, som definerer næsten halvdelen af alle kvinder som seksuelt dysfunktionelle.

En ting står dog ikke længere til diskussion – nemlig, at der er penge i præstationsfremmere – og ikke kun til brug i dobbeltsengen. Selv om direktørerne i medicinalindustrien normalt undlader at sige ordet "livsstilsmedicin", er interessen stigende. En

Vi vil så gerne have, at vores samliv og sexliv er godt, helst fantastisk.



anonym neurolog har udtrykt det på denne måde i *Scientific American*: "I 1990'erne holdt industrien sig på afstand af præstationsfremmere, men jeg vil tro, at Viagra's enorme succes har fået mange virksomheder til at skifte mening".



FOTO: NASA

Top Gun: Amfetamin gør ifølge kilder fra USA's luftvåben astronauter og piloter i stand til at være på toppen, selv om de ikke har sovet i 40 timer.

TÆNDT TRODS TRÆTHED

Mennesket har lang erfaring med stimulanser, der øger opmærksomheden. Tag en kop kaffe til; det virker faktisk. En anden præstationsfremmer er amfetamin, som siden 1930'erne har været brugt som et slankende og opkvikkende middel. Amfetamin er et stærkt vanedannende narkotikum, og ved fortsat brug sker der hurtigt en tilvænning med trang til større doser, ledsaget af søvnløshed, uro og i visse tilfælde psykoselignende tilstande.

Men ingen tvivl om, at amfetamin kan gøre nytte i pressede situationer. Allerede under Anden Verdenskrig tillod US Air Force, at piloter brugte stoffet som *go-piller*, når de var nødt til at flyve alt

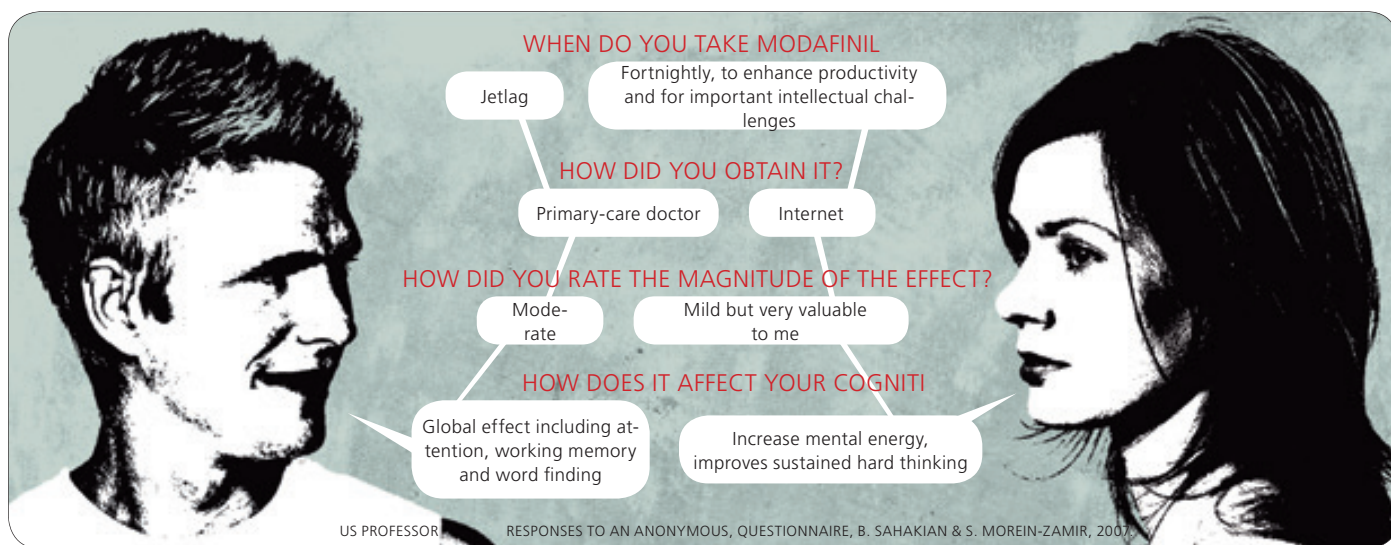
for mange timer i træk. Siden er virkningen blevet gennemtestet på Walther Reed Army Institute of Research. Amfetamin øger ikke præstationsevnen hos folk, der i forvejen er veludhvilede og i topform, men sætter udmattede mennesker i stand til at opretholde et højt præstationsniveau. I årene fra 1993 og fremefter har John Cadwell udført dobbelt-blinde forsøg med både mandlige og kvindelige piloter; dels i helikoptersimulatorer, dels i rigtige helikoptere. Forsøgene viser, at amfetamin får piloterne til at fungere stort set optimalt, selv om de ikke har sovet i 40 timer.



I de senere år har forskere fra centret udført forsøg med lægemidlet Modafinil (også kendt som Provigil), der normalt bruges til at behandle narkolepsi; en sygdom, hvor patienterne overvældes af anfald af uimodståelig søvntrang af nogle minutters varighed - normalt ud på eftermiddagen eller om aftenen. Ved eksperimenterne blev 50 frivillige forsøgspersoner holdt vågne i 54 timer, og efter 40 timer fik de henholdsvis Modafinil, koffein eller et placebo-stof. Den højeste dosis Modafinil på 400 mg dæmpede trætheden mærkbart og genoprettede stort set præstationsevnen. Men forsøgene viste også, at en dosis koffein på 600 mg var lige så effektiv; det svarer til hurtig nedsvælgning af seks kopper stærk kaffe. I 2003 drog John Cadwell følgende konklusion i *Scientific American*: "Jeg tror, at vi på et tidspunkt vil åbne for anvendelse af Modafinil i militæret, men medicinen vil næppe erstatte de nuværende *go-piller* til piloter. Med amfetamin har vi 50 års praktisk erfaring og bjerge af resultater fra laboratorieforsøg. Så langt er vi ikke kommet med Modafinil endnu."

I det civile liv er Modafinil blevet en kassesucces, og medicinalfirmaet Cephalon har øget det årlige salg af lægemidlet fra 25 millioner dollar i 1999 til 575 millioner dollar i 2005. I betragtning af, at narkolepsi er en meget sjælden sygdom, er det åbenbart, at Modafinil, som let kan skaffes på internettet, bruges som livsstilsmedicin.

Det er fx tilfældet blandt skifteholdsarbejdere og ikke mindst i akademiske kredse. I 2007 skrev Babara Sahakian og Sharon Morein-Zamir fra University of Cambridge i England i *Nature*: "Vi ved, at en række af vore videnskabelige kolleger i USA og Storbritannien bruger Modafinil til at modvirke jetlag, for at øge deres produktivitet og mentale energi, eller for at kunne klare krævende intellektuelle udfordringer. Mange af dem lægger mere vægt på de umiddelbare og mærkbare fordele ved at tage lægemidlet end på den uklare legale status og de mulige bivirkninger." Sahakian og Morein-Zamir baserede deres konklusion på besvarelserne af et anonymt spørgeskema, som de havde sendt til akademikere på begge sider af Atlanten.



I 2008 fulgte *Nature* op med et uformelt online spørgeskema til læserne af det videnskabelige tidsskrift. 1400 abonnenter fra 60 lande besvarede spørgsmålene. Af dem havde 20 procent brugt præstationsfremmere som Ritalin og Modafinil for at forbedre koncentrationsevnen og modvirke jetlag eller beta-blokkere for at dæmpe sceneskræk, fx under forelæsninger.

Sammenlignet med amfetamin giver Modafinil beskedne bivirkninger, men der har været nogle få tilfælde med alvorlige hudsygdomme, som krævede hospitalsindlæggelse. Det er endnu uklart, om brug gennem lang tid vil medføre skader hos raske mennesker eller skabe afhængighed og behov for større doser.

COOL TIL EKSAMEN

Et andet stof, som bruges som præstationsfremmer, er lægemidlet Ritalin, der normalt udskrives til hyperaktive børn med diagnosen ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder). Medicinen hjælper børnene med at koncentrere sig. Ifølge Lægemiddelstyrelsen steg antallet af danske børn og unge, som får ordineret ritalin, fra 1300 i 2000 til 17.000 i 2010. Antallet af voksne brugere over 20 år er steget fra 800 til 15.000 i samme periode, selv om medicinen ikke er godkendt til behandling af voksne.

På raske mennesker virker Ritalin i stil med speed, og lægemidlet er blevet en populær præstationsfremmer på amerikanske high schools og universiteter. I følge en artikel fra *Nature* i 2008 anvender op mod 25 procent af de studerende ved nogle amerikanske universiteter stoffet; fx i forbindelse med eksamensforberedelser og eksaminer.

Brug af medicin ved eksaminer er heller ikke ukendt herhjemme, hvor der er eksempler på, at studerende har fået udskrevet recepter på beta-blokkere for at dæmpe deres eksamensnervøsitet. Beta-blokkere bruges normalt ved behandling af

forhøjet puls og forhøjet blodtryk, men kan også dæmpe visse former for angst.

Præstationsfremmere fra kaffe til Ritalin har én begrænsning til fælles. De formindsker træthed og øger koncentrationsevnen, men de har ingen effekt på langtidshukommelsen. Så hvis man bruger Ritalin – eller drikker masser af kaffe - op til en eksamen, hjælper det ikke en med at huske den indlærte viden bagefter.

Bliver der efterspørgsel på lægemidler, som fremmer langtidshukommelsen, hvis vi en dag kan købe dem på apoteket?

Et fingerpeg er, at ekstrakter fra Tempeltræets blade er verdens mest solgte naturlægemiddel. Ginkgo-ekstrakt kan bruges medicinsk til behandling af patienter med Alzheimers sygdom, og kliniske forsøg tyder på, at stoffet i et beskedent omfang kan afhjælpe symptomerne. At ekstraktet også kan fremme raske menneskers hukommelse er tvivlsomt, men det enorme salg viser tydeligt, at brugerne mener, at Ginkgo optimerer deres evner til at lære og huske.

I løbet af de næste årtier vil der sandsynligvis komme lægemidler på markedet, som ikke blot virker mod demens, men som også fremmer langtidshukommelsen hos raske.



$$(b) \quad a_n = (-1)^n$$

$$(c) \quad a_n = (-1)^n \frac{1}{n}$$

$$(d) \quad a_n = n$$

$$(e) \quad a_n = \left(1 + \frac{1}{n}\right) b_n \quad \text{where}$$

$$(f) \quad a_n = b_n c_n \quad \text{where}$$

FOTO: CARSTEN BRONDER-HANSEN

I USA anvendes Ritalin i betydeligt omfang af studerende som præstationsfremmer. Vi kommer sandsynligvis til at se den samme udvikling herhjemme, hvor forbruget af ritalin til behandling af hyperaktive børn – samt voksne over 20 år – er eksploderet i de senere år. Det samme gælder omsætningen, som steg fra 3 millioner kr. i 2000 til 246 millioner kr. i 2010

DEN SMARTE MUS

En lille historie. I 2003 besøgte videnskabsforfatteren Stephen Hall firmaet Helicon Therapeutics på Long Island, New York. Han blev fascineret af, hvad han så:

"På en vinterdag i april stod Tim Tully og jeg i laboratoriet og så fremtiden for menneskets hukommelse og intellekt udfolde sig – eller i det mindste en mulig version af den. Udenfor var der snestorm. Jeg nævner vejret, fordi det mindede både Tully og

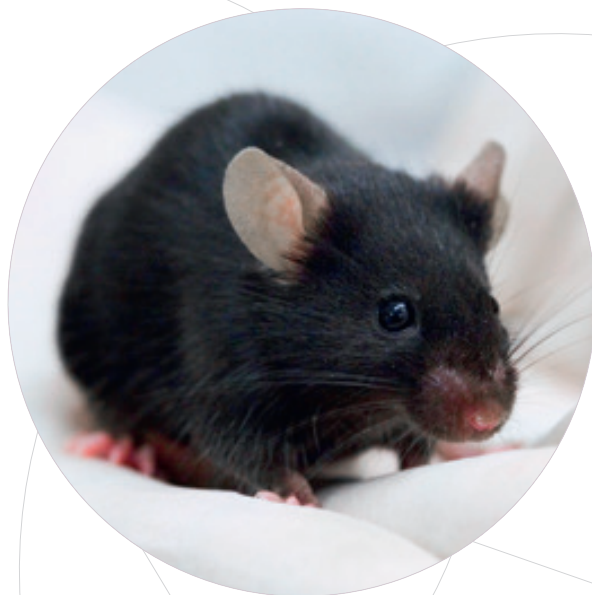
mig selv om vintrene i vores barndom i Midtvesten for mange år siden. Den vedvarende bevarelse af den slags erindringer og de biologiske processer, som lagrer dem i hjernen, står i centrum af den neurofarmakologiske revolution, som udfolder sig i laboratorier som dette."

"Tim Tully, neuroforsker fra Cold Spring Harbour Laboratory og grundlægger af Helicon Therapeutics, er en af de ledende eksperter inden for kapløbet om at udvikle nye former for medicin, der kan

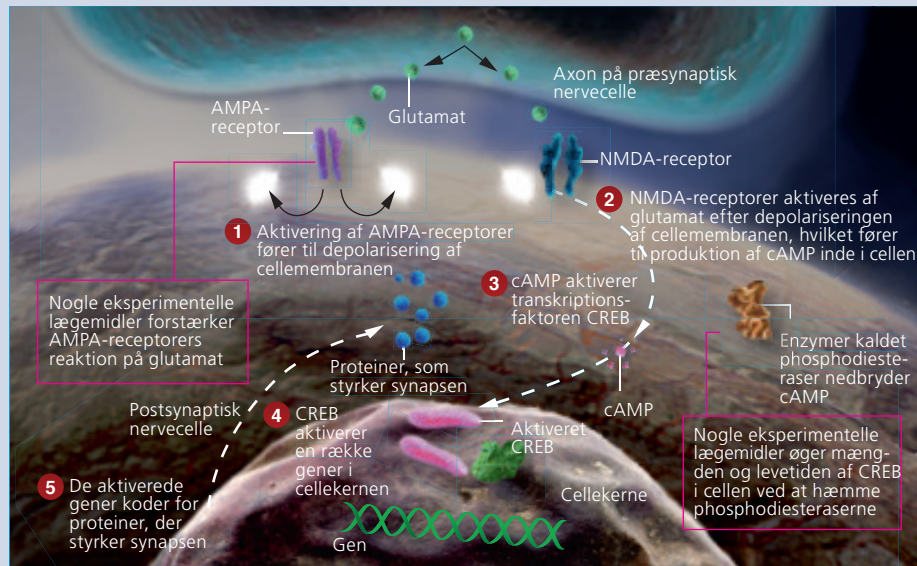
forbedre hukommelsen hos demente; lægemidler, som designes ud fra en stadig mere sofistikeret molekylær forståelse af, hvordan vi kan huske alt fra barndommens snestorme til, hvor vi lagde bilnøglerne for en halv time siden."

"Det drejer sig om forståelse og manipulation af det menneskelige intellekt, men fremtiden åbenbares i form af medicinerede mus. På Tullys computerskærm kan jeg se, hvordan en mus bliver lukket ind i et glasbur med to objekter, som begge er mærket med duftspor og har bevægelige dele, som musen kan røre ved og føle. En normal mus, som tilbringer et kvarter i buret, husker dagen efter oplevelsen så godt, at den straks opdager enhver forandring i miljøet, når den lukkes ind i buret igen. Men hvis musen kun tilbringer tre og et halvt minut i buret, er der ikke tid nok til, at erindringen lagres i langtidshukommelsen. Så undersøger musen det hele forfra."

"Musen, vi ser på, har kun været i buret i tre og et halvt minut dagen før. Et af de to objekter er skiftet ud med et nyt, som musen aldrig har set før. Normalt ville musen ikke have kunnet huske objektet fra gårsdagen, og derfor ville den have undersøgt begge objekter med lige stor interesse. Men denne mus har fået en hukommelsesfremmer. Tully beskriver musens handlinger som en ivrig sportskommentator: "Se han går lige hen til det nye objekt, det gamle gider han ikke engang se på, nu går han rundt om det, nu kravler han op på det og undersøger det". Forklaringen på musens totale mangel på interesse for det gamle objekt er, at den kan huske objektet fra dagen før. Derfor gider musen ikke spille tid og kræfter på det kendte objekt, men undersøger nysgerrigt det nye. Medicinen har lagret gårsdagens erindring i musens langtidshukommelse på under en fjerdedel af den tid, som normalt er nødvendig for, at det kan lade sig gøre."



Lagring af hukommelsesindtryk i langtidshukommelsen



Korttids- og langtidshukommelse

Korttidshukommelse skabes ved udveksling af signalstoffer mellem nervecellerne.

For at et hukommelsesindtryk kan lagres i lang tid eller permanent, er proteinsyntese nødvendig.

TRIN FOR TRIN:

- 1) Den stimulerende neurotransmitter glutamat binder sig til AMPA-receptorer på nervecellerne. AMPA-receptorerne reagerer øjeblikkeligt ved at åbne ionkanaler for Na^+ , som strømmer ind i cellen. Det depolariserer cellemembranen.
- 2) Depolariseringen af cellemembranen medfører, at glutamat nu kan aktivere NMDA-receptorer, som åbner ionkanaler, der får Ca^{2+} til at strømme ind i cellen. Det fremkalder lang-tids-potentiering (LTP), hvorved cellens følsomhed over for glutamat øges. Ved LTP fragtes receptorer for glutamat fra interne lagre i cellen til cellemembranen, hvor receptorerne kan stimuleres af glutamat. LTP skaber en kortvarig lagring af hukommelsesindtrykket (dage til uger).
- 3) Ved fortsat aktivering af NMDA-receptorerne øges produktionen af cAMP inde i cellerne, og det fører til aktivering af transkriptionsfaktoren CREB.
- 4) CREB binder sig til DNA i cellekernen og aktiverer en række gener.
- 5) Generne koder for dannelsen af proteiner, som bevæger sig ud til cellemembranen, hvor de forstærker synapsen. Nogle af proteinerne er strukturelle byggesten, mens andre har operative funktioner og danner flere receptorer, ionkanaler og transportere i synapsen. Styrkelsen af synapsen fører til, at erindringen lagres i langtidshukommelsen.

HUKOMMELSESFREMME

Lægemidlet, som fremmede musens langtidshukommelse, er en såkaldt CREB-forstærker (cAMP Response Element-Binding Protein). Når et hukommelsesindtryk lagres i et nervekredsløb, øges produktionen af signalmolekylet cAMP inde i nervecellerne. Det fører til syntese af transkriptionsfaktoren CREB, som binder sig til DNA i cellekernen og aktiverer en række gener, der koder for dannelsen af proteiner, som styrker synapserne mellem nervecellerne og lagrer hukommelsesindtrykket. Jo mere CREB, der er i nervecellen, jo hurtigere konsolideres indtrykket i langtidshukommelsen.

Normalt nedbryder enzymer, phosphodiesteraser (PDE), cAMP i nervecellerne, hvilket begrænser koncentrationen af CREB. Medicinen, som fremmede musens langtidshukommelse, hæmmer enzymernes nedbrydning af cAMP med den konsekvens, at mængden af CREB i cellen øges.

Helicon Therapeutics begyndte at teste hukommelsesfremmere på mennesker i kliniske forsøg i 2004. Målene er i første omgang behandling af demens og alderssvækket hukommelse. Men som Tim Tully udtrykte det i Nature Reviews Drug Discovery i 2003: "Det er selvfølgelig ikke forbigået vor opmærksomhed, at CREB-forstærkere kan forbedre hukommelsen hos unge og raske individer. Det har skabt frygt for, at hukommelsesfremmere vil blive brugt som livsstilsmedicin af enhver, som ønsker at lære et ekstra sprog, blive gode til at spille på et musikinstrument eller klare en vanskelig eksamen."

Indtil videre er Helicon Therapeutics nået længst med en CREB-forstærker, som udvikles i samarbejde med det svenske firma Orexo. Først viste firmaets fase 1 forsøg, hvor sikkerheden testes på raske, frivillige forsøgspersoner, at hukommelsesfremmeren var sikker både for unge og ældre. Siden er der gennemført et fase 2 forsøg, hvor medicinen blev afprøvet på en gruppe ældre mennesker med svækket hukommelse i et forløb, der varede 28 dage. Her blev evnen til at huske testet ved at lade forsøgspersonerne indlære og erindre en liste med ord. Forsøgene viste ifølge firmaet, at blot en enkelt dosis af lægemidlet havde "en statistisk signifikant effekt på langtidshukommelsen". Helicon Therapeutics udvikler også en CREB-forstærker i samarbejde med det danske medicinalfirma H. Lundbeck A/S. Dette lægemiddel er blevet testet i vellykkede fase 1 forsøg, og firmaet planlægger nu fase 2 forsøg.

Til trods for de positive resultater er der endnu ikke udført fase 3 forsøg med store patientgrupper, så et godkendt lægemiddel, der fremmer langtidshukommelsen, er ikke lige på trapperne. I Scientific American i 2009 sagde Tim Tully: "Da vi startede Helicon Therapeutics, troede jeg, at jeg udviklede hukommelsesfremmere til mine forældre, men i dag er de begge døde, og nu er jeg klar over, at jeg udvikler hukommelsesfremmere til mig selv". Tully var på det tidspunkt 55 år.



FAGRE NYE VERDEN

Hvis hukommelsesfremmere med tiden viser sig at virke lige så effektivt på raske mennesker som på raske mus, stilles vi over for nye etiske, juridiske og sociale problemstillinger. Nogle markante synspunkter:

Filosof Leon Kass, formand for USA's Bioetiske Råd, i *Scientific American* 2003:

- I mange aspekter af menneskelivet har man hidtil alene kunnet opnå særlig dygtighed og kompetence gennem disciplin og hårdt arbejde. Hvis de samme kompetencer kan opnås ved hjælp af medicin, gensplejsning eller implante-rede mikrochips, vil det virke som snyd.

Henry Greely, Stanford Law School, USA; Barbara Sahakian, University of Cambridge, England; John Harris, University of Manchester, England; Ronald Kessler, Harvard Medical School, USA, Michael Gazzaniga, University of California, USA; Philip Cambell, *Nature*, England; Martha Farah, University of Pennsylvania i *Nature* 2008:

- Vi mener, at mentalt kompetente voksne skal have mulighed for at optimere deres intellekt ved hjælp af lægemidler. Vi anbefaler en evidensbaseret evaluering af fordele og ulemper ved kognitiv medicinsk optimering. Der bør igangsættes et forskningsprogram med fokus på konsekvenserne af raske individers brug af lægemidler til kognitiv forstærkning. Vi bør byde nye metoder til at forbedre vores hjernefunktion velkomne.

Martha Farah, University of Pennsylvania, i *Nature Reviews Neuroscience* 2004:

- Som individer må vi beslutte, om vi vil bruge præstationsfremmere eller ej, og som forældre må vi afgøre, om vi skal give stofferne til vore børn eller lade være. Lærere, virksomhedsledere og arbejdstagere står over for nye udfordringer. Vil direktører anbefale intellektuel medicinsk optimering af de ansatte? Vil de ansatte føle sig presset til at bruge medicinen?

Anjan Chatterjee, University of Pennsylvania, i *Neurology* 2004:

- Hvis vi kan skabe bedre kroppe og hjerner, hvem vil så få dem? Vil det kun blive mennesker, som selv kan betale en dyr behandling? I så fald vil fremtidens rige ikke blot være rigere, men også stærkere og smartere end alle andre.

Henry Greely, Stanford Law School, USA; Barbara Sahakian, University of Cambridge, England; John Harris, University of Manchester, England; Ronald Kessler, Harvard Medical School, USA, Michael Gazzaniga, University of California, USA; Philip Cambell, *Nature*, England; Martha Farah, University of Pennsylvania i *Nature* 2008:

- Fairness i forbindelse med kognitiv optimering har en dimension, der rækker ud over individet. Hvis medicinsk optimering af intellektet bliver kostbart, kan det øge de uddannelsesmæssige fordele, som de rige allerede har. Man kan modvirke denne ulighed ved at give alle eksaminander fri adgang til medicinen på samme måde, som nogle skoler i dag stiller computere til rådighed for alle i forbindelse med eksaminer.

FOLKET HAR EN MENING

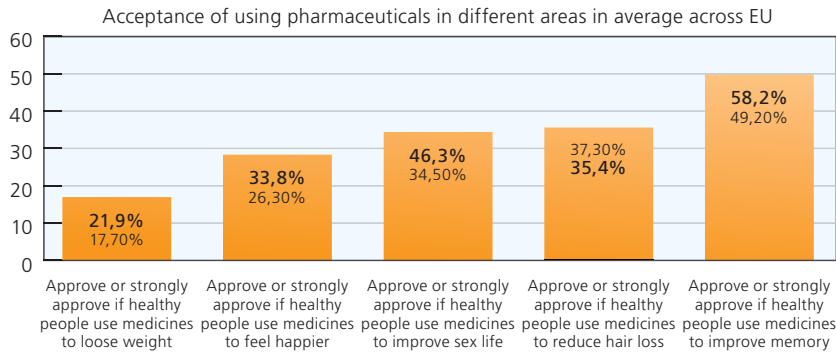
Så vidt eksperterne. Men hvad mener almindelige mennesker? Danmark er et af de lande, hvor folks holdninger er blevet undersøgt. Det skete gennem to spørgeskemaundersøgelser, som Claus Møltrup og Rikke Rie Hansen fra Institut for Farmaci ved Københavns Universitet udførte i 1999 og 2003 med henholdsvis 961 og 2735 deltagere. I begge studier blev deltagerne spurgt, om det er i orden, at raske mennesker bruger medicin til at forbedre hukommelsen, til at dulme nerverne ved eksaminer, til at styrke potensen samt til at forbedre sine sportsresultater. I alle tilfælde var accepten størst i den nyeste undersøgelse, hvor 51 procent af deltagerne mente, at det er i orden at bruge potensfremmere, 44 procent sagde OK til hukommelsesfremmere, 43 procent mente, at det er i orden at dulme eksamensnerver, mens kun 5 procent accepterede doping i forbindelse med sport.

Selv om flere af deltagerne i 2003 end i 1999 mente, at raske menneskers brug af livsstilsmedicin er acceptabelt, giver de to undersøgelser ikke videnskabeligt belæg for at konkludere, at accepten i befolkningen er stigende. Det skyldes, at det tidlige studie er baseret på telefoninterviews, mens det nyere bygger på besvarelser af et spørgeskema på internettet. I telefonstudier afviser omkring 40 procent af de adspurgte at deltage, så derfor ved man ikke noget om deres meninger, mens den ældre generation typisk er underrepræsenteret, når svarene indsamles via internettet. Derfor er deltagerne i de to studier ikke direkte sammenlignelige. Alligevel er Claus Møltrup ikke i tvivl om, at der er stigende accept af livsstilsmedicin i befolkningen, især når det gælder lægemidler til hjernen. En ny europæisk undersøgelse, European Social Survey, peger nemlig i samme retning. I perioden 2004-2006 indsamlede en norsk forskergruppe via telefoninterviews svar fra 47.000 mennesker i 25 europæiske lande, inklusive Danmark. Claus Møltrup fik et par spørgsmål med på spørgeskemaet.

“De nye data, som publiceres i 2012, viser den hidtil højeste grad af accept af hukommelsesfremmere. 58,2 procent af deltagerne i studiet mener, at det er i orden, at raske mennesker bruger lægemidler, som kan forbedre hukommelsen”, siger Claus Møltrup.



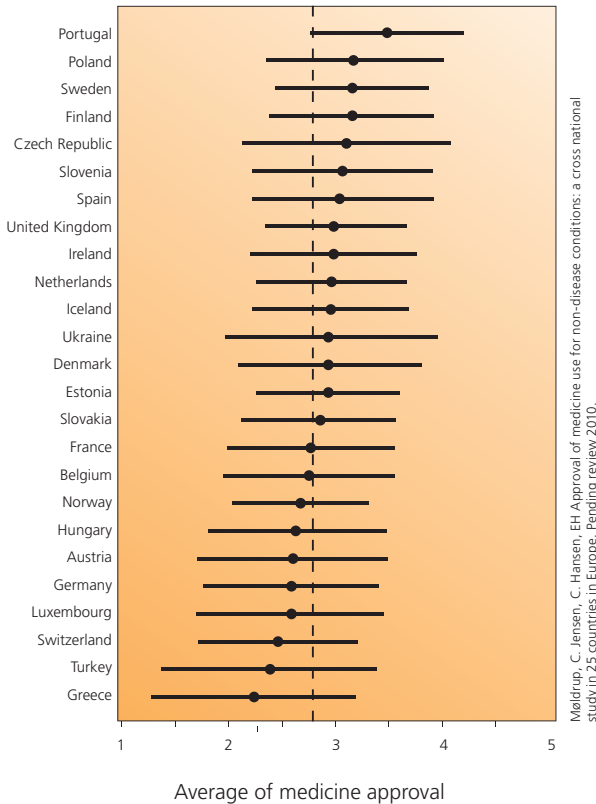
The European Social Survey ((the Ess) is a biennial multi-country survey covering 25 nations. These data are from 2004-2006



Diagrammet viser europæernes holdning til raske menneskers brug af medicin til at forbedre hukommelsen, modvirke hårtab, forbedre sexlivet, øge livsglæden samt at tabe sig.

Mældrup, C. Jensen, EH Approval of medicine use for non-disease conditions: a cross national study in 25 countries in Europe. Pending review 2010. N=47537

Approval of medicine use for non-disease conditions by country



Mældrup, C. Jensen, C. Hansen, EH Approval of medicine use for non-disease conditions: a cross national study in 25 countries in Europe. Pending review 2010.

Diagrammet viser den gennemsnitlige holdning til medicinsk optimering af raske i 25 europæiske lande.



Brug af enten præstationsfremmende eller nervøsitetdæmpende medicin ved eksaminer er blevet relativt almindeligt, også herhjemme. Det er tilsyneladende også i stigende grad blevet acceptabelt at raske mennesker bruger lægemidler, som eksempelvis kan forbedre hukommelsen

Er det snydd?



Claus Møldrup "På nogle områder har vi for længst taget springet fra det naturlige til det medicinerede menneske."
"Hvis der findes lægemidler, som kan fremme den professionelle præstation og øge evnen til at omgås kollegerne socialt, kan der komme et forbrug af medicin, som er drevet af personlige ambitioner på arbejdsmarkedet."

TOLV SKARPE TIL MØLDRUP:

- I USA bruger studerende Ritalin for at være tændt ved eksaminer. Vil det samme ske herhjemme?
- Det er sandsynligt. I Danmark er forbruget af Ritalin til behandling af hyperaktive børn eksploderet i de senere år, og mange brugere har svært ved at undvære lægemidlet, når de bliver voksne og begynder at studere. Det var på den måde forbruget på de amerikanske universiteter startede. Men hvis samfundet ønsker at åbne for præstationsfremmende medicin til brug ved studier og arbejde, er der sådan set mere fornuft i at tillade beta-blokkere, som ud over at virke på hjertet kan dæmpe nervøsitet ved eksaminer.
- Hvis man virkelig vil have fat på et receptpligtigt lægemiddel, skaffer man det vel bare på internettet? Kan Danmark gøre noget ved det?
- Næppe. Lægemidler som Ritalin, Modafinil, beta-blokkere og Viagra kan importeres fra USA, og langt de fleste af pakkerne ryger lige gennem tolden. I mange EU-lande kan man købe sovemidler og antibiotika, som er receptpligtige herhjemme, og medicinen kan uden restriktioner importeres til privat brug. Et problem ved privat import er, at man ikke kender kvaliteten af de stoffer, man får.

- *Vil det blive lettere at få recepter til danske apoteker?*
- Lægerne vil fortsat sikre sig, at der er et behov. Men hvad er et behov? Når patienten siger, at han eller hun er nødt til at få en angstdæmper eller en præstationsfremmer for at beholde jobbet? Vi har allerede problemstillingen inde på livet, når det gælder moderne antidepressive lægemidler.
- *Debatterer vi overhovedet livsstilsmedicin, eller kører udviklingen bare hen over os?*
- Der er masser af diskussion hver gang et nyt vidundermiddel kommer på markedet; fra Botox til plastikkirurgi. I de senere år har der været en intens debat på globalt plan blandt akademikere og intellektuelle, hvoraf flere er blevet positive over for medicinsk optimering af menneskets kognitive formåen. Det er tankevækkende; ikke mindst set i lyset af, at vores nye undersøgelse viser, at over halvdelen af den europæiske befolkning finder brug af hukommelsesfremmere acceptabel. En slående ting er dog, at de fleste debattører, politikere og fagfolk mener, at livsstilsmedicin er op til den enkelte, når bare han eller hun betaler selv. Med den holdning fraskriver samfundet sig det kollektive ansvar for en teknologisk udvikling og skaber et skisma. For brug af livsstilsmedicin, som er rationel ud fra individets synspunkt, er ikke altid rationel ud fra samfundets. Fx vil et øget medicinforbrug i befolkningen resultere i flere bivirkninger, som samfundet skal behandle; også selv om moderne lægemidler i sig selv medfører færre og færre bivirkninger.
- *Bliver der efterspørgsel på hukommelsesfremmere?*
- Det bliver en kæmpesællert. Hvis bivirkningerne er beskedne, vil verdensmarkedet være enormt for lægemidler, som kan forbedre brugerens indlæring, hukommelse og intellekt. En god indikator er salget af naturlægemidler, som påberåber sig at kunne gøre netop dette.
- *Hvordan vil intellektuel medicinsk optimering blive brugt?*
- Hvis der findes lægemidler, som kan fremme den professionelle præstation og øge evnen til at omgås kollegerne socialt, kan der komme en ny anvendelse af medicin, som er drevet af personlige ambitioner på arbejdsmarkedet. Vi bliver nødt til at starte diskussionen nu: Hvad er målet? Hvor langt vil vi gå?
- *Skal vi legalisere "Viagra til hjernen"?*
- Historisk set er den eneste bremse på lægemidlers udbredelse, hvis bivirkningerne er for store i forhold til nytten. Hvis hukommelsesfremmere ikke medfører væsentlige bivirkninger, vil folk efterspørge medicinen. Så kommer samfundet til at tage stilling til forbud eller legalisering. Hvis vi legaliserer intellektuelle præstationsfremmere som hjælpemidler i lighed med computere og mobiltelefoner, ramler vi ind i spørgsmålet: Hvad er et menneske? For medicinen er ikke blot et hjælpemiddel, men den ændrer mennesket som sådan. I andre sammenhænge har vi for længst taget springet fra det naturlige til det medicinerede menneske. Hvor længe ville almindelige danskere mon klare sig i naturen uden vaccineprogrammer og antibiotika?
- *Vil præstationsfremmere skabe mere lighed eller ulighed i samfundet?*



- Jeg tror ikke på et Orwellsk samfund, hvor alle er på den samme medicin, men på et samfund med mange subkulturer, der bruger lægemidler, som fremmer deres mål. Måske vil brug af hukommelsesfremmere skabe større opsplitning mellem folk, der arbejder i vidensfag, hvor sådanne lægemidler er mest relevante, og håndværkere og ansatte i servicefagene.
- *Vil de rige lande få et yderligere forspring i forhold til udviklingslandene?*
- Udviklingslandene kan komme til at betale en pris for, at livsstilsmedicin, som bruges jævnlige eller dagligt af velstillede befolkninger, vil være langt mere økonomisk attraktivt at forske i end lægemidler til at behandle folkesygdomme i fattige lande; fx antibiotika. Sådanne er markedsmekanismerne. Efter min opfattelse er det ikke medicinalindustriens, men det internationale samfunds ansvar at sørge for at skaffe økonomiske midler, så der også forskes i lægemidler til udviklingslandene.
- *Hvad med etik og moral?*
- Kun sporten har taget klar stilling ved at forbyde doping, og organisationerne prøver på at holde sporten ren trods brodne kar. På andre samfundsområder flyder tingene, fx i kunstens verden. Hvis musikere i et symfoniorkester bruger beta-blokkere for at dæmpe deres præstationsangst, accepterer vi det. Og det samme gælder forfatteren med en svaghed for flasken eller rockstjernen med hang til kokain, inden han går på scenen.
- *Vil fremtidens unge føle sig presset til intellektuel medicinsk optimering?*
- Tidligere kom man i front blot ved blive student. I dag skal man mindst være kandidat og helst ph.d. Hvis unge får mulighed for medicinsk hjælp til at leve op til de skærpede krav, vil nogle føle sig fristet af muligheden, og nogle vil sikkert opleve det som et pres.
- *Er det snyd?*
- Det er et moralsk og juridisk spørgsmål, som samfundet kommer til at tage stilling til. Hvis vi forbyder lægemidler, der fremmer indlæring og hukommelse, så er det snyd at få topkarakter på piller, ganske som det er snyd at vinde guld på doping. Skal konsekvensen være resultatets ugyldighed? Vi kommer til at stå over for præcis den samme problemstilling på arbejdsmarkedet og i kulturlivet.





Brystkræft

– kampen mod kemoterapiresistens

Af Ph.d. Sidsel Petersen, Biologisk Institut, Københavns Universitet

Dette kapitel giver en introduktion til brystkræft og til behandling af denne kræftsygdom. Ligesom andre kræftsygdomme er brystkræft karakteriseret ved, at kroppen har mistet evnen til at kontrollere cellevækst i visse celler, og disse celler vil begynde at dele sig uhæmmet. Celler, der deler sig uhæmmet, kaldes kræftceller, og de er i stand til at danne knuder, hvorfra de senere kan sprede sig til andre dele af kroppen. Når kræftcellerne får lov til at vokse, optager de plads fra de raske celler, som udfører livsvigtige funktioner i kroppens forskellige organer. Hvis patienten ikke behandles, vil sygdommen uundgåeligt udvikle sig dødeligt. Ved behandling forsøges kræftcellerne dræbt eller fjernet ved operation. Kemoterapi er en effektiv behandlingsmetode, der slår kræftcellerne ihjel. Ved aggressive kræftsygdomme eller ved tilbagefald, vil kemoterapi dog ikke længere kunne slå cellerne ihjel, og de vil fortsat vokse uhæmmet. Sygdommen er blevet resistent mod kemoterapi. Øget forståelse for, hvordan denne resistens opstår, er afgørende for at kunne forhindre resistensen, og dermed for fortsat at forbedre behandlingen af brystkræft.

DEN MEST UDBREDTE KRÆFTSYGDOM

Brystkræft er den mest udbredte kræftform blandt kvinder i Danmark såvel som i resten af verden. Hvert år diagnosticeres ca. 4.000 danske kvinder med brystkræft. Dette svarer til op mod en fjerdedel af de cirka 16.000 kvinder, som årligt rammes af en kræftsygdom. Tendensen er den samme i Norden, hvor der blandt kvinder årligt ses over 17.000 nye tilfælde, svarende til hele 27% af det totale antal af kræfttilfælde blandt kvinder. Selvom langt de fleste tilfælde af brystkræft rammer kvinder, kan sygdommen også ramme mænd. Antallet af nye tilfælde hvert år har været stigende over de seneste årtier. Stigningen kan delvist forklares med forbedret screening, som muliggør tidlig opdagelse af brystkræft. Ændringer i livsstil menes også at have et medansvar for det større antal brystkræfttilfælde. Af risikofakto-

rer relateret til livsstil kan nævnes: overvægt, forøget alkoholindtag og fysisk inaktivitet, tre faktorer som i dag er udbredt i mange lande. Samtidig kan nævnes et ændret forplantningsmønster resulterende i at kvinder i Europa i dag føder færre børn end tidligere, ligesom de får deres første barn i en senere alder. Biokemisk forskning har desuden identificeret genetiske mutationer, der øger risikoen for udvikling af brystkræft (se boks 1). Mange forskellige mutationer er medvirkende til udviklingen af brystkræft, og flere af disse må nødvendigvis opstå før en kvinde udvikler brystkræft. Hvis man har en genetisk mutation, der er associeret til udviklingen af brystkræft, får man ikke nødvendigvis sygdommen. Man vil dog have en forhøjet risiko, fordi man vil være et skridt nærmere sygdommens opståen på grund af den allerede tilstedeværende mutation.

Boks 1: BRCA1 og BRCA2 – to gener associeret med brystkræft

Arvelige mutationer i de to gener *BRCA1* og *BRCA2* er associeret med en forøget risiko for at udvikle brystkræft.

BRCA1

BRCA1 genet findes på kromosom 17, og mutationer i genet er associeret med en forøget risiko for udvikling af brystkræft hos kvinder. Kvinder med mutationer i genet vil ofte udvikle brystkræft ved en tidligere alder end den del af befolkningen der ikke har mutationen, og kvinder med mutationer i genet vil have 60% sandsynlighed for at udvikle brystkræft før de fylder 50, sammen lignet med en 2% sandsynlighed for kvinder uden mutationer i genet. Hvis tidlig brystkræft opstår hos flere medlemmer af en familie, vil man ofte overveje at teste for, om man har en arvelig mutation i *BRCA1* i familien. Mandlige familiemedlemmer, der har mutationen, vil have en meget lille forøget risiko for at udvikle brystkræft.

BRCA2

BRCA2 genet findes på kromosom 13. Mutationer i genet er i samme grad som *BRCA1* associeret med udviklingen af brystkræft. Hvis man har gentagne tilfælde af tidlig brystkræft i en familie er det, ligesom for *BRCA1*, oplagt at teste for mutationer i *BRCA2*. *BRCA2* mutationer adskiller sig imidlertid fra *BRCA1* mutationer ved at øge mænds risiko for at udvikle brystkræft væsentligt.

BEHANDLING OG DØDELIGHED

I årene 2004-2008 døde ca. 1200 kvinder hvert år i Danmark af brystkræft, mens tallet for mænd i perioden var på kun 10 dødsfald. På trods af, at et stigende antal kvinder hvert år bliver diagnosticeret med brystkræft, har dødeligheden blandt brystkræftpatienter faktisk været nedadgående i de sidste 20 år. Årsagen til faldet er til dels væsentlige forbedringer af behandlingen, dels at brystkræft i dag generelt opdages tidligere, og at behandlingen derfor kan påbegyndes tidligt. Fordelen er, at syg-

dommen i mange tilfælde endnu ikke har udviklet sig til en aggressiv form. En aggressiv brystkræft vil være mere tilbøjelig til at sprede sig til andre dele af kroppen via transport i kroppens lymfesystem, og er derfor langt vanskeligere at behandle. Den primære behandling af brystkræft er operation, hvorved kræftknuden samt hele eller dele af det raske brystvæv fjernes (boks 2). Hvis der er mistanke om, at kræften kan have spredt sig, vil man ofte fjerne en eller flere lymfeknuder.

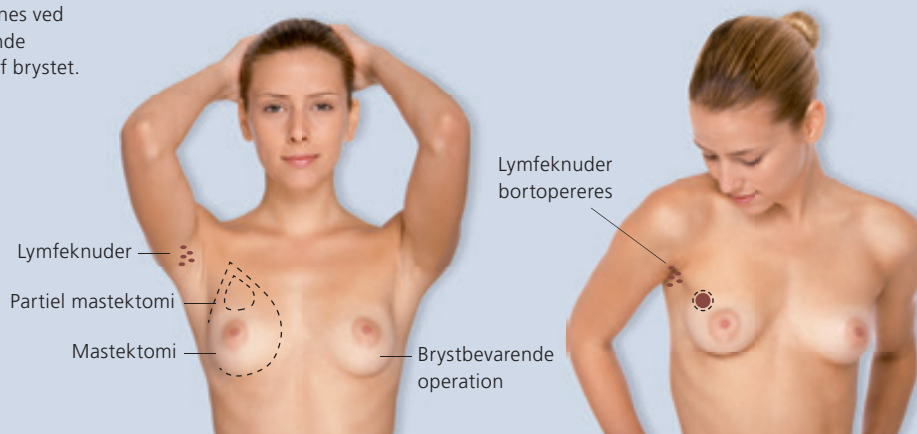
Boks 2: Operation for brystkræft

Der findes to typer brystoperationer til fjernelse af kræftknuder i brystet. Det største indgreb er fjernelse af hele brystet – en operation der i fagsprog kaldes en mastektomi. Efter at have fået foretaget en mastektomi, vil man kunne få rekonstrueret brystet ved hjælp af en plastikkirurgisk operation.

En brystbevarende operation er et langt mindre indgreb, hvor man kun fjerner kræftknuden samt en lille del af det raske brystvæv omkring kræftknuden. Denne type operation kaldes også en lumpektomi. I takt med at behandlingen af brystkræft er blevet bedre og bedre er man i langt flere tilfælde blevet i stand til at kurere sygdommen ved hjælp af enten en brystbevarende operation alene eller en brystbevarende operation i kombination med anden medicinsk behandling.

Man vil også undersøge, om kræften har spredt sig til lymfeknuderne, og i så fald vil man også operere disse væk.

Her illustreres, hvad der fjernes ved henholdsvis en brystbevarende operation og ved fjernelse af brystet.



Boks 3: Celle-selv mord

En proces hvorved DNA og andre komponenter inde i cellen bliver skåret i stykker og mister deres normale form, orientering og virkning. Dernæst begynder cellen at skrumpe sammen og den får en karakteristisk form med en masse udposninger langs cellegrænsen. Til sidst vil udposningerne adskilles fra cellen. De frivogne fragmenter vil blive opfanget af celler, der har specialiseret sig i at destruere disse døende fragmenter. Når disse specialiserede celler kommer i kontakt med cellefragmenterne vil de opluge fragmenterne og fortære dem.

Flere signaleringskaskader kan føre til celle-selv mord. Hvilken signaleringskaskade der sættes i gang afhænger af den specifikke celle og af det signal der i første omgang sætter gang i celle-selvmords-maskineriet.

Strålebehandling og kemoterapi er to andre udbredte behandlingsmetoder. Ved strålebehandling slår man de celler ihjel, som bliver ramt direkte af strålingen. Kemoterapi er omvendt mere omfattende, idet det potentielt kan påvirke alle kroppens celler. Ved behandling med kemoterapi anvendes et eller flere stoffer, som transporteres rundt i hele kroppen via blodbanen. Fra blodbanen vil stofferne kunne transporteres over i de forskellige væv, hvor det kan påvirke vævenes celler. Kemoterapien er ikke i stand til at skelne mellem syge og raske celler, og stofferne vil derfor også påvirke kroppens raske celler. Stofferne vil dog primært virke på celler, der deler sig hurtigt, hvilket gør sig gældende for kræftceller. Der er dog også visse af kroppens raske celler som deler sig hurtigere, og de vil blive påvirket og slået ihjel af de kemoterapeutiske stoffer. Resultatet heraf er blandt andet hårtab, problemer med slimhinderne og kvalme, som er meget udbredte bivirkninger ved kemoterapi.

KEMOTERAPIRESISTENS

Kemoterapi anvendes til at dræbe kræftceller som har spredt sig fra den oprindelige kræftknode til andre dele af kroppen. Kemoterapien virker ved at fremprovokere celle-selv mord (boks 3) i de celler den påvirker. Celle-selv mordet er en kontrolleret mekanisme, som fører til at kun den pågældende celle dør uden at nabocellerne påvirkes. I nogle tilfælde bliver undslupne kræftceller imidlertid i stand til at overleve selvom de udsættes for kemoterapi. I en sådan situation siger man at kræften er blevet resistent overfor kemoterapien. Efter opståen af resistens er man ikke længere i stand til at helbrede kræften, som efterhånden vil sprede sig ukontrollerbart til hele kroppen.

En lang række proteiner er involveret i igangsætningen og udførelsen af celle-selv mordet. Disse proteiner spiller sammen i en af flere mulige komplekse signaleringskaskader, som i sidste ende medfører, at cellen dør. Ved kemoterapiresistens kan denne signalering være ændret. Selvom man i dag kender flere af proteinerne, der er involveret i celle-selv mord samt deres signaleringskaskade, så

er der stadig meget man ikke ved omkring reguleringen af denne kaskade. For at forhindre, at kemoterapiresistens opstår som følge af behandling er det vigtigt at udvide vores viden om denne celle-selvordsmekanisme.

SÅDAN OPSTÅR KEMOTERAPIRESISTENS

Nogle af de kendte mekanismer, der fører til kemoterapiresistens er:

- 1) Medicinen, der anvendes ved kemoterapi, kan ikke længere trænge ind i cellen og igangsætte celle-selvord. Det skyldes, at cellen pumper medicinen ud, inden den når at virke.
- 2) Medicinen bliver omdannet så hurtigt i kroppen, at den ikke når at trænge ind i cellerne og igangsætte celle-selvord.
- 3) Medicinen kommer ind i cellen, men i cellen er den ikke i stand til at igangsætte celle-selvord, fordi det bliver fanget i aflukkede dele af cellen, hvorfra den ikke kan komme i kontakt med proteinerne involveret i celle-selvord.
- 4) Celle-selvord fuldføres ikke på grund af ændringer i signaleringskaskaden.

Ved at lære mere om disse situationer, samt om hvordan man hindrer at de opstår, kan man med tiden forbedre kemoterapibehandlingen og hindre opståen af resistens. Celleforsøg er særdeles velegnede til at undersøge de fire nævnte mekanismer. Man kan for eksempel se nærmere på, hvorvidt resistens over for et stof er relateret til en isolering af stoffet i bestemte områder i cellen, eller man kan se nærmere på, om vigtige komponenter fra celle-selvord kaskaden er fraværende eller til stede i cellen i en inaktiv form eller i en mindre mængde.

BRYSTKRÆFTFORSKNING

Forskellige forskningsmetoder bidrager på hver deres måde med ny viden om sygdommen, dens udvikling, behandlingen af den, kemoterapiresistens og mange flere aspekter. Forskningen kan deles i hovedgrupper afhængig af, om der anvendes mennesker, dyr eller cellemodeller. Klinisk forskning er baseret på patienters behandling og viden omkring udfaldet af behandlingen. Til klinisk forskning indsamles derfor en masse informationer fra patienters journaler, ligesom man kan indsamle blodprøver, prøver fra kræftknuder og andre biologiske prøver, som efterfølgende bruges til analyser. Ved at indsamle og evaluere alle disse data kan man lære meget om, hvordan forskellige behandlingsformer virker på brystkræft med forskellige karakteristika. Klinisk forskning kan også give information om udviklingen af resistens. Fra journaler kan man sammenholde informationer om patienters behandlingstype og effekten af behandlingen – herunder om der opstod kemoterapiresistens. Selv om man omtaler brystkræft som én sygdom, så ses brystkræft i mange former, hvoraf flere kan klassificeres i samme gruppe. På den måde kan man finde ud af, om visse typer brystkræft har større gavn af en type behandling frem for en anden, mens en anden type kræft måske har mere gavn af en helt anden behandling.

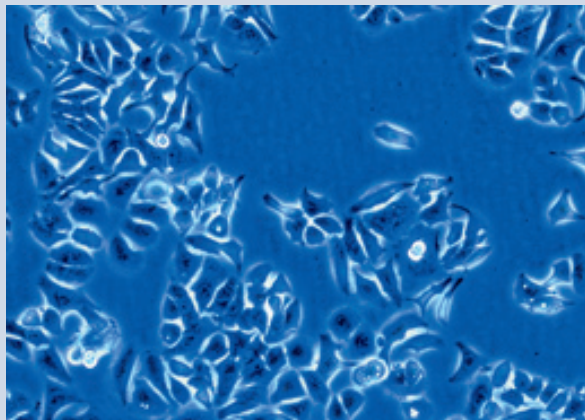
CELLELINJER

Man kan imidlertid ikke behandle patienter med nye stoffer uden at have en klar formodning om, at disse virker bedre end allerede kendte stoffer. Derfor er supplerende celleforsøg af afgørende betydning, fordi man her kan teste nye stoffer og evaluere virkningen af disse. Man har isoleret flere brystkræftceller fra patienter, som man har formået at dyrke over årtier (boks 4). Disse celler kaldes brystkræftcellelinjer og

dyrkes i små plastikskåle, hvor de kan bruges til et væld af forskellige typer af forsøg. For eksempel kan man teste, om et stof kan inducere celle-selv mord i cellerne. Hvis dette er tilfældet, kan stoffet muligvis være anvendeligt til kemoterapi efter at flere forsøg har bekræftet dets evne til at inducere celle-selv mord. Fra kliniske studier ved man, at mange tilfælde af resistente brystkræftsygdomme er associeret med et forhøjet indhold af et bestemt protein

Boks 4: MCF-7 cellelinje

MCF-7 cellelinjen er etableret i 1970 i et laboratorium tilhørende Michigan Cancer Foundation (MCF). Cellelinjen er lavet ved at udtage celler fra en 69-årig kvinde, som 7 år tidligere havde fået fjernet hele det ene bryst og 3 år tidligere havde fået en brystbevarende operation. Straks efter den anden operation havde kvinden fået tilbagefald, og man havde i 3 år holdt sygdommen nede med behandling. Herefter havde sygdommen spredt sig og givet anledning til en ophobning af væske i lungesækken. Ved at isolere cellerne fra denne væske etablerede man en cellelinje, som man har dyrket lige siden.



Når man dyrker en cellelinje, har man dem i petriskåle eller i små plastikflasker. Her vokser de enten på bunden eller i det overliggende medie, som er en væske bestående af forskellige næringsstoffer og andre komponenter nødvendige for cellernes overlevelse. Dyrkning af MCF-7 celler er ukompliceret og cellelinjen formerer sig relativt hurtigt. Dette har været medvirkende til, at cellelinjen siden dens etablering er blevet brugt flittigt til utallige brystkræft-relaterede forsøg. Rent faktisk er cellelinjen en af de mest anvendte brystkræftcellelinjer, og den findes i dag i laboratorier over hele verden.

kaldet PAI-1. Ved at variere indholdet af PAI-1 i en brystkræftcellelinje kan man ved celledier se, om den forøgede koncentration af det pågældende protein rent faktisk er årsagen til den observerede resistens. Desuden kan man ved celleforsøg forsøge at påvirke det pågældende protein. I dette tilfælde, hvor proteinet PAI-1 fremmer kemoterapieresistens, kan man lave forsøg, hvor man undersøger, hvordan man kan hæmme eller neutralisere PAI-1 og dernæst evaluere om, dette forhindrer udviklingen af resistens.

DYREFORSØG

Dyreforsøg er ligeledes velegnede til brystkræftforskning. Langt hovedparten af de dyr der anvendes, er mus og rotter. Man kan indoperere eller injicere kræftceller i brystvævet på dyrene, som efterfølgende udvikler en form for brystkræft. Man har også lavet genetisk modificerede dyrestammer, som spontant udvikler kræftknuder i brystvævet. Musen MMTV-PyMT er en genmodificeret mus, som er designet til at have et højt indhold af et bestemt protein kaldet polyomavirus middle T antigen (forkortet PyMT) i brystvævet. PyMT er et protein, der fremmer kræftudvikling – et såkaldt onkogen. Resultatet af det høje indhold af proteinet i brystvævet er udviklingen af kræftknuder i musenes brystvæv.

Udviklingen af brystkræften er en hurtig proces, der allerede efter 3 uger resulterer i at musene har udviklet kræftknuder. Ved dyreforsøg kan man lære, hvor hurtigt og hvordan resistens udvikles i mus, der udsættes for kemoterapi. På samme måde som for cellelinjerne kan man også se nærmere på, hvad der er skyld i en opstået kemoterapieresistens. Dyreforsøgene kan give unikke oplysninger om områder, som ikke kan undersøges i cellemodeller. For eksempel kan dyreforsøg bruges til at afdække omdannelsen af kemoterapeutiske stoffer i kroppen og disse processers indvirkning på udvikling af kemoterapieresistens.



Vælg selv hvilke spor du vil følge

Af Videnskabsjournalist Carsten Broder Hansen

Sidsel Petersen gik i gang med sit ph.d.-projekt i 2009, og hun er nu langt fremme i sit forskningsarbejde, der handler om at finde årsagerne til at kræftceller udvikler resistens mod kemoterapi. Sidsels forskning kan i sidste ende føre til forbedret behandling af brystkræft

- *Hvordan kom du ind på at forsker i brystkræft?*

”Det var på en måde en tilfældighed. I forbindelse med min kandidatopgave var jeg på et ½ års ophold i Kina hos en virksomhed, der har været med til at sekventere det humane genom. Min medvejleder på mit planlagte ph.d.-studium foreslog da, at jeg drejede mit projekt i en ny retning. Jeg havde tidligere i studiet set på overvægt og diabetes, men pludselig dukkede der denne mulighed op for at være med til noget helt nyt, nemlig at forsker i årsagerne til kemoterapieresistens, men stadig relateret til fedme. Der er nemlig en sammenhæng mellem risiko for brystkræft og overvægt, og jeg mente, at det kunne være spændende at være med til at afsløre årsagerne til den sammenhæng.”

- *Hvad er fordelene ved at være forsker og gennemføre et ph.d.-projekt?*

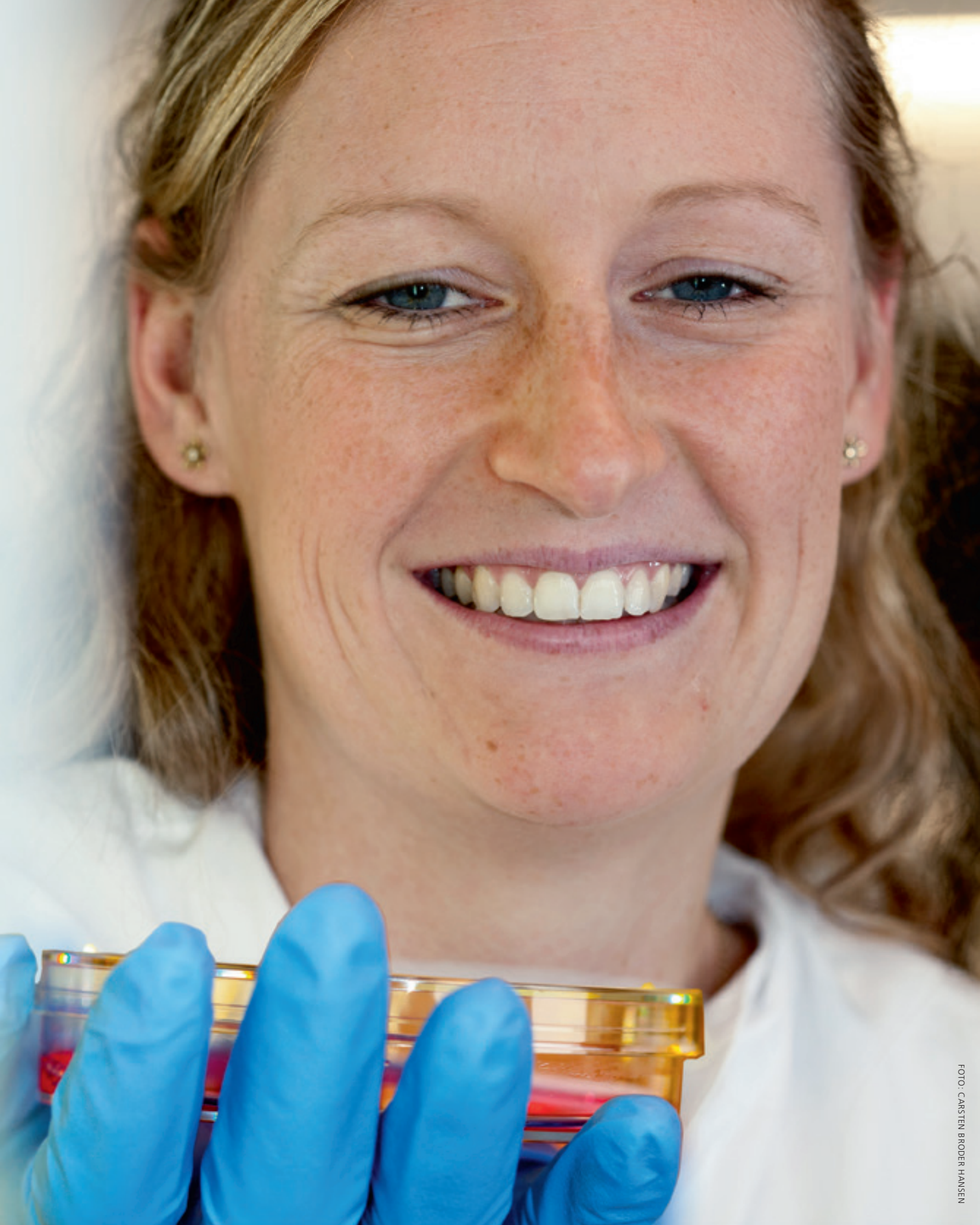
”Først og fremmest er det herligt at kunne arbejde helt selvstændigt. Jeg kan selv vælge,

hvad jeg skal undersøge, og jeg bestemmer selv, om jeg vil følge interessante spor og nye ideer. Som ph.d.-studerende har man ikke et 8-16 job. Jeg har eksempelvis cellekulturer, der ofte skal passes nogle timer i weekenden, men til gengæld kan jeg tage fri på hverdage, hvis der ikke er noget akut i laboratoriet. Den fleksible dagligdag passer fint med mit temperament og der er en behagelig afvekslen mellem skrive- og beregningsarbejde ved computeren og det praktiske laboratoriearbejde.”

- *Har du nogle gode råd til andre, som overvejer at gå forskervejen inden for biologi?*

”Ja, selv om det måske virker svært og kedeligt, er det altså alligevel en rigtig god idé at tage noget kemi, fysik og matematik tidligt i studiet. Jeg syntes selv kemi, fysik og matematik var tørre og knap så spændende fag, og at de fyldte meget, men det er godt at have en vis ballast af de fundamentale faglige baggrundsfærdigheder, når man skal videre. Det kan også anbefales at tage ansvar og selv opsøge mulige vejledere og projekter, som man synes det kunne være spændende at være med til. Det betaler sig at tage initiativer, hvis man vil være forsker.”

Sidsel Petersen med nogle af sine cellekulturer, som hun håber kan være med at opklare, hvordan kræftceller kan udvikle resistens mod kemoterapi.





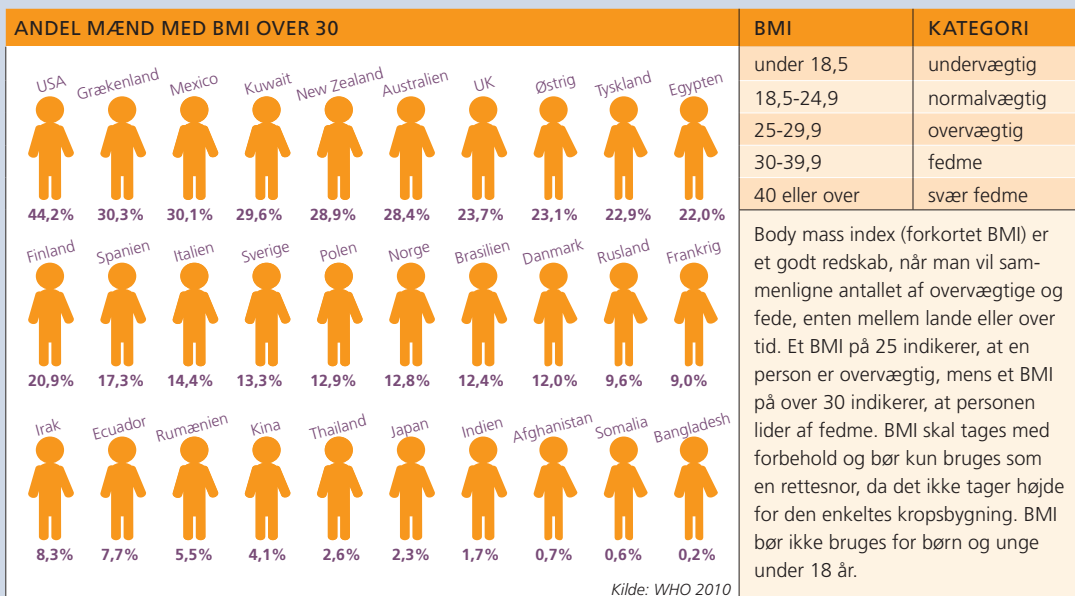
Fedme og diabetes

Kampen mod fedmeepidemien

Af Ph.d.-studerende Hanne Sørup Tastesen, Biologisk Institut, Københavns Universitet

Der er i de seneste årtier sket en så eksplosiv stigning i antallet af overvægtige og fede mennesker, at der er tale om en epidemi. Overvægt og fedme fører til en række sygdomme og en generel nedsættelse af livskvaliteten. Forskere søger at opnå ny viden om årsagerne til fedme og de sygdomme, der følger med. Håbet er, at den nye viden kan være med til at vende udviklingen og føre til effektiv behandling af de mange mennesker, som allerede lider af fedme og følgesygdomme. Danske forskere er også aktive i forskningen på dette felt og i de senere år er der opnået ny, spændende viden på området, som potentielt kan få stor betydning i kampen mod fedmeepidemien.

Boks 1: Andel fede mænd i forskellige lande i verden



Illustrationen viser, for et udvalg af verdens lande, hvor stor en procentdel af mænd over 15 år der i 2010 havde BMI over 30, altså led af fedme. Der er stor forskel på andelen af fede i forskellige dele af verden. Der er flest fede i de rige vestlige lande med USA på en klar førsteplads. I Danmark er 12 procent fede, altså lidt mere end hver tiende. Dette tal har været stigende de sidste mange år. Hvis vi ikke gør noget og får stoppet denne udvikling, vil det få store konsekvenser for befolkningens helbred og livskvalitet såvel som for omkostningerne til sundhedssystemet.

UDBREDELSE AF OVERVÆGT OG FEDME

På verdensplan er antallet af overvægtige næsten fordoblet siden 1980. I dag er der over 1 milliard overvægtige i verden. Til sammenligning er der ca. 800 millioner mennesker, som er undervægtige pga. hungersnød og fejlnæring. Der er store geografiske forskelle på udbredelsen af fedme (se boks 1). USA har den største andel af fede indbyggere,

og her lider hele 44 % af alle mænd over 15 år af fedme. Generelt er der flest fede i vestlige industrilande, men dette mønster er ved at ændre sig, og også udviklingslande oplever problemer med overvægt, fedme og følgesygdomme.

Sygdomme der følger med overvægt og fedme er blandt andet hjerteanfald, åreforkalkning, depression, søvnapnø, slidgigt, forskellige typer kræft og type 2 diabetes. Fra år 2000 til 2010 er antallet af personer med type 2 diabetes steget med hele 46% på verdensplan. Et realistisk skøn peger på, at der i Danmark er mellem 200.000 og 250.000 personer som har uopdaget diabetes, og endnu flere som har forstadier til diabetes (prædiabetes). Da det er vigtigt, at folk som har diabetes eller prædiabetes ændrer livsstil og evt. får medicin for at holde deres sygdom under kontrol, er de mange uopdagede tilfælde potentielt et alvorligt problem.

OPLAGRING AF FEDT VAR LIVSNØDVENDIGT FOR VORE FORFÆDRE

Den menneskelige krop er i stand til at oplagre energi. Hvis man indtager flere kalorier end man forbrænder, oplagres den ekstra energi i form af fedt i kroppens fedtvæv. Kroppen kan efterfølgende anvende den oplagrede energi, hvis der på et tidspunkt opstår fødemangel. Da det moderne menneske opstod for omkring 80.000-100.000 år siden, var levevilkårene radikalt anderledes end i dag. Dengang måtte man bruge lang tid og mange ressourcer på at finde føde. Derfor var kroppens evne til at oplagre energi helt afgørende for overlevelsesmulighederne. Fedtreserverne holdt ganske enkelt folk i

live gennem kortere perioder med fødemangel. Der var derfor en naturlig selektion af de individer der var gode til at oplagre fedt fordi de havde større chancer for at overleve og få børn.

Levevilkårene har siden ændret sig drastisk i de fleste moderne samfund, men vores evne til at oplagre energi i kroppens fedtdepoter er bevaret og lige så effektiv som på vore forfædres tid. Befolkningerne i store dele af verden har let adgang til en overflod af madvarer. Samtidig har arbejdsvilkårene ændret sig, så mange i dag har decideret stillesiddende arbejde. Konsekvensen af dette misforhold er, at mange bliver overvægtige fordi de indtager mere energi end de forbrænder, altså spiser for meget og/eller bevæger sig for lidt.

FEDT ER STADIG VIGTIGT

Tilsyneladende er evnen til at oplagre energi blevet en ulempe for en stor del af verdens befolkning, men det skal retfærdigvis nævnes, at fedtvæv ikke blot er passive fedtdepoter, hvor kroppen kan oplagre energi. Fedtvæv er livsnødvendige, fordi vævet danner en række vigtige signalstoffer og hormoner, som er afgørende for at kroppen kan fungere. Hvis kroppens fedtprocent kommer for langt ned ændres hormonbalancen og kroppen bliver efterfølgende ude af stand til at varetage en række livsnødvendige funktioner. Ydermere har kvinder med for lav fedtprocent stor risiko for at menstruationen stopper, og de kan få vanskeligt ved at blive gravide, selv hvis deres fedtprocent bliver normal igen.

TYPE 2 DIABETES – FØLGESYGDOM TIL OVERVÆGT

Diabetes (sukkersyge) er en sygdom hvor kroppen ikke er i stand til at regulere blodsukkeret (glukose) optimalt. Hormonet insulin er nødvendigt for at kroppens celler kan optage glukose fra blodet (se boks 2). Der findes forskellige typer diabetes, de to mest udbredte er type 1 og type 2:

- Type 1 diabetes skyldes, at de celler i bugspytkirtlen, som hos raske individer producerer insulin, ikke virker som de skal, og derfor ikke producerer (nok) insulin. Type 1 diabetikere er afhængige af at få tilført insulin hver dag resten af livet.
- Type 2 diabetes er en livsstilssygdom, der oftest opstår som følge af overvægt og fysisk inaktivitet. Mere end 85% af de patienter, der får konstateret type 2 diabetes er overvægtige. Type 2 diabetes har indtil de seneste årtier været en sygdom, der oftest ramte ældre, og har derfor tilnavnet "gammelmands-sukkersyge". I takt med at antallet af overvægtige og fede er steget, er type 2 diabetes blevet langt mere udbredt, også hos yngre personer. Hos type 2 dia-

betikere fungerer de insulinproducerende celler som oftest fint og der bliver dannet insulin. Men cellerne i patientens krop har nedsat følsomhed over for insulin, så insulinens effekt på cellerne er nedsat. Behandlingen af type 2 diabetes består oftest i at patienterne skal lægge livsstilen om, spise sundere og bevæge sig mere, men af og til behandles type 2 diabetikere dog også med medicin og insulin.

KONSEKVENSER AF DIABETES

Både type 1 og type 2 diabetes betyder altså, at cellerne i kroppen ikke er i stand til at optage glukose fra blodet som normalt. Derfor har (ubehandlede) diabetikere forhøjet blodsukker. Det er skadeligt for organismen at have forhøjet blodsukker over længere tid, blandt andet for blodkarrene. Diabetes medfører derfor ofte problemer med hjerte-kar-systemet og et generelt dårligt blodomløb. Derudover kan fremskreden diabetes føre til nedsat følesans over for kulde, varme, tryk og smerte. Ca. 15% af alle diabetikere vil på et tidspunkt i deres liv få et såkaldt diabetisk fodsår. Et diabetisk fodsår opstår pga. nedsat følesans og dårlig sårheling, som er forbundet med forringet blodomløb. Den nedsatte

Boks 2: Insulin

Insulin er et hormon som dannes og oplagres i bugspytkirtlen. I maven og tarmene bliver maden fordøjet og madens komponenter nedbrydes blandt andet til sukker (glukose) som via blodet sendes ud i kroppen. Når blodsukkeret stiger efter et måltid udskiller bugspytkirtlen insulin. Insulin er nødvendigt for at kroppens celler kan optage glukose fra blodet. Insulin sætter sig på insulinreceptorer som er molekyler i cellernes overflade. Når insulin sidder på disse receptorer sker der en ændring i cellerne så det molekyle der kan transporteres glukose ind i cellerne åbner sig og glukosen kan optages herigennem af cellerne. Insulin virker som en nøgle der åbner døren for glukose.

følesans bevirker, at diabetikere er mere udsat for at få sår på fødderne, ganske enkelt fordi de ikke kan mærke, når eksempelvis fodtøj gnaver. Såret kan udvikle sig til en så alvorlig tilstand, at man bliver nødt til at amputere en tå, en fod eller i de værste tilfælde et helt ben. Diabetikere har ca. 20 gange større risiko for at få foretaget en amputation end raske personer. På verdensplan dør en person hvert 10. sekund som følge af fedme og type 2 diabetes-relaterede sygdomme.

FORSKNING I FEDME OG TYPE 2 DIABETES

Den eksplosive stigning i overvægt og livsstilssygdomme øger behovet for forskning på området. Der findes allerede flere effektive, kirurgiske metoder til behandling af fedme (se boks 3), men disse metoder involverer mere eller mindre drastiske operationer. Vi har brug for mere viden om, hvordan man kan forebygge at folk kommer til at lide af fedme og type 2 diabetes, samt hvordan man kan helbrede personer, der allerede lider af disse tilstande. Når man bliver overvægtig og udvikler type 2 diabetes sker der mange forandringer i hele kroppen, både på celle-, organ- og organismeniveau. For at undersøge disse ændrede mekanismer på forskellige niveauer bruger man både cellelinjer, forsøgsdyr og forsøgspersoner i forskningen.

FORSØGSPERSONER

Forskning med mennesker som forsøgspersoner kan give viden om, hvordan tingene præcist hænger sammen i den menneskelige organisme og hvad der påvirker udviklingen af fedme og diabetes. Forsøgspersonerne skal typisk følge en meget specifik og ensformig diæt og/eller træningsplan i en periode fra nogle uger til flere måneder. Ved at give diabetiske forsøgspersoner en diæt med bestemt indhold kan man undersøge, om bestemte typer mad kan forbedre tilstanden hos personer, som lider af fedme og type 2 diabetes. Man undersøger forsøgspersonernes tilstand inden og efter forsøgs-

perioden og sammenligner test-gruppen med en kontrol-gruppe. Man vil ofte veje personerne, måle blodtryk og blodets indhold af glukose, fedt og kolesterol samt teste følsomheden over for insulin. Til tider skannes forsøgspersonerne i en MRI skanner eller der udtages små vævsprøver, biopsier, fra fedt- eller muskelvæv. Alle disse målinger giver et indblik i, om forsøgspersonernes tilstand er blevet forbedret under testperioden. Det kan imidlertid være svært at finde personer, der er villige til at deltage i et forsøg, som medfører strenge diætregler og fast kontrol i en længere periode. Derfor betaler man ofte forsøgspersonerne for at deltage i undersøgelsen. Derudover er der etiske aspekter forbundet med at udsætte mennesker for forsøg. Man udfører af princip ikke forsøg som potentielt kan udsætte forsøgspersoner for fare, og det er ikke lovligt fx at teste nye medikintyper, uden at der først er foretaget meget grundige studier af medicinens virkning og eventuelle bivirkninger på celler og forsøgsdyr.



Boks 3: Overvægtskirurgi

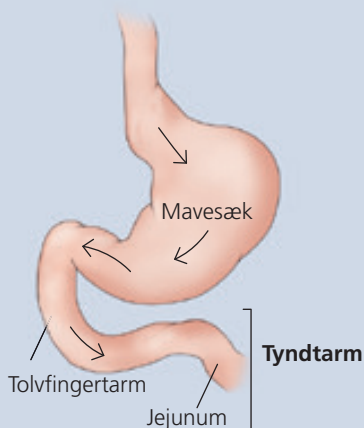
Herhjemme kan man blive indstillet til fedmekirurgiske indgreb betalt af det offentlige, hvis man er over 25 år, har et BMI på over 35 og samtidig lider af en følgesygdom til overvægten. Der findes forskellige operationer mod fedme, de to mest anvendte er gastric banding og gastric bypass som begge kan udføres ved en kikkertoperation.

Ved en gastric banding afsnører kirurgen den øverste del af mavesækken med et justerbart silikonebånd, så der dannes en lille 'mavelomme' ovenpå den normale mavesæk. Man kan regulere hvor stramt båndet skal være ved at sprøjte saltvand ind i det. Der er ikke plads til ret meget mad i den lille mavelomme, så efter en gastric banding vil patienten føle sig mæt hurtigere og længere, selvom patienten spiser mindre portioner. Operationen vil gennemsnitligt føre til et vægttab på 40–50% af overvægten. Ved en gastric banding er det vigtigt, at man omlægger sin kost og sørger for ikke at spise for meget. Hvis man overspiser kan båndet udvide sig så det mister sin effekt. Gastric banding er en reversibel operation hvilket vil sige at båndet kan fjernes igen.

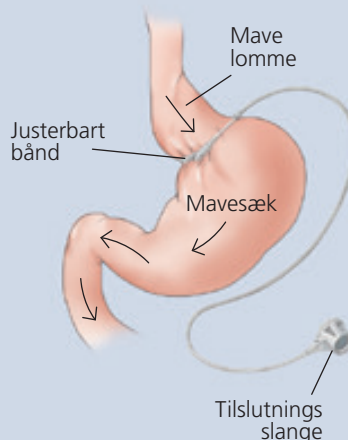
Ved en gastric bypass laver kirurgen en lille 'mavelomme' ud af den øverste del af patientens mavesæk. Når man indtager mad fortsætter maden normalt fra mavesækken ud i tyndtarmen, hvor langt størstedelen af kostens næringsstoffer optages. Tyndtarmen består af tre segmenter; tolvfingertarmen (duodenum), jejunum og ileum. Tyndtarmen sidste del, ileum, fører over i tyktarmen, hvorfra der hovedsageligt optages mineraler og vand, men næsten ingen næringsstoffer. Når indholdet føres fra tyndtarmen til endetarmen, består det af vand samt de rester af maden som udskilles fra kroppen som ekskrementer.

Kirurgen deler patientens tyndtarm i to, mellem tolvfingertarmen og jejunum og forbinder den lille nye mavelomme til jejunum, den midterste del af tyndtarmen. Når patienten fremover indtager føde vil maden altså blive ført fra den nye mavelomme direkte videre til jejunum, hvorfra den vil fortsætte gennem resten af tarmsystemet som normalt. Maden ledes altså efter operationen uden om (heraf ordet bypass) den oprindelige mavesæk og tolvfingertarmen. Det gør, at man kan spise mindre inden man føler sig mæt, samt at kroppen optager færre kalorier fra maden. Efter en gastric bypass opnår patienter som gennemsnit et vægttab på 60-70% af overvægten.

Mave-tarmsystemet før indgreb



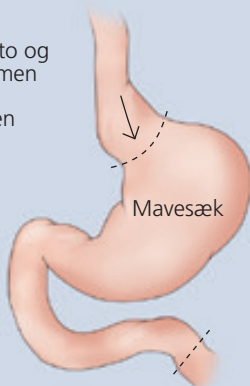
Gastric banding



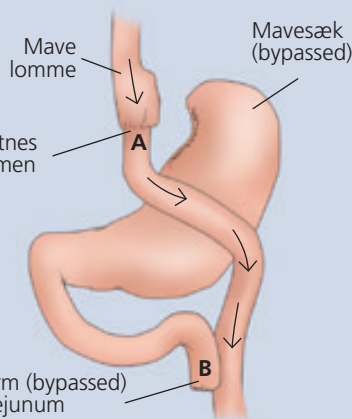
Det har vist sig, at gastric bypass operationer har en helt enorm positiv effekt på patienter med type 2 diabetes. Allerede få dage efter en operation, altså inden patienten endnu har nået at tabe sig væsentligt, vil patientens diabetes i de fleste tilfælde være stort set forsvundet. Hele 80-90% af de patienter, der havde diabetes før operationen, vil blive fuldstændigt helbredt for type 2 diabetes efter en gastric bypass. Man overvejer, om man fremover kan bruge gastric bypass som behandling af type 2 diabetes hos moderat overvægtige patienter.

Gastric bypass

- 1 Kirurgen deler mavesækken i to og skærer tyndtarmen over mellem tolvfingertarmen og jejunum



- 2 Jejunum fæstnes på mavelommen



- 3 Tolvfinger-tarm (bypassed) fæstnes på jejunum

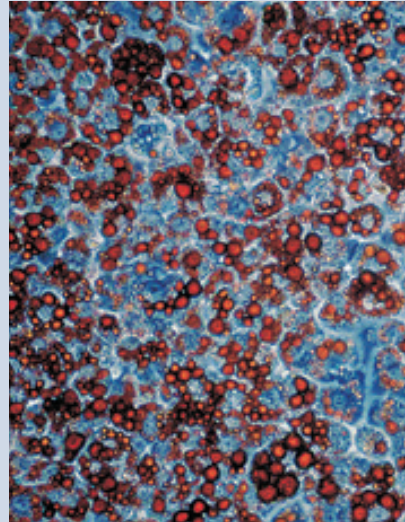


CELLEFORSØG

Når man udfører forsøg med celler dyrker man cellerne i beholdere med vækstmedium, som er en væske der indeholder alt hvad cellerne behøver af næringsstoffer og vækstfaktorer. Ved at tilsætte forskellige stoffer til vækstmediet kan man undersøge hvordan disse stoffer påvirker og regulerer cellerne. Celler kan f.eks. anvendes til at screene for stoffer der øger cellers følsomhed overfor insulin. Sådanne stoffer kunne muligvis gives som et led i behandlingen af type 2 diabetes. Ved at udsætte nogle celler, kaldet 3T3 L1, for bestemte stoffer i en bestemt rækkefølge, kan man få disse celler til at udvikle sig til fedtceller (se boks 4). Herved kan man undersøge hvilke faktorer der er i spil når en celle skal udvikle sig til en fedtcelle.

Boks 4: Fedtceller oplagrer fedt i fedtvakuoler

Fedtæv på kroppen er bygget op af celler som er specialiserede til at oplagre fedt. Billedet viser 3T3 L1 celler, som er blevet påvirket med forskellige stoffer til at udvikle sig til fedtceller. Cellerne er farvet med farvestoffet Oil O Red som farver fedtstoffer røde. Denne farvning viser, at fedtet i fedtcellerne oplagres i små cirkulære depoter, såkaldte fedtvakuoler.



Forskning baseret på celleforsøg er en rigtig god metode til at undersøge komplicerede mekanismer i forskellige celletyper. Den viden man opnår, kan man bruge til at forklare mekanismer og signaleringskaskader i cellerne i menneskekroppen. Forskningen i celledsystemer har dog den begrænsning, at den ikke siger noget om det komplekse samspil mellem forskellige celletyper, væv og organer der finder sted i en organisme. Så for at opnå den fulde forståelse for fedme og type 2 diabetes er man nødt til også at undersøge levende organismer. Her kan dyreforsøg bidrage til en øget forståelse.

DYREFORSØG

Forsøg på levende dyr er, med rette, et meget kontroversielt emne, men heldigvis er der omfattende lovgivning som regulerer området (se boks 5). Arbejde med forsøgsdyr er generelt dyrere og mere plads- og tidskrævende end arbejde med celler. Til

gengæld kan man lave avancerede undersøgelser under forhold som til en vis grad ligner de faktiske forhold i menneskekroppen. Når man bruger dyr til forsøg undersøger man ikke kun bestemte celler, men kigger på hele organismen og samspillet mellem forskellige organer og væv. Man kan få ny viden om, hvordan kroppen fungerer og hvad der sker i forskellige væv i kroppen, f.eks. under overvægt og udviklingen af diabetes og andre livsstilssygdomme.

Man kan ved hjælp af molekylærbiologiske metoder ændre på arveanlægget og fremstille såkaldte transgene (genmanipulerede) forsøgsdyr. Man har for eksempel avlet mus, hvor man har ændret på genet for leptin, et hormon der er vigtigt for regulering af appetit og forbrænding. Disse transgene mus spiser mere end normale mus, bliver fede og udvikler diabetes. Ved at undersøge disse mus kan

man lære mere om leptins rolle i organismen. Hos de professionelle firmaer, der sælger dyr til brug i forskningsforsøg kan man købe en lang række genmanipulerede dyremodeller, eller man kan fremavle sine egne transgene dyr for at studere specifikke gener eller signalstoffers funktion.

DYREFORSØG OG DIABETES

Forskning inden for fedme og type 2 diabetes bliver med forsøgsdyr ofte, ligesom med forsøgspersoner, udført som kostforsøg. Ved at fodre forsøgsdyr med forskellige slags foder kan man undersøge, hvordan de forskellige fodertyper påvirker dyrenes sundhedstilstand. Når man arbejder med dyr, har man den fordel, at man i langt højere grad end med mennesker, er i stand til at bestemme og overvåge, hvad dyrene spiser. En afgørende forskel mellem kostforsøg med forsøgspersoner og forsøgsdyr er, at man kan give dyrene fodertyper, som bevidst fremprovokerer vægtforøgelse og diabetesudvikling hos

dyrene – forsøg, som af indlysende etiske grunde aldrig ville kunne udføres på mennesker. Herved kan man undersøge selve udviklingen fra rask til fed og diabetisk.

Efter fodringsperioden udsætter man dyrene for en lang række grundige undersøgelser og omfattende analyser af blod og vævsprøver. Man undersøger hvorvidt vægt, kropsfedt, følsomheden over for insulin samt blodets indhold af fedt, kolesterol, insulin og glukose har ændret sig for at slå fast, hvilke ændringer de forskellige fodertyper har medført. Man kan udføre meget omfattende undersøgelser når man bruger forsøgsdyr, fordi man til sidst kan aflive dyrene og udtage organer, muskler og fedtvæv. På den måde opnås detaljeret viden om de ændringer der er sket i dyret.

Boks 5: Tilsyn med dyreforsøg

For at få lov til at arbejde med dyr skal man deltage i særligt tilrettelagte kurser, hvor man efterfølgende får et certifikat. De faciliteter, hvor dyrene opstaldes og forsøgene foretages, skal ligeledes godkendes og myndighederne fører løbende kontrol med lokaliteten. Inden man går i gang med et givent dyreforsøg, skal man søge om tilladelse til at udføre selve forsøget. Det medfører en omfattende beskrivelse af, hvorfor man vil udføre forsøget og navnlig hvorfor man ikke kan opnå den ønskede viden uden brug af dyr. Man skal nøje beskrive alle planlagte indgreb, og redegøre for, hvorvidt dyrene bliver udsat for ubehag eller smerte. Dyreforsøgstilsynet behandler de indkomne ansøgninger, og giver besked til ansøgeren om vedkommende kan opnå godkendelse til gennemførelsen af forsøget, evt. med ændringer. Man får ikke tilladelse til at udføre indgreb eller forsøg, når dyreforsøgstilsynet skønner, at dyrene vil blive udsat for unødvendigt ubehag eller lidelse. Det er ikke tilladt at gennemføre et forsøg, der ikke er godkendt af dyreforsøgstilsynet. For at sikre, at lovgivningen bliver overholdt, foretager Dyreforsøgstilsynet løbende kontrolbesøg, både anmeldt og uanmeldt.

Boks 6: Brunt fedtvæv

Man har længe kendt til brunt fedtvæv hos dyr og babyer. Hos babyer udgør brunt fedt ca. 5 procent af alt fedtvæv ved fødslen. Man har i lang tid troet, at det brune fedt forsvandt efter fødslen, men man har for nylig opdaget, at også voksne mennesker har aktivt brunt fedt i varierende grad. Hos voksne ligger det spredt i nakke- og brystregionen. Brunt fedtvæv er brunt fordi det indeholder flere mitokondrier end det almindelige hvide fedtvæv, som findes i kroppens fedtdepoter. Mitokondrier er de enheder i celler der kan omdanne energien fra den mad vi spiser til energi, som kroppen kan bruge til energikrævende processer, f.eks. bevægelse. I det brune fedtvæv er denne proces afkoblet, så der i stedet produceres varme og derved forbrændes energi. Forskere er i gang med at undersøge, om man i mennesker, som i mus, kan få hvidt fedtvæv til at omdanne sig til brunt fedtvæv. Hvis dette er muligt, kan det have utroligt store perspektiver, idet 1 gram brunt fedtvæv kan forbrænde 6 kalorier ekstra per dag. Hvis 20 gram hvidt fedtvæv kunne omdannes til brunt fedtvæv vil kroppen helt af sig selv forbrænde 120 kalorier ekstra hver dag. Hvilket på et helt år vil betyde, at kroppen af sig selv kunne forbrænde 6 kilo fedt.

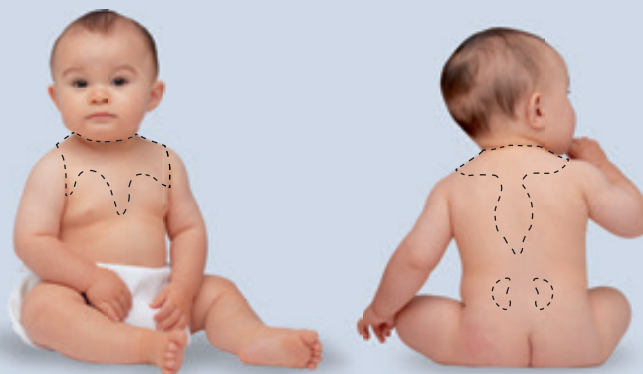


FOTO: COLOURBOX

EN KALORIE ER MÅSKE IKKE BARE EN KALORIE

Det postuleres ofte, at vægttab handler om simpelt købmandsregnskab; at indtage færre kalorier end man forbrænder. Og indtager man flere kalorier end man forbrænder, så tager man på. Men forskning tyder i stigende grad på, at regnestykket ikke altid er helt så enkelt. Kostens bestanddele og forskellige faktorer i kroppen kan påvirke, om man bliver overvægtig. Nogle få eksempler på dette præsenteres kort her.

Museforsøg, som er udført i samarbejde mellem Biologisk Institut på Københavns Universitet og Nasjonalt Institutt For Ernærings- og Sjømatforskning i Norge har vist, at det har betydning om man spiser sukker eller protein. Mus, der får foder som indeholder sukker og majsolie, bliver således meget federe end mus, der får et tilsvarende foder dog med protein i stedet for sukker - selvom dyrene i begge grupper indtager samme mængde kalorier. Man mener at dette til dels skyldes, at organismen ved et højt indtag af protein må bruge energi på at

omdanne protein/aminosyrer til glukose. Derudover har forsøg vist, at der hos mus og rotter, som spiser meget protein, sker en omdannelse af det almindelige hvide fedtvæv til brunt fedtvæv, som forbrænder kalorier (se boks 6). Musene som fik foderet med fedt og protein forbrænder altså, uden selv at gøre noget aktivt for det, flere kalorier end musene på foderet med fedt og sukker, og bliver derfor ikke fede.

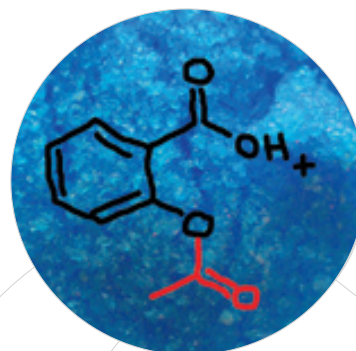
Forskning på Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet viser, at mejeri- og mælkeprodukter muligvis kan medvirke til at holde vægten nede. Der blev udført et forsøg, hvor forsøgspersoner spiste en kost der indeholdt markant flere mejeri- og mælkeprodukter end en normal gennemsnitskost. Ved at undersøge afføringen fra forsøgspersonerne kunne man konstatere, at forsøgspersonerne som spiste mange mejeri- og mælkeprodukter, udskilte mere fedt i deres afføring end personer der spiste en normal gennemsnitskost. Årsagen menes at være, at kalken fra mælken binder sig til fedtet i kosten, så det ikke optages i kroppen men i stedet udskilles med afføringen. Hvis denne teori viser sig at være sand, vil man ved at øge sit indtag af mælkeprodukter kunne tabe et par kilo i løbet af et års tid. Forskningsgrupper på Biologisk Institut og Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet undersøger også, om andre elementer i mælk og mejeriprodukter kan være med til at holde vægten nede.

TARMBAKTERIER

Man har inden for de seneste par år fået øjnene op for, at de bakterier der lever i tarmen har indflydelse på, om man bliver overvægtig eller ej. Alle mennesker har milliarder af bakterier i tarmen som hjælper til med at fordøje maden, danne vitaminer, nedbryde giftstoffer og forsvare kroppen mod infektion. De mange bakterier udgør et komplekst bakteriesamfund, som består af mange forskellige typer bakterier. Man har ved at undersøge tarm-

bakterierne hos en række normalvægtige og overvægtige personer opdaget, at overvægtige har en anderledes sammensætning af bakterier i tarmen end normalvægtige. Hos overvægtige er mængden af såkaldte firmicutae bakterier forhøjet i forhold til hos normalvægtige. Man mener, at nogle tarmbakterier kan påvirke deres værts vægt fordi de er rigtig gode til at nedbryde ellers vanskeligt nedbrydelig føde. Disse bakterier gør derved deres menneskevært i stand til at optage flere kalorier fra maden.

For at undersøge betydningen af tarmbakterier nærmere har man udført forsøg med mus, hvor man har overført tarmbakterier fra en fed mus, til en mus som er avlet sterilt og derfor er fri for bakterier i tarmen. De sterile mus er normalt slanke, men når man overfører tarmbakterier fra en fed mus til en bakteriefri mus bliver denne også fed. Man forsker nu i at forstå, hvorfor overvægtige har en anden sammensætning af bakterier og hvad dette betyder for organismen. Bliver man fed fordi man har en uhensigtsmæssig sammensætning af tarmbakterier, eller bliver sammensætningen af tarmbakterier uhensigtsmæssig under den livsstil, der fører til fedme? Den viden man opnår, vil forhåbentligt på sigt kunne bruges til at finde metoder til hvordan man kan genoprette en normal bakteriesammensætning. Forskningsgrupper fra Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet deltager sammen med forskere fra blandt andet Norge, Sverige og Kina i forskningen inden for tarmbakterier.



Mus kan afsløre årsager til fedme

Af Videnskabsjournalist Carsten Broder Hansen

Da Hanne Sørup Tastesen startede på biologistudiet på Københavns Universitet forestillede hun sig, at hun engang skulle arbejde som miljø- eller plantebiolog. "Jeg havde en lidt romantisk forestilling om feltbiologen, der går rundt ude i naturen og studerer planter eller overvåger miljøet. Men i løbet af første og andet år opdagede jeg, hvor mange forskellige spændende emner, der i virkeligheden findes inden for biologien."

- *Så det lå ikke i kortene, at du ville ende som forsker i fedme og diabetes?*

"Nej. Fordelen og ulempen ved biologien er, at uddannelsen er så bred, og at der nærmest er utallige muligheder. Jeg er utroligt glad for at jeg er havnet hvor jeg er, for jeg er del af en stor forskningsgruppe, som arbejder med en lang række emner inden for fedme, diabetes og kost, som jeg synes er rigtig spændende og, ikke mindst, vigtige for samfundet. "

- *Er der noget, der særligt har overrasket dig ved studiet?*

"Jeg blev vildt positivt overrasket over, hvor bredt biologistudiet favner. Man bliver allerede på første år introduceret til en lang række forskellige aspekter ved studiet, hvilket gør én i stand til bedre at kunne tage stilling til i hvilken

retning man ønsker at specialisere sig. Jeg troede, at jeg ville specialisere mig i en plante- eller miljøbiologisk-retning, men fandt hurtigt ud af, at det var de celle- og molekylærbiologiske fag og de store perspektiver der er inden for disse emner, der fangede min interesse mest. Jeg havde som udgangspunkt ikke regnet med, at jeg ville kunne finde ud af de mere kemiske fag eller genteknologi og molekylærbiologi, ikke mindst fordi jeg er sproglig student, men det gik over al forventning. I virkeligheden er den største overraskelse nok, at jeg har valgt at fortsætte i yderligere tre år og nu er i gang med et ph.d.-projekt i en molekylærbiologisk forskningsgruppe."

- *Hvilken stor opdagelse vil du gerne være med til på dit forskningsfelt?*

"Det ultimative mål er jo at finde frem til en måde moderne mennesker kan leve på, uden at blive overvægtige og dermed risikere at få en række sygdomme såsom diabetes, hjertekarsygdomme og visse kræftformer. Gennem forskning bliver vi hele tiden klogere på området og der forskes fortsat på højtryk. Lige nu er der dog så mange ukendte faktorer, at det foreløbig ikke er muligt at pege på en bestemt kur."

Forsøgsmus. Kræftforskere arbejder blandt andet med en særlig type mus, der reagerer næsten som mennesker når de får foder med højt fedtindhold; de bliver fede og udvikler diabetes. Denne type mus bliver ofte brugt, når man vil undersøge, hvordan bestemte typer kost påvirker udviklingen af fedme og/eller diabetes. Det har vist sig, at fisk og skaldyr kan være med til at modvirke overvægt og diabetes. For at undersøge dette nærmere fodres forsøgsmusene med forskellige fedtrige foder med proteiner fra forskellige kilder, nemlig mælk, kylling eller fisk og skaldyr. Indledende resultater tyder på, at musene som får protein fra fisk og skaldyr bliver mindre fede og har mindre tendens til at udvikle diabetes end de mus, der får protein fra kylling. Der skal dog mere forskning til for at bekræfte denne lovende virkning og for at få en dybere forståelse af, hvordan dette hænger sammen. Håbet er i sidste ende, at den viden man opnår fra museforsøg kan overføres til mennesker og dermed bidrage til at finde frem til en diæt, der beskytter mod overvægt.





I et sort hul – og tilbage igen

Om depression og behandling

Af videnskabsjournalist Lise Pentter Madsen

”Jeg forstår ikke, hvorfor nogen har det næsten perfekt, og andre har det forfærdeligt! Jeg er blevet mobbet, kaldt luder, so og bitch. Jeg er blevet svigtet af én, jeg troede, var min bedste veninde. Jeg er lige blevet skilsmissebarn, jeg er grim, dum og ulækker, jeg har verdens dårligste humor og den grimteste latter. Hvorfor skal det være sådan? Da jeg hørte om en ung pige, der var blevet stukket ned, tænkte jeg: Hvorfor ikke mig?! Hun havde det godt, så vidt man forstod på hendes familie og venner. Hvorfor så ikke én, som ikke har noget at leve for.”

Redigeret indlæg i debatforum for depressive

DEPRESSION OG KONSEKVENSER

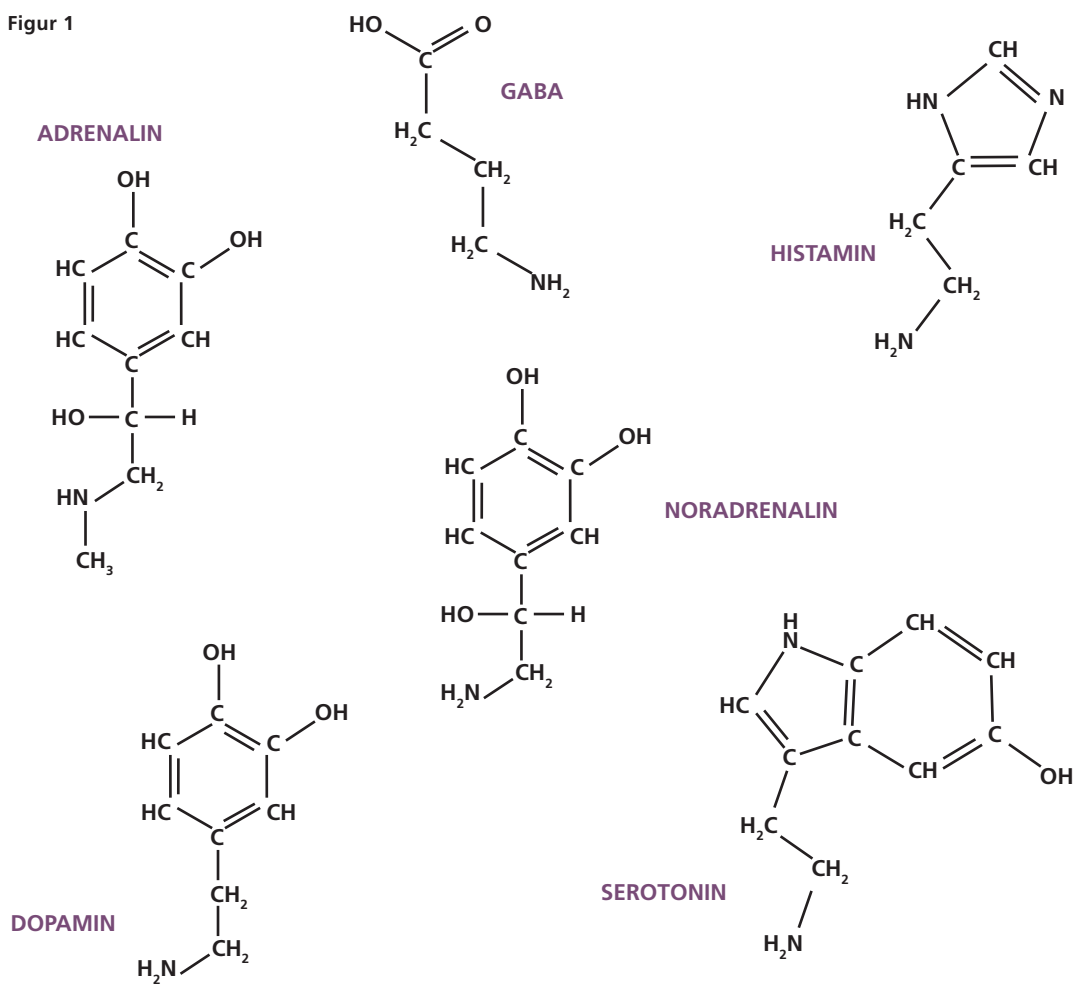
Hvem kender ikke følelsen af at ryge ned i et sort hul, hvor det er svært at finde noget som helst positivt ved tilværelsen? Når det sker, siger vi, at vi er deprimerede, men heldigvis kommer de fleste af os ovenpå igen, og den tunge sindsstemning letter. Det gør den bare ikke hos personer, som har en depression. I stedet suger tilstanden mere og mere energi og livsglæde. Personer, der har en depression, føler sig typisk overvældet af træthed, har svært ved at koncentrere sig og huske, de isolerer sig, mister appetitten og får vægttab. Familie og venner har ofte svært ved at forstå, hvad der sker, og forsøger med alle mulige gode råd og opmuntringer. Men alt preller af – en depressionsramt kan ikke se lys for enden af tunnelen, og omgivelserne reagerer måske med irritation over ikke at kunne trænge igennem

og opfordrer den depressionsramte til at tage sig sammen. Mange depressionsramte kommer så langt ud, at de forsøger at tage deres eget liv. Hvert år begår mellem 600 og 700 danskere selvmord, men det skønnes, at der er omkring ti gange så mange, der forsøger. En stor del af selvmordene og selvmordsforsøgene tilskrives depressioner. Der findes ingen undersøgelser af, hvor mange danskere, der er depressionsramte, men det skønnes, at der til enhver tid er omkring 150.000 danskere, der har en depression. Dette kapitel gennemgår nogle af de biokemiske processer, der forløber i hjernen ved en depression. Du kan også læse om udviklingen af antidepressiv medicin og om hjernens genopbygning af det skadede væv, og endelig er der et afsnit om eksempler på de genetiske og miljømæssige forhold, der synes at betinge udviklingen af en depression.

De symptomer, der kendetegner en depression, kan også være symptomer på en række andre sygdomme, og det kræver betydelig lægefaglig erfaring at diagnosticere en depression. I Danmark benyttes officielt Verdenssundhedsorganisationen WHO's diagnosesystem ICD-10. Der er udviklet flere forskellige spørgeskemaer til WHO's diagnosesystem. Det viste skema er blot et eksempel. Hvis en person afkrydser mindst fem spørgsmål til venstre for den fede lodrette linje, har personen en behandlingskrævende depression.

Hvor stor en del af tiden...		Hele tiden	Det meste af tiden	Lidt over halvdelen af tiden	Lidt under halvdelen af tiden	Lidt af tiden	På intet tidspunkt
1	Har du følt dig trist til mode, ked af det?						
2	Har du mistet interessen for dine daglige gøremål?						
3	Har du mistet energien og kræfterne?						
4	Har du haft mindre selvtillid?						
5	Har du haft dårlig samvittighed eller skyldfølelse?						
6	Har du følt at livet ikke er værd at leve?						
7	Har du haft besvær med at koncentrere dig, fx at læse avis eller følge med i fjernsyn?						
8	Har du følt dig enten meget rastløs eller mere stille med alting?						
9	Har du haft besvær med at sove om natten?						
10	Har du haft nedsat appetit eller lagt mærke til at du har tabt dig?						

Figur 1



HJERNEN PÅ OVERARBEJDE

En depression kan være forårsaget af en følelsesmæssigt stressende livsbegivenhed som for eksempel en skilsmisse, tab af en nær pårørende eller en langvarig periode med arbejdsrelateret stress. I midten af 1950'erne begyndte forskerne at koble depression sammen med forstyrrelser i omsætningen af neurotransmitterstoffer i hjernen, og snart viste det sig, at en depression aftager, når patienten blev behandlet med medicin, der øger mængden af

transmitterstoffer mellem hjernens celler. Nogle af de vigtigste transmitterstoffer i hjernen er dopamin, noradrenalin og serotonin (se strukturer i fig. 1), og siden slutningen af 1960'erne har opmærksomheden især været rettet mod serotonin. Langt størstedelen af de antidepressive lægemidler, der findes på markedet i dag, er selektive serotonin genoptagelseshæmmere, de såkaldte SSRI'er, der virker ved at hæmme genoptagelsen af serotonin i den præsynaptiske nervecelle og derved øger mæng-



den af serotonin mellem cellerne (se efterfølgende afsnit om udviklingen af SSRI'er). Den fuldstændige mekanisme bag transmitterstofforstyrrelserne er dog ikke opklaret, og man ved ikke, om forstyrrelserne er symptom eller årsag. Formentlig er de blot en brik i et større kompliceret forløb, for et lavt serotoninindhold disponerer ikke i sig selv for en depression. Undersøgelser, hvor man kunstigt har sænket serotoninindholdet akut og voldsomt hos raske, viser, at ingen af forsøgspersonerne udtrykker tegn på depression.

CORTISOL UDTRÆTTER HJERNECELLER

Meget tyder på, at serotonin-koncentrationen i hjernen skal ses i sammenhæng med reguleringen af stresshormonet cortisol. Når vi er stressede, frigives cortisol, der hæmmer betændelsestilstande, forstærker immunforsvaret og gør organismen klar til kamp og flugt.

Cortisols vigtigste funktion er at fremme nedbrydningen af fedtstoffer og omdanne aminosyrer til glucose, hvilket øger tilførslen af fedtsyrer og glucose til blodet og sikrer cellernes energiforsyning. Men ved fortsat frigivelse af cortisol synes hjernecellerne at blive udtrættet af den store aktivitet, og de får sværere ved at transportere glucose over cellemembranen og ind i cellen. Det antages, at en af årsagerne til udtrætningen er, at cortisol reduce-

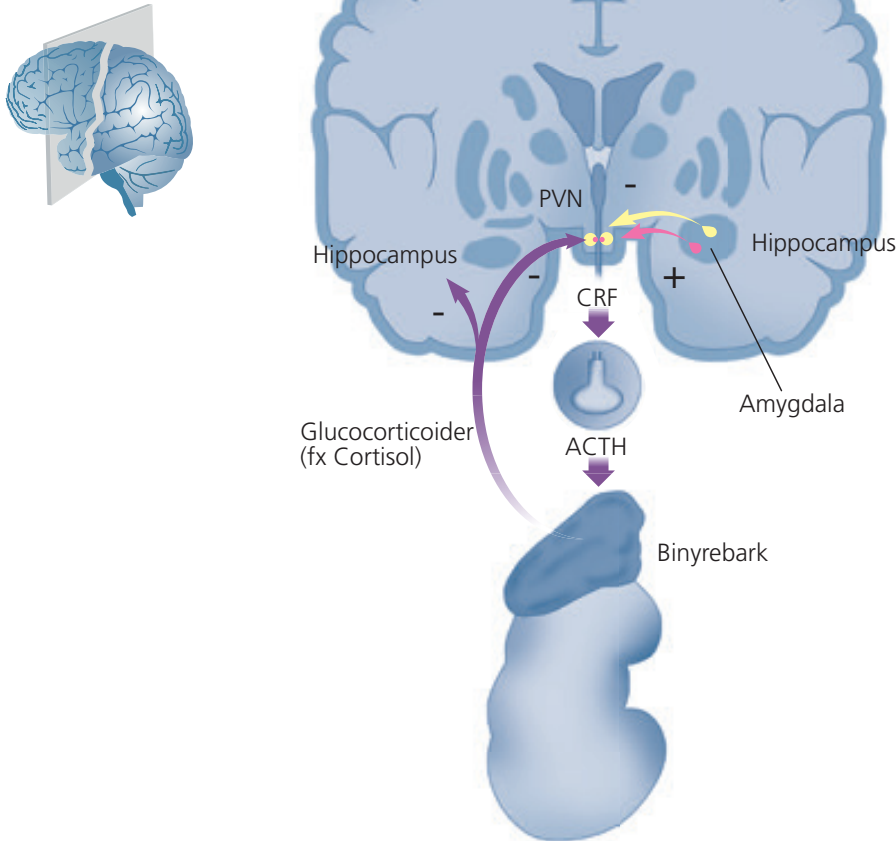
rer mængden af den neuronale vækstfaktor BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), der ellers sørger for at bevare neuronerne sunde og levende. I dyremodeller er det vist, at fortsat tilførsel af cortisol, får nervecellerne til at trække deres forgreninger til sig. Det sker især i hippocampus, som er en del af det limbiske system, der bl.a. styrer følelser, hukommelse og drifter. Nogle af hjernecellerne begynder ligefrem at skrumpes, og scanningsundersøgelser af mennesker peger på, at det samme sker i menneskets hippocampus.

HJERNEAKTIVITET HOS DEPRESSIONSRAMTE

I begyndelsen af årtusindet gennemførte den danske professor dr.med. og speciallæge i psykiatri Poul Videbech fra Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, verdens største undersøgelse af aktiviteten i hjernen hos depressionsramte. Undersøgelsen viste, at depressionsramte har en stærkt forøget blodgennemstrømning i hippocampus, hvilket i sammenhæng med, at hippocampus er den del af hjernen, der har den tætteste koncentration af cortisolreceptorer, kan forklare udsultningen. Hippocampus har til opgave at styre mængden af cortisol i blodet ved at regulere hypothalamus-hypofyse-binyrebark-aksefunktionen (på engelsk: – *HPA-axis*, se figur 2). Hvis HPA-aksefunktionen øger cortisolaktiviteten u hensigtsmæssigt meget, sætter hippocampus bremsen i, men ved vedvarende stress og depression får hippocampus tilsyneladende sværere ved at følge med. Cortisolniveauet bliver ved med at være højt, og der sker en fortsat udsultning af nervecellerne i hjernen.

Det faktum, at nogle patienter beskriver, at de ikke er stand til at huske eller koncentrere sig særlig godt efter en depression, styrker teorien om, at hippocampus har taget skade. Heldigvis ser det ud til, at hjernen også kan genopbygge det skadede væv (se afsnittet om neurogenese).

Figur 2



FIGUR: JENS BØGESKOV

- Cortisol dannes i og frigøres fra binyrebarken.
- Dannelsen og frigørelsen stimuleres af hypofysens ACTH-sekretion (adrenocortikotrope hormon-sekretion).
- Omvendt sender binyrebarken besked til hypofysen om at hæmme ACTH-produktionen, hvis cortisolkoncentrationen i blodet øges.
- Ved vedvarende stress ses en fortsat øget ACTH-sekretion, men forskerne mener ikke, at det er binyrerne, der er ansvarlige for den efterfølgende overproduktion af cortisol og ubalance i HPA-akse-funktionen.
- HPA-aksen og ACTH-sekretionen reguleres generelt af sekretion af det corticotropin-frigørende hormon CRF (*corticotropin releasing factor*) fra især den paraventriculære nukleus, PVN.
- Nyere forskning viser, at hippocampus står for den overordnede regulering af HPA-aksen, herunder også reguleringen af CRF-sekretionen. Ved en overproduktion af cortisol, er det altså hippocampus' opgave at give negativ feedback. Problemet er bare, at hippocampus er den del af hjernen, der har den tætteste koncentration af cortisolreceptorer. Hippocampus er derfor også den del af hjernen, der bliver mest påvirket af en øget cortisolproduktion. Cortisolreceptorerne bliver ufølsomme eller deres antal reduceret, og hippocampus' evne til at regulere HPA-aksen svækkes. Det bliver dermed sværere og sværere at stoppe udviklingen af stress.

UDVIKLINGEN AF ANTIDEPRESSIV MEDICIN

Udviklingen af medicin mod depression begyndte med opdagelsen af de to antiskizofrene stoffer, reserpin og chlorpromazin. Reserpin udvindes af slangerods-planten *Rauwolfia serpentina*, som i århundreder har været anvendt i den traditionelle indiske medicin. I 1931 dokumenterede en indisk læge, at planten virkede mod forhøjet blodtryk, og 20 år senere havde vestlige forskere udviklet en medicin. Det var kendt, at inderne også havde tradition for at bruge planten i behandlingen af mennesker med mentale forstyrrelser, og det fik en amerikansk psykiater til at studere reserpins virkning på skizofrene patienter. De fleste fik det bedre!

Reserpin hæmmer den pumpe, som transporterer transmitterstofferne ind i vesiklerne (små membranbundne 'bobler' i cellens cytoplasma, – vesikler er det naturlige opbevaringssted for transmitterstoffer). Det betyder for det første, at stofferne i ringere grad bliver opkoncentreret, og for det andet at transmitterstofferne kan sive fra vesiklerne ud i det præsynaptiske neuron, hvor de hurtigt bliver nedbrudt af enzymet monoaminooxidase, MAO (se boks 1). Hypotesen for reserpins antipsykotiske effekt var derfor, at reserpin reducerede mængden af transmitterstoffer og derved hæmmede aktiviteten i hjernen. I nogle tilfælde fremkaldte den hæmmede aktivitet dog depression. Mellem 15 og 20 procent af patienterne fik depressioner.

Chlorpromazin blev oprindeligt anvendt til behandling af høfeber. Midlet havde imidlertid også en så beroligende effekt, at en fransk neurokirurg i 1950'erne begyndte at give det som afslappende middel til sine patienter, før de skulle opereres. Effekten var god, og han anbefalede sine psykiaterkolleger at bruge det til at dæmpe gemytterne hos ophidsede skizofrene patienter. Det virkede! Senere fandt man ud af, at effekten ikke bare skyl-

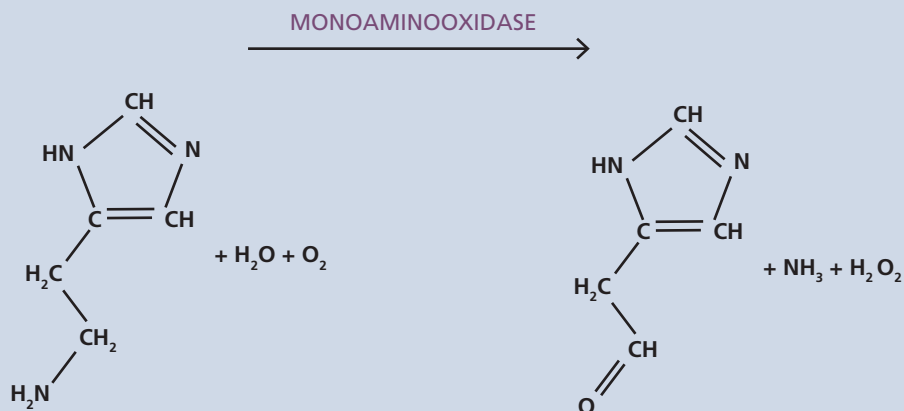
des en generelt sløvende virkning, men at chlorpromazin først og fremmest blokerer de postsynaptiske receptorer for transmitterstoffet dopamin. Den antipsykotiske effekt skyldes denne hæmning af dopamin og dermed – ligesom i reserpins tilfælde – en specifik hæmmed aktivitet i hjernen. Chlorpromazin har også en noradrenalinblokerende virkning, som kan give svimmelhed. I sjældne tilfælde kan chlorpromazin ligesom andre neuroleptika fremkalde depression.



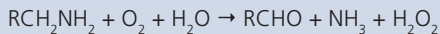
Boks 1: Monoaminoxidase, MAO

MAO katalyserer oxidation af transmitterstofferne under fraspaltning af en aminogruppe. Nærmere betegnet bliver transmitterstofferne omformet til aldehyder, $-CHO$, ved fraspaltning af den primære amin, $-NH_2$. Herved bliver der frigivet ammoniak, NH_3 , og hydrogenperoxid (brintoverilte), H_2O_2 .

Blandt de første antidepressive midler var de såkaldte MAO-hæmmere, der hæmmer MAO's nedbrydning af transmitterstofferne i cytoplasmaet. Det vil sige, at mængden af transmitterstoffer forøges, og MAO-hæmmere er derfor effektive antidepressive lægemidler. MAO-hæmmere kan dog gribe forstyrrende ind i de kemiske processer, der sker ved indtagelse af andre lægemidler, og de må kun anvendes med meget omtanke. Især ved de ældre typer MAO-hæmmere er der risiko for alvorlige bivirkninger, og de ældre typer bruges derfor kun som alternativ, hvis andre antidepressiva ikke virker efter hensigten.



Monoaminoxidase katalyserer oxidationen af en amin til et aldehyd med det generelle reaktionsskema:



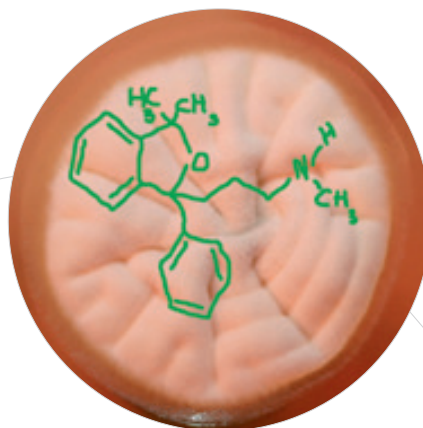
I det viste eksempel er det histamin, der oxideres.

OPDAGELSEN AF ANTIDEPRESSIVE STOFFER

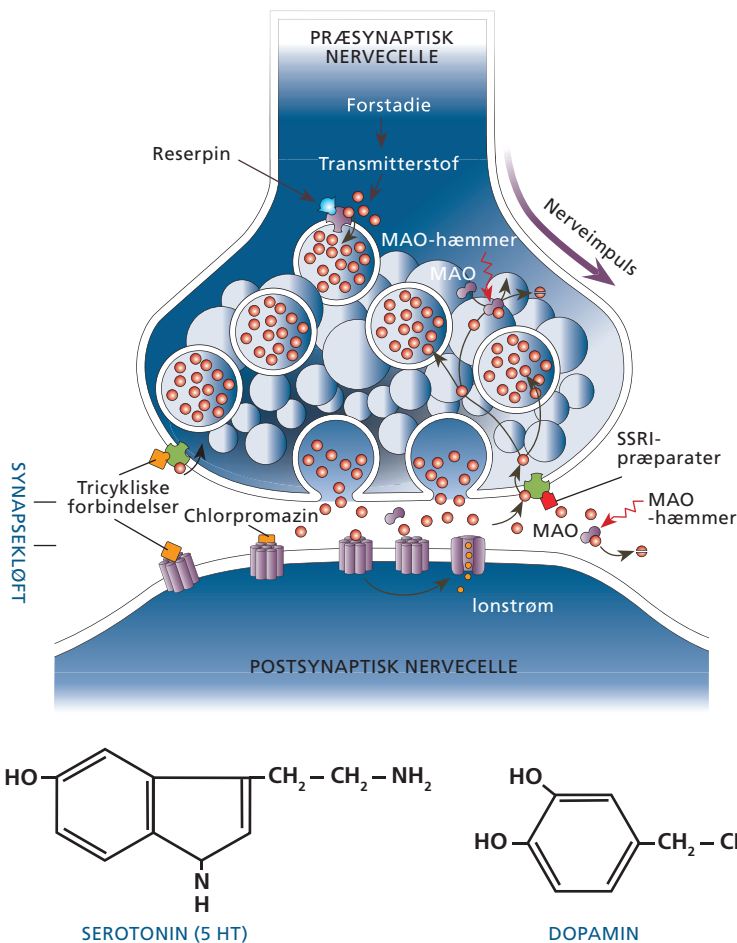
Opdagelsen af transmitterstoffernes virkning på psyken og hjernen fik forskerne til at lede videre efter andre stoffer, der ligesom reserpin og chlorpromazin påvirkede hjernens kemi. I midten af 1950'erne blev de interesserede i stoffet iproniazid, som blev brugt til behandling af tuberkulose. Selvom patienterne var alvorligt syge, syntes de alligevel at være ved forbavsende godt mod. På baggrund af den observation indledte den amerikanske psykiater Nathan Kline et forsøg, hvor han gennem fem måneder gav både sine skizofrene og depressionsramte patienter iproniazid eller en kombination af reserpin og iproniazid. De skizofrene patienter fik det værre, og de depressionsramte fik det radikalt bedre. Iproniazid blev yderligere testet og undersøgt, og det blev fastslået, at det havde en antidepressiv effekt; Nathan Kline beskrev effekten som "en psykisk energiindsprøjtning". Fra tidligere undersøgelser af iproniazid vidste man, at stoffet hæmmede monoaminoxidase og derfor forhindrede, at transmitterstoffer som serotonin og noradrenalin blev nedbrudt. Kombinationen af observation og viden om, hvordan iproniazid virkede, bestyrkede forskerne i deres antagelse af, at mængden af neurotransmitterstoffer som serotonin og noradrenalin var afgørende for sindsstemningen.

DE FØRSTE ANTIDEPRESSIVE LÆGEMIDLER

Sideløbende med undersøgelserne af iproniazid havde forskere ved et schweizisk medicinalfirma syntetiseret stoffet imipramin, inspireret af chlorpromazins struktur – begge stoffer betegnes tricykliske på grund af deres kemiske struktur. Imipramin viste sig at virke stimulerende og antidepressivt, og man fandt ud af, at det hæmmede transporterne for transmitterstofferne noradrenalin og serotonin. Når transporterne blev hæmmet, blev genoptagelsen af transmitterstofferne forhindret, hvilket medførte en øget koncentration af noradrenalin og serotonin i hjernen. Man antog, at det var årsagen til den antidepressive virkning, og i begyndelsen af 1960'erne blev en række tricykliske antidepressiva udviklet. Men de virker ikke selektivt. Imipramin og andre tricykliske antidepressiva blokerer ikke kun for genoptagelsen af noradrenalin og serotonin, de blokerer også en række postsynaptiske receptorer (se figur 3). Tricykliske antidepressiva giver derfor bivirkninger, bl.a. mundtørhed og vandladningsproblemer. Desuden kan de påvirke hjerte og kredsløb uhensigtsmæssigt.



Figur 3



Forskellige stoffers virkning på serotonin-systemet:

Reserpin: Hæmmer en opkoncentrering af transmitterstofferne, der hurtigt bliver nedbrudt af enzymet monoaminoxidase, MAO. Reserpin har en antipsykotisk effekt, men kan fremkalde depression.

MAO-hæmmer: Hæmmer MAO's nedbrydning af transmitterstofferne. MAO-hæmmere kan virke antidepressivt.

Chlorpromazin: Blokerer først og fremmest de postsynaptiske receptorer for transmitterstoffet dopamin. Chlorpromazin har en antipsykotisk effekt. Kan i sjældne tilfælde fremkalde depression.

Tricykliske forbindelser: Virker ikke selektivt. De blokerer genoptagelsen af noradrenalin og sero-

tonin i det præsynaptiske neuron, hvorved serotonin- og noradrenalin-niveauer i synapsekløften øges. Tricykliske forbindelser virker derfor antidepressivt. De blokerer dog også en række postsynaptiske receptorer for transmitterstofferne acetylcholin, histamin og (nor)adrenalin og giver derfor en række uønskede bivirkninger.

SSRI'er: Hæmmer selektivt serotonin-genoptagelsen og virker antidepressivt.

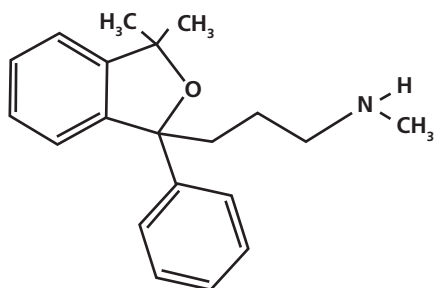
Serotonin-receptorer: Kan både være G-proteinkoblede receptorer og ionkanalreceptorer. Når en G-proteinkoblet receptor påvirkes af serotonin, frigøres en del af det særlige G-protein og øger dannelsen af cyklisk AMP, der ved aktivering af ionkanaler kan føre til deres åbning.

UDVIKLINGEN AF SSRI'ER

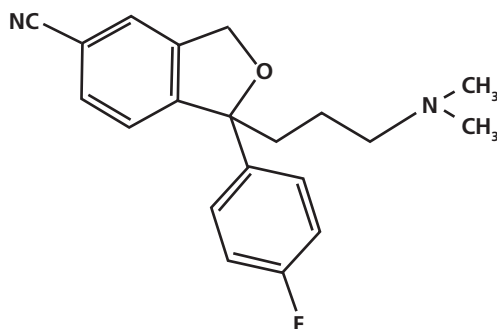
I slutningen af 1960'erne fremsatte flere forskere og klinikere en hypotese om, at den afgørende faktor for udviklingen af depressioner primært var mængden af transmitterstoffet serotonin i synapsespalten. Forskerne mente, at mens nordrenalin påvirkede en patients fysiske energi, så påvirkede serotonin selve stemningslejet. Den tankegang tog man til sig i det danske medicinalfirma H. Lundbeck A/S, hvor man tog udgangspunkt i stofferne talopram og talsupram, der begge er yderst selektive noradrenalin-genoptagelseshæm-

mere. Talopram og talsupram blev syntetiserede, og man fik nogle stoffer, der også hæmmede serotonin-genoptagelsen. Kemiingeniør Klaus Bøgesø gik i gang med systematisk og efter almindeligt kendte principper at syntetisere flere analoger. Hvert skridt trak i den rigtige retning, og efter at have syntetiseret cirka 60 derivater af stoffet, var det lykkedes at udvikle en selektiv serotonin-genoptagelseshæmmer (*selective serotonin reuptake inhibitor – SSRI*). Stoffet kom til at hedde citalopram (se figur 4 og boks 2).

TALOPRAM



CITALOPRAM



Figur 4



Boks 2: Store doser kan være farligt

På grund af citaloprams og andre selektive serotonin-genoptagelseshæmmere meget afgrænsede virkning på hjernens signalsystemer, er bivirkningerne i princippet også forholdsvis beskedne. Men i efteråret 2011 afdækkede et amerikansk studie, at store doser af citalopram kan øge risikoen for alvorlige hjerterytmeforstyrrelser, hjerteflimmer og i yderste konsekvens hjertestop. Ifølge studiet er ingen døde, men risikoen for, at det kan udvikle sig farligt, har fået den amerikanske sundhedsmyndighed FDA til at sætte den anbefalede maksimale dosis ned. Lægemiddelstyrelsen herhjemme har vurderet, at den amerikanske undersøgelse er af god kvalitet og har også ændret sine anbefalinger. Lægemiddelstyrelsen udsendte sammen med Lundbeck et brev til samtlige læger i Danmark med de nye lavere maksimumgrænser, der gælder både for Lundbecks originale præparat og kopiprodukter. Siden har det europæiske lægemiddelagentur, EMA, set på det antidepressive lægemiddel, der er baseret på stoffet escitalopram, som Lundbeck udviklede efter citalopram. Citalopram og escitalopram er nært beslægtede, og derfor har Lægemiddelstyrelsen også ændret anbefalingerne for den maksimale dosis escitalopram. Dog kun for ældre patienter.

Boks 3: Naturens medicin

Udviklingen af antidepressiva frem til SSRI'erne begyndte med historisk viden om, at planten *Rauwolfia serpentina* i århundreder havde været anvendt i traditionel medicin. Eksemplet er ikke ekstraordinært. Historisk viden om planterets potentiale som medicin er stadig en væsentlig kilde til udvikling af nye lægemidler. En af de plantefamilier, der i disse år bliver kigget nærmere på i forhold til depression, er Amaryllisfamilien. Familien tæller omkring 850 arter, heriblandt de hjemlige påskeliljer og vintergækker, men ellers findes arterne primært omkring Middelhavet, i det sydlige Afrika og langs med Andesbjergene i Sydamerika. I traditionel medicin, bl.a. i Sydafrika, er nogle af arterne blevet brugt mod mentale lidelser, og en forskergruppe på Institut for Medicinalkemi på Det Farmaceutiske Fakultet ved Københavns Universitet har i samarbejde med forskere fra University of KwaZulu-Natal i Sydafrika kastet deres opmærksomhed på en sydafrikansk gruppe af Amaryllisplanterne. For 10-15 år siden blev det muligt ved hjælp af DNA-analyser at udarbejde genetiske slægtskabstræer, og med viden om planternes slægtskab og screening af enkelte repræsentanter for biologisk aktivitet har forskerne udvalgt en Amaryllisslægt som den mest lovende for videre studier. Arbejdet har ført til identificering af de to stoffer montanin og coccinin, der i laboratoriet viste aktivitet i forhold til hæmning af genoptagelsen af serotonin. Montanins aktivitet er tidligere blevet påvist i dyremodeller for depression, men coccinin er ikke blevet studeret før. Om det videre arbejde med stofferne fører til et aktivt stof, som et medicinalfirma vil udvikle en antidepressiv medicin på basis af, vil tiden vise.

BEHANDLING AF DEPRESSIONER

SSRI-præparater er de mest udbredte til medicinsk behandling af depression. I det forrige afsnit er udviklingen af SSRI-stoffet citalopram beskrevet, men der findes flere andre kemisk forskellige stoffer af typen SSRI. Foruden citalopram er SSRI'er med indholdsstofferne fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin og escitalopram godkendt i Danmark. Populært kaldes SSRI'er 'lykkepiller', men det er en uheldig betegnelse. SSRI'er giver i mange tilfælde patienterne overskud til at overkomme dagligdagen, men de fremmer på ingen måde en lykkefølelse. Den antidepressive effekt indtræder efter nogle ugers behandling, og SSRI'er har en gunstig virkning hos 60-70 procent af de patienter, der bliver behandlet med dem. Hos 30-40 procent af patienterne hjælper SSRI'erne ikke, eller bivirkningerne er for omfattende. Undersøgelser har vist, at børn og unge især i opstartsfasen har større risiko for selvmordsadfærd end patienter, der bliver behandlet med placebo. I modsætning hertil er risikoen for selvmord, når man behandler, lavere, jo ældre man er. Under alle omstændigheder anbefales det af Sundhedsstyrelsen, at patienterne bliver fulgt tæt i starten af behandlingen. Det er vigtigt, fordi det også er i starten af behandlingen, man har mest brug for støtte pga. bivirkningerne. Ingen SSRI'er godkendt til behandling af depression hos børn og unge. Enkelte præparater er dog godkendt til behandling af tvangsneuroser, kaldet OCD (obsessive compulsive disorder) hos børn og unge.

BIVIRKNINGER VED SSRI'ERNE.

I modsætning til de klassiske (tricykliske) antidepressive lægemidler har SSRI-præparaterne en afgrænset (selektiv) virkning på hjernens signalsystemer, og bivirkningerne er tilsvarende mere begrænsede.

De mest almindelige bivirkninger:

- Kvalme
- Appetitløshed
- Rastløshed
- Svimmelhed
- Søvnbesvær
- Nedsat seksuel lyst
- Hovedpine.
- Forøget angst og uro i starten af behandling
- Ophørssymptomer.

De fleste af bivirkningerne fortager sig ved fortsat behandling, men for eksempel er nedsat seksuel lyst ofte vedvarende i hele behandlingens længde. Man bliver ikke fysisk afhængig af SSRI'erne på samme måde, som man gør det af for eksempel morfin- og stesolidpræparater, men det er alligevel vigtigt at trappe langsomt ned. Flere undersøgelser viser, at der ved brat ophør, kan opstå en slags abstinenssymptomer hos ca. en tredjedel af patienterne.



Endelig er der nogle vigtige forhold, som en læge altid skal tage højde for, før han eller hun udskrives en recept på et lægemiddel. Indholdsstofferne i en type medicin kan påvirke virkningen af stofferne i en anden type medicin, så hvis en depressionsramt patient får medicin for andre lidelser, kan SSRI påvirke kroppens evne til at omsætte de andre lægemidler, så der opstår u hensigtsmæssige, synergistiske bivirkninger. Desuden er det vigtigt at være forsigtig med at udskrive medicin til gravide, da medicin kan skade det ufødte barn. En ubehandlet svær depression kan dog i sig selv være en risikofaktor for både mor og foster, og lægerne må i hvert enkelt tilfælde afveje for og imod en medicinsk antidepressiv behandling.

EN NY VIRKNINGSMEKANISME

SSRI'er udgør langt størstedelen af markedet for antidepressive lægemidler, men inden for de seneste fire-fem år er der kommet et nyt lægemiddel med en anden virkningsmekanisme end de fleste andre antidepressiva. Det er baseret på stoffet agomelatin, der stimulerer melatoninreceptorerne M1 og M2 og blokerer serotoninreceptoren 5-HT_{2c}. Ligesom SSRI'erne indtræder den antidepressive effekt efter nogle uger, og på individuelt niveau har agomelatin givet god effekt. Men ifølge en meta-analyse, der blev publiceret i 2011 og omfattede ni studier med i alt næsten 4.000 patienter, er den gunstige virkning beskedent. "Der er data, der tyder på, at yngre patienter, med hyppigere depressive episoder og kortere sygdomsvarighed, er mere til-

bøjelige til at have en god respons på agomelatin", skriver forfatterne i artiklen, der blev publiceret i International Journal of Neuropsychopharmacology.

SAMTALETERAPI OG MOTION

Medicin dulmer den tunge sindstilstand, men medicin giver ikke i sig selv patienten mulighed for at bearbejde årsagen til depressionen. Det kan samtaleterapi nogle gange gøre, men det er ikke altid muligt at pege på en sikker årsag. I dag ved vi, at bestemte former for samtaleterapi (såkaldt kognitiv terapi og interpersoneterapi) er meget effektive, men fokus i disse terapiformer er ikke nødvendigvis på at bearbejde årsagerne. Derimod forsøger man at korrigere den måde, patienten tænker om sig selv og sine egne muligheder på, samt på, hvordan patienten fortolker aktuelle hændelser (kognitiv terapi), eller problemer i forhold til nærtstående og interpersonelle relationer (interpersonel terapi). Ved lette depressioner er samtaleterapi i mange tilfælde ikke blot en god hjælp men også bedre end medicin. Også ved svære depressioner anbefaler de fleste behandlere, at medicinbehandling kombineres med samtaleterapi, og i foråret 2011 konkluderede en ph.d.-afhandling på Det Farmaceutiske Fakultet, Københavns Universitet, at et skræddersyet behandlingsforløb med medicin i kombination med samtaleterapi er det mest gavnlige.

Motion er sundt og godt og frigiver stoffer, der har en forebyggende virkning på en lang række sygdomme. Det er generelt anerkendt, at fysisk aktivitet også giver større psykisk velvære. Undersøgelser viser, at fysisk aktivitet øger niveauet af den neuronale vækstfaktor BDNF (se efterfølgende afsnit om neurogenese), og i dyr har man konstateret, at motion øger dannelsen af nye hjerneceller. Men det er ikke lykkedes videnskabeligt at påvise en gunstig effekt hos mennesker, der har en depression. En del af forklaringen kan være, at det er svært at motivere depressionsramte til at medvirke i forsøg, hvor de flere gange om ugen skal møde op og være aktive.



ECT

ECT står for *electro-convulsive-therapy* og er nutidens mildere version af tidligere tiders elektrochokbehandling. ECT mindsker depressive tanker og består i at påføre patienten et svagt strømstød, der aktiverer hjernens nerveceller. Det kan registreres, at behandlingen medfører dannelse af flere synapser mellem nervecellerne, og at der sker en nydannelse af nerveceller, men den nærmere forklaring på, hvorfor og hvordan nydannelsen sker, er ikke opklaret. Til gengæld er det kendt viden, at ECT åbner blod-hjernebarrieren i et par minutter, hvorved der er mulighed for en fordobling af blodtransporten til hjernen og dermed også for transport af for eksempel livsvigtige aminosyrer.

Ved ECT doseres en energimængde, der er 10 procent af den energimængde, der gives med en hjer-testarter. En meget lille del af strømmen når frem til hjernen, hvor nervecellerne aktiveres. Danmark er et af de lande, hvor ECT er en anbefalet, anerkendt og forholdsvis ofte anvendt behandling af meget svære depressioner. Præcis hvordan ECT virker på psyken, vides ikke, men 80-90% af behandlingerne har ifølge professor Poul Videbech fra Center for Psykiatrisk Forskning, Aarhus Universitetshospital, en positiv effekt på svære depressioner. Danske eksperter regner således behandlingen for at være meget effektiv og hurtig, og derfor også en potentiel livreddende behandling af svært selvmordstruede patienter. ECT virker ofte meget hurtigt i modsætning til antidepressiv medicin, hvor effekten først indtræder efter flere ugers behandling. Mange patienter oplever, at de husker dårligt de første dage efter behandlingen, men typisk kommer hukommelsen igen efter få uger. I sjældne tilfælde er det sket, at patienter har fået varige huller i hukommelsen, og modstandere af ECT mener ikke, at den gavnlige effekt retfærdiggør bivirkningerne.

ECT FOREGÅR PÅ FØLGENDE MÅDE:

- 1) Først får patienten et sovemiddel.
- 2) Dernæst et muskelafslappende middel.
- 3) Der bliver fremkaldt et krampeanfald ved at give et svagt strømstød over tindingeregionerne eller over issen. Krampeanfaldet ses som små trækninger i musklerne.
- 4) Herefter hviler patienten og er på benene igen efter en time.

HJERNEN GENOPBYGGER SIG SELV – NEUROGENESE

Indtil for 10-15 år siden lærte vi, at når hjernevæv var blevet skadet, så var hjernen skadet permanent. De neuroner, vi var blevet født med, var dem, vi havde til rådighed, færdigt arbejde! Men i slutningen af 1990'erne opdagede forskerne, at der enkelte steder i menneskehjernen – især i hippocampus – synes at kunne dannes nye nerveceller. Hjernen ser simpelthen ud til at kunne genopbygge beskadiget hjernevæv. Den danner nye forbindelser med flere udløbere og synapser, og nervecellernes netværk bliver omstruktureret. Man taler om hjernens 'plasticitet'. Hjernens evne til at genopbygge sig selv og danne nye nerveceller hedder 'neurogenese'.

Opdagelsen af denne fantastiske evne er naturligvis meget interessant i forhold til depression, for meget tyder jo på, at de biokemiske processer, der forløber i hjernen under en depression kan ødelægge nervecellerne i hippocampus.





Forskere og behandlere har i årevis diskuteret, hvorfor nogle mennesker udvikler depression og andre ikke, selv om de sociale omstændigheder og de psykisk belastende oplevelser er sammenlignelige. Nye forskningsresultater tyder på, at når særlige kombinationer af bestemte gener optræder samtidig med markante miljøpåvirkninger, kan det påvirke forekomsten af depression

ARV OG MILJØ

Hvorfor udvikler nogle mennesker en depression og andre ikke, selv om de objektivt set oplever lige belastende hændelser? Er det arveligt betinget, eller er det betinget af famillemæssige og sociale forhold? Behandlere og forskere har været splittede, og nogle gange er bølgerne gået højt. "Den nyeste trend er at antage, at adskillige gener skal være til stede, måske endda i en bestemt kombination, og de skal optræde sammen med nogle bestemte miljøfaktorer, før de kan påvirke forekomsten af depression," siger Poul Videbech. Da det humane genom blev kortlagt ved årtusindeskiftet herskede der stor optimisme, for nu var det i teorien muligt at kortlægge alle sygdomsbærende gener. I dag – mange tusinde forskningstimer og enorme pengebeløb senere – er det ikke lykkedes at finde et eller flere gener, som entydigt kan bære skylden for udvikling af en depression. Der er til gengæld fundet 20-50 gener, der synes at spille en rolle, men hver især øger de kun risikoen for en depression med ganske få procent.

EN KORT, EN LANG

En af de genetiske faktorer, der har fået stor opmærksomhed, er en variant af serotonintransportergenet 5-HTT. 5-HTT koder for det protein, der står for overførslen eller genoptagelsen af serotonin i hjernecellerne. Forskerne har kigget på 5-HTT's to udgaver, de såkaldte alleler. Vi har alle sammen to alleler af hvert gen – en fra hver af vores forældre. Allele gener koder for samme egenskab, og de sidder på samme sted på kromosomet, men de kan have en polyformi, hvilket betyder, at et stykke af deres DNA-sekvens er forskelligt. Det kan medføre en forskel i funktionen eller effekten af det protein, de koder for. Den ene variant eller allel af 5-HTT-genet er lang, den anden kort. Undersøgelser har vist, at hos personer

med en eller især to korte alleler bliver der ikke kodet lige så effektivt for 5-HTT og dermed heller ikke genoptaget lige så meget serotonin, som hos personer med to lange alleler. Så kunne man tro, at personer, der er bærere af to korte alleler, er mest robuste over for depression, fordi de må have mere serotonin mellem hjernecellerne. Men flere undersøgelser viser, at de er mindst robuste.

GEN X MILJØ

Det blev første gang vist i et stort studie, der blev publiceret i Science i 2003. Studiet omfattede 847 newzealændere, der var blevet fulgt fra fødslen, til de var 26 år på undersøgelsestidspunktet. 15 procent af personerne havde oplevet fire eller flere alvorlige kriser inden for de seneste fem år. Inden for denne gruppe havde 43 procent af bærerne af to korte alleler udviklet depression. 33 procent af bærerne af en lang og en kort allel havde udviklet depression, mens kun 17 procent af bærerne af to lange alleler havde udviklet depression (figur 5) Resultatet peger på, at personer med to korte alleler har betydelig større risiko for at udvikle en depression som reaktion på en stressende livsbegivenhed end personer med to lange alleler.

Forskerne bag studiet var psykologen Avshalom Caspi fra Duke University i USA og hans kolleger. De lancerede begrebet 'Gen x Miljø interaktion', som kom til at tegne meget af den forskning, der fulgte efter. Det var ikke længere blot en antagelse, at en depression opstår i et samspil mellem arv og miljø, nu var det også sandsynliggjort, og man kunne pege på en konkret mekanisme.

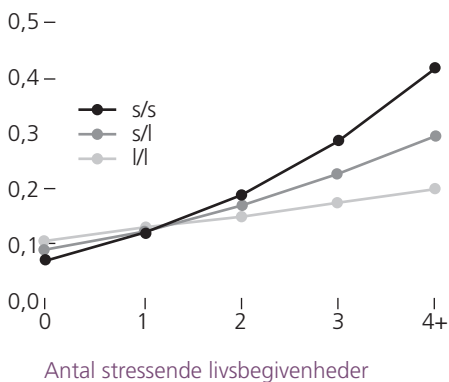
ANGST DISPONERER FOR DEPRESSION

Herhjemme har resultaterne af forskning på Center for Integreret Molekylær Billeddannelse, Cimbi, Rigshospitalet, peget på, at bærere af en eller to korte alleler måske er mere udsatte for at få en vinterdepression end bærere af to lange alleler. I hvert fald viste undersøgelsen, at hos raske personer med en eller to korte alleler steg mængden af serotonin-transporter om vinteren og faldt om sommeren. Og skiftet fulgte dagenes lysmængde. Men hvordan forklarer man det paradoks, at den korte allel giver størst sårbarhed over for depression, når den er mindre effektiv til at producere transportere og derfor må formodes at skabe et større indhold af serotonin mellem hjernecellerne?

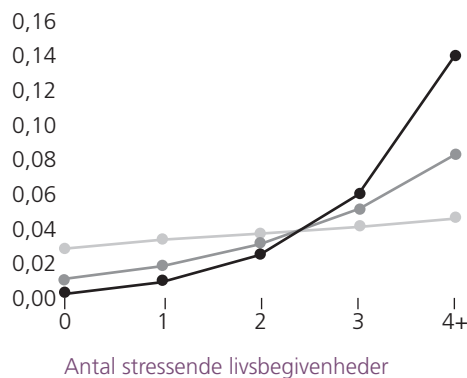
Det kunne jo være, fordi serotonin ikke er så afgørende, som man hidtil har troet, men endnu har det ikke kunnet forklares biologisk, hvorfor belastende livsbegivenheder i højere grad fører til depression hos bærere af den korte allel. Til gengæld hænger det godt sammen med, at den korte allel er forbundet med et personlighedstræk som høj neuroticisme, dvs. en høj grad af emotionel instabilitet, der for eksempel kan komme til udtryk som en lav irritationstærskel og angst. Denne sammenhæng blev vist første gang allerede i 1996. Flere andre undersøgelser har vist, at frygtstimuli medfører en kraftigere aktivering af amygdala hos personer med to korte alleler af 5-HTT-genet end hos personer med to lange alleler. Amygdala er det område i det limbiske system i hjernen, der håndterer frygt og bl.a. virker modsat i forhold til hippocampus. Mekanismerne ved angstlidelser har mange fælles elementer med mekanismerne ved stress og depression, og i sig selv disponerer angst for depression. Angst og depression optræder ofte side om side.



SANDSYNLIGHED FOR DEPRESSIONSPERIODE



SANDSYNLIGHED FOR SELVMORDSFORSØG/TANKER



Figur 5. Stress, genetik og depression. Sammenhæng mellem stressende livsbegivenheder og depression som funktion af 5-HTT polymorfien. Til venstre er vist sandsynligheden for en depressionsperiode inden for det sidste år; til højre sandsynligheden for selvmordsforsøg eller tanker om selvmord. s står for kort (kort), l står for lang (lang). s/s: to kopier af s-allelen; l/l: to kopier af l-allelen; s/l: én af hver. (Efter data fra Caspi et al., 2003. Forlæg fra: Genetiske faktorer og stress, Anders Gade og Barbara Ravnkilde: Depression, side 409-412, A. Gade, C. Gerlach, R. Starrfelt, & P. M. Pedersen (Red.), Klinisk neuropsykologi, Frydenlund 2009

FORSKERNE ER UENIGE

I 2009 blev der rejst stor tvivl om Caspi og kollegers resultater. I en metaanalyse (en samlet analyse af mange enkeltundersøgelser) af 14 studier konkluderede populationsgenetikeren Neil Risch fra University of California i San Francisco, USA, og hans medforfattere, at der var "... ingen evidens for, at genotypen for serotonin transporter, hverken alene eller i en interaktion med stressende livsbegivenheder er forbundet med en forøget risiko for depression."

Risch og kolleger skrev endvidere, at den vidt udbredte accept af Caspi-undersøgelsens resultater, formentlig delvist kunne forklares med "en ivrighed efter at finde nye tilgange på grund af den frustrerende mangel på fremskridt i at identificere gener for mentale forstyrrelser trods en intensiv indsats i mere end et ti-år."

HVOR STÅR VI I DAG?

Siden er bøtten atter blevet vendt. En metaanalyse, publiceret i 2011, af 54 studier viste god evidens for Caspis 'Gen x Miljø interaktion'-effekt. Men forskerne bag studiet bliver kritiseret for at have inkluderet nærmest en hvilken som helst population. For eksempel havde de inddraget studier, der omfattede patienter med Parkinsons syge eller hjertesygdomme. Deres data viste, at især sygdomme og traumer fra barndommen var forbundet med depression hos bærere af den korte allele, mens begivenheder som skilsmisse, tab af pårørende og

arbejdsløshed viste en svagere evidens. Det var udelukkende den sidste type af livsbegivenheder, som Risch og hans kolleger havde inddraget i deres metaanalyse fra 2009.

Så hvor står vi i dag? Har bærere af korte alleler større risiko for at udvikle depression, end bærere af lange alleler? Det er på nuværende tidspunkt et spørgsmål om, hvorvidt en alvorlig sygdom kan kategoriseres som en stressende livsbegivenhed.

Boks 4: Depression er en folkesygdom

Verdenssundhedsorganisationen WHO karakteriserer depression som en folkesygdom og rangerer den for at være den 4. alvorligste sygdom i den vestlige verden, når man ser på livskvalitet og livslængde (mange depressive begår selvmord). WHO anslår, at kun en tredjedel af de mennesker, der har symptomer på depression, søger hjælp. Årligt bliver ca. 135.000 danskere behandlet for depression hos de praktiserende læger. Yderligere ca. 10.000 danskere bliver henvist til speciallæge eller en psykiatrisk afdeling. Nogle mener, at lægerne er blevet alt for rundhåndede med at uddele recepter på antidepressive lægemidler. Det hævdes fra mange sider, at antidepressiva i stigende omfang bliver anvendt til behandling af forbigående nedtrykthed, der ikke har noget med en diagnosticeret depression at gøre. De fleste kan dog blive enige om, at der formentlig finder både en overbehandling og en underbehandling sted, altså at nogle mennesker bliver unødigt behandlet, mens andre slet ikke bliver behandlet, selvom der er behov for det. Det er dog helt sikkert, at har man ikke gavn af for eksempel SSRI'erne, vil de fleste mennesker ophøre med at tage medicinen pga. bivirkningerne. Gennem årene er der sket en udvidelse af indikationsområderne for anvendelse af SSRI-præparaterne. For eksempel anvendes de også til behandling af såkaldt social fobi (som er en slags sygelig ekstrem generthed, der medfører svært handicap). Ikke alle er glade for den udvikling. Skeptikerne er urolige for, at vi begynder at anvende lægemidler til at ændre vores personligheder og adfærd for at leve op til omgivelsernes og egne krav om at være udadvendte og kunne præstere mere og bedre. Undersøgelser viser dog, at raske mennesker hverken ændrer adfærd eller bliver lykkelige af antidepressiv medicin – de får bare bivirkninger!

FAKTA

DEPRESSION OG SELVMORD:

- En depression varer typisk mellem 6 og 24 måneder.
- Har man en gang haft en depression, er der stor risiko for at opleve en ny. For at forebygge en tilbagevenden anbefales det, at man fortsætter med behandling et halvt til et helt år efter, at man er blevet erklæret rask.
- Ældre, syge og ensomme mennesker har størst risiko for at udvikle en depression.
- Ifølge statistikkerne er der flere kvinder end mænd, der har en depression. Man ved ikke hvorfor. Den statistiske forskel kan måske tilskrives, at kvinder er mere tilbøjelige end mænd til at opsøge hjælp, men en række andre forhold spiller også en stor rolle.
- Der er lige mange drenge og piger under pubertetsalderen, som får depression, mens der hos teenagere er dobbelt så mange piger som drenge, der får en depression. Der er desuden en øget tendens til depression hos nydanske unge.
- Hvert år begår mellem 600 og 700 danskere selvmord. Cirka to ud af tre selvmord bliver begået af mænd.
- Mellem 50 og 60 procent af alle selvmord begås af mennesker, der har en depression.
- Hvert år begår til tre danske børn under 15 år selvmord. Tallet er markant større i de sene teenageår. Der er tre selvmord for hver 100.000 piger og otte for hver 100.000 drenge. Tre gange så mange piger som drenge forsøger selvmord, men forholdsmæssigt er der flere drenge, der ender med at tage livet af sig.

INDIKATIONSOMRÅDER FOR SSRI-PRÆPARATER:

- 1988: Svær depression
- 1996: Tvangsneuroser – OCD, panikangst
- 1997: Moderat og mild depression, bulimi
- 2000: Social fobi
- 2001: Forebyggelse af periodisk depression
- 2002: Generaliseret angst, post-traumatisk stress syndrom



Måling på levende cellers respons ved hjælp af nanotråde kan være næste skridt på vejen til udvikling af ny medicin

Nanoteknologi til udvikling af ny medicin

FOTO: TRINE BERTHING

Af Ph.d.-studerende Morten Hannibal Madsen, Ph.d.-studerende Trine Berthing og sekretariatsleder Rikke Bøyesen, Nano-Science Center, Københavns Universitet

Udviklingen af ny medicin tager længere og længere tid, og prisen går tilsvarende kun opad. Det er ikke mindst de konstant stigende krav til undersøgelse og dokumentation af eventuelle bivirkninger, der er med til at sende omkostningerne på himmelflugt. Ved hjælp af nanoteknologi forsøger forskerne nu at teste for bivirkninger allerede i de første stadier af udviklingsprocessen. Nanotråde, der er så små, at de kan gennemtrænge en celle uden at denne lider overlast, bliver benyttet til at måle på og levere medicin til enkelte celler. Målet er at udvikle billigere og bedre medicin hurtigere.

NANOTEKNOLOGI

Nanoteknologi beskæftiger sig med ting og fænomener, der er af størrelsesordenen 100 nanometer eller mindre. Det kan være inden for både fysik, kemi eller biologi. En nanometer (fork. nm) er en milliardtedel af en meter, det er næsten umuligt at forestille sig, hvor småt det er: Et menneskehår vokser cirka 1 cm om måneden i længden, det giver omtrent 3 nm i sekundet, hvilket igen svarer til cirka 10 atomer i sekundet. Med avanceret udstyr, som elektron- og fluorescensmikroskoper, er det muligt at studere ganske få atomer ad gangen. Til sammenligning er en menneskecelle i størrelsesordenen 20 mikrometer, der også svarer til 20.000 nm. Man behøver altså ikke at benytte nanoteknologi for at se og arbejde med en celle. Hvis man derimod ønsker at påvirke cellen uden at denne tager skade, så begynder det for alvor at blive effektivt med de nye avancerede arbejdsmetoder på nanoskalaen.

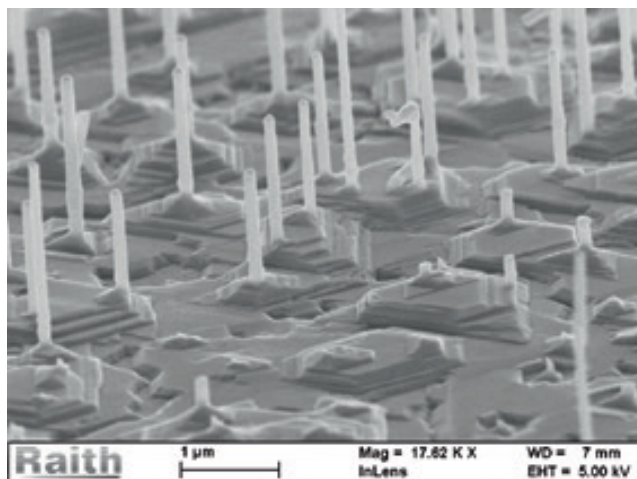
Nanotråde har vist sig særligt egnede til målinger på celler. Nanotråde er skræddersyede krystaller,

der bygges op et atomlag ad gangen. De er knap 100 nm i diameter og flere mikrometer i længden. De fremstilles ved at lægge gulddråber ned på et substrat, eksempelvis et krystal af grundstofferne Indium og Arsen. Når Indium og Arsen pådampes substratet, vil det samle sig i gulddråberne, og nanotråden vil blive formet under gulddråberne. Det er muligt at placere gulddråberne med stor præcision ved brug af et elektronmikroskop. I figur 1 ses et elektronmikroskopbillede af nanotråde, der er placeret med stor præcision.

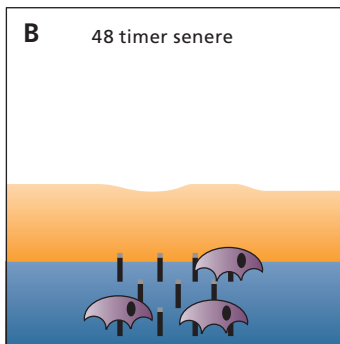
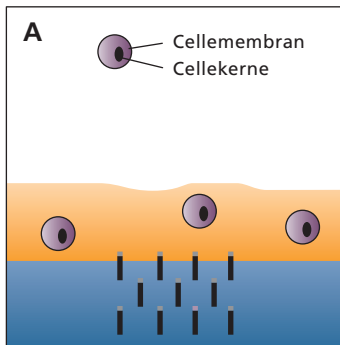
GIV MIG NOGET AT HOLDE FAST I

Celler har det bedst, når de har noget at sidde fast på. Substrater, der benyttes til at fremstille nanotråde på, har en meget glat overflade, så cellerne er ikke meget for at sidde her. Efter dyrkning af nanotråde på substratet, har cellerne noget at holde fast i, og de lægger sig oven på nanotrådene. Det er derfor tilstrækkeligt at lægge lidt væske med celler i oven på substratet. Cellerne svømmer frit rundt og efter to døgn har hovedparten fundet nogle nanotråde at sidde fast på, (se figur 2).

FOTO: PETER KROGSTRUP



Figur 1. Billede af ultratynde nanotråde fremstillet ved Nano-Science Center, KU. Hver tråd er ca. 100 nanometer i diameter og billedet er optaget med elektronmikroskop.



Figur 2. Celler på nanotråde. (A) Et substrat med nanotråde lægges ned i en næringsrig væske med celler, der bevæger sig frit rundt. (B) Efter to døgn vil hovedparten af cellerne have lagt sig på substratet, og da de foretrækker at holde fast i noget, vil de være at finde på nanotrådene. (C) Billede af levende menneske-celler, som gror på en skov af nanotråde, optaget med elektronmikroskop.

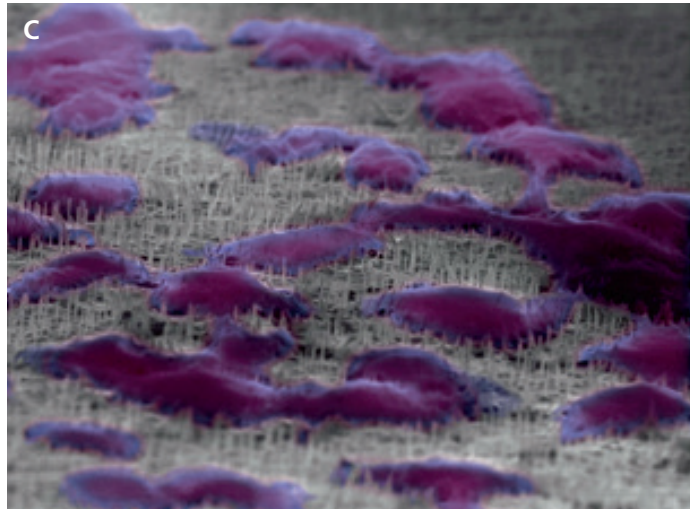


FOTO: TRINE BERTHING

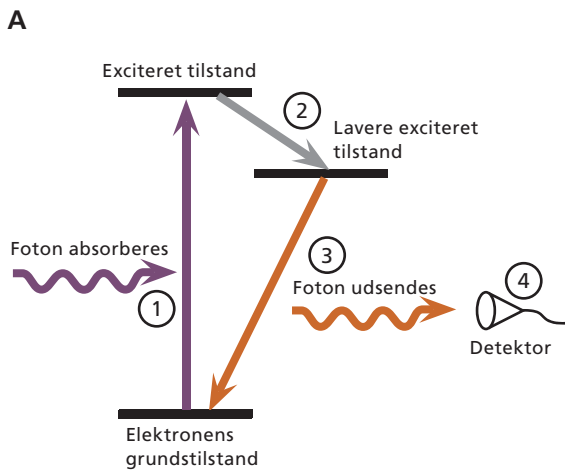
I et lysmikroskop kan man iagtage cellerne og få et overblik. Vil man se flere detaljer, kan man benytte elektronmikroskopet, der er et af de vigtigste instrumenter inden for nanoteknologi. Ved at sende elektroner gennem et kraftigt elektrisk felt bliver de accelereret op til over 100.000 km/t. Strålen af elektroner bliver fokuseret med elektromagneter og sendt ned på et meget lille område. Efter at have ramt prøven bliver elektronerne spredt. En detektor registrerer nogle af disse, og en computer kan nu bruges til at genskabe et billede af overfladen, hvor elektronerne ramte prøven. Ved at flytte elektronstrålen rundt på prøven, kan man tage billeder af store områder. Dette lyder besværligt, men med moderne computere tager det kun brøkdele af et sekund at udføre hele processen. Denne type elek-

tronmikroskop er specielt velegnet til at kigge på overflader med, og man kan observere elementer, der er meget mindre end i lysmikroskop. Det er derfor muligt at studere celler og nanotråde samtidigt og se, hvordan cellerne ligger på nanotrådene.

Cellerne har det altså fint med at sidde på nanotrådene, men det altafgørende spørgsmål er, hvor længe de kan overleve. Hvis man vil undersøge cellerne i et elektronmikroskop, skal det foregå i vakuum, og man er nødt til at tørre cellerne og lægge en tynd guldfilm på, omkring 2-5 nm. Dermed dræbes cellerne, og hvis man vil studere levende cellers helbred, bliver man derfor nødt til at anvende alternative metoder.

Ud over udvikling af ny medicin bliver nanoteknologi i stigende også anvendt til design af nye materialer, der blandt andet er modstandsdygtige mod påvirkninger som varme, ridser og snavs. Dyr og planter med eksempelvis selvrensende overflader eller særlige evner til camouflagen er ofte inspirationskilder i den nanoteknologiske produktudvikling.





Figur 3. Fluorescens. (A) Illustration af princippet bag fluorescens. En elektron i et molekyle ændrer tilstand ved at en foton bliver absorberet (1), man siger at elektronen er i en exciteret tilstand. Elektronen henfalder hurtigt til en lavere exciteret tilstand (2), og herfra videre tilbage til grundtilstanden under udsendelse af en foton. For GFP er det grønt lys som udsendes. En detektor opsamler det udsendte lys (4).

(B) Kat genmodificeret med GFP så den lyser grønt.



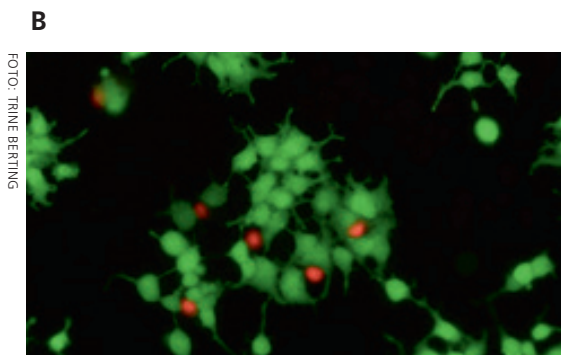
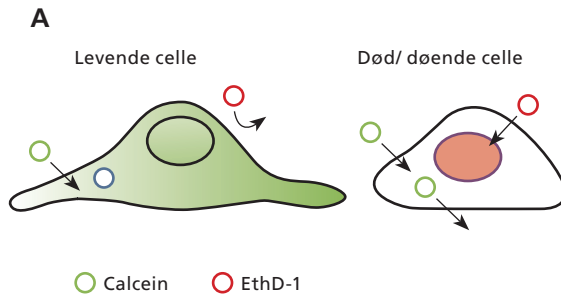
FLUORESCENS

Med fluorescens mikroskopi kan man studere én egenskab ad gangen på cellerne. For eksempel om cellerne er i live, er døde eller blevet gennemtrængt af nanotrådene. Teknikken har mindre opløsning end elektronmikroskopi, men giver mulighed for at studere processer inden i cellerne. Det er nødvendigt at studere mange celler, for at have statistik nok til at korrigere for naturens mange egne variationer.

Fluorescens er udsendelse af lys fra et materiale, der har absorberet lys. Et molekyle kan absor-

beret lys ved at en elektron optager energien fra lyset. Elektronen vil efterfølgende henfalde til sin oprindelige position, og i denne forbindelse udsende lys med en meget præcis bølgelængde, vist i figur 3A. Grønt fluorescerende protein (GFP), der findes i nogle arter af gopler, absorberer ultraviolet lys og udsender grønt lys. Ved at isolere GFP'et, kan det overføres til andre organismer, og hvis de optager det, vil de fluorescere. Det rigtig smarte er, at man kan koble GFP'et på den gen-sekvens man vil undersøge; bliver gen-sekvensen optaget af organismen, vil den samtidig også begynde at fluorescere. Et eksempel på dette er vist i figur 3B. Her har forskere genmodificeret en kat, så den er resistent overfor HIV-virus. Ved at koble et GFP på den modificerede gensekvens, er resistente katte fluorescerende. Katte der ikke har optaget den modificerede gensekvens vil derimod ikke fluorescere. Forskerne har tilmed vist, at generne går i arv, de modificerede katte fik fluorescerende killinger.

Figur 4. (A) Et enzym i cellerne bevirker at calcein kun gør levende celler fluorescerende. Døde celler kan ikke fastholde calcein, men til gengæld åbner de for at farve cellekernen med et andet farvestof. (B) Mikroskopfoto. Fluorescerende celler, de grønne er levende og de røde er døde.



For at undersøge cellernes helbred, kan man farve de levende celler med calcein. Calcein er fluorescerende ligesom GFP, men kan også modificeres, så det kun fluorescerer i levende celler. Enzymer, der kun findes i levende celler, klipper det modificerede calcein i stykker, så det fluorescerende calcein bliver frigivet. Som krydstjek kan man også farve alle de døde celler. Dette gøres med et rødt fluorescerende farvestof, der ikke kan gå gennem membranen på levende celler. Når en celle dør, kollapser membranen, og farvestoffet kan nu finde ind til cellekernen og reagere med kernens DNA. Cellerne kan nu

fluorescere enten grønt eller rødt afhængig af, om de er levende eller døde. Ved at tælle antallet af grønne og røde celler, kan man bestemme overlevelsesraten af cellerne.

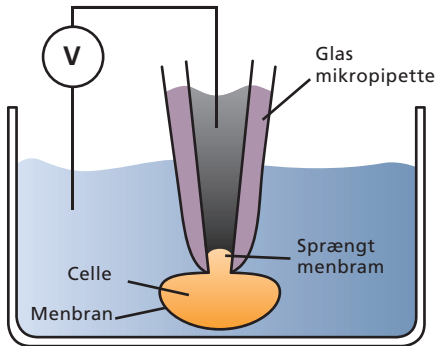
Som det ses af billedet på figur 4B, er de fleste celler på nanotrådene i live efter 48 timer. Denne opdagelse er uhyre vigtig for at kunne bruge nanotråde til medicinsk forskning.

MÅLING PÅ EN ENKELT CELLE

Med den teknologi der er til rådighed i dag, fx patch-clamp, kan man udføre målinger på en enkelt celle. For at udføre en patch-clamp måling stikker man en tynd glaspipette med en elektrode i ind gennem cellemembranen. Ved at have en anden elektrode på ydersiden af cellemembranen, kan man måle hvordan de proteiner, der sidder i cellemembranen opfører sig, se figur 5A. Proteinerne i cellemembranen hedder ion-kanaler, og de styrer strømmen af ioner ind og ud af cellen. Der findes mange forskellige ion-kanaler, og hver af dem styrer kun kontrollen med én type ioner, fx natrium eller kalium.

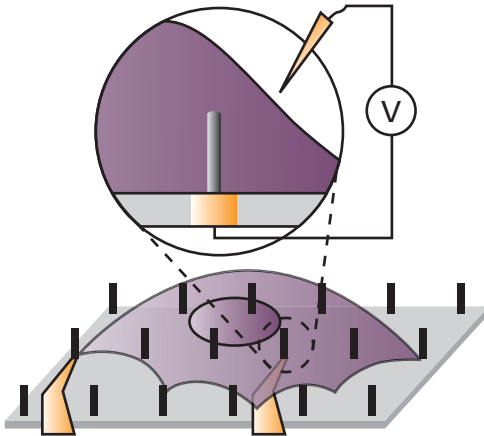
Patch-clamp teknikken er dog en destruktiv proces, da det hul der bliver skabt i cellen er for stort til, at cellen kan hele. Dette medfører to problemer: for det første kan cellen opføre sig anderledes med et stort hul i sig, og for det andet dør den hurtigt inden for ca. en halv time.

Med nanotrådene har forskere fået et nyt redskab til at studere celler med. Trådene påvirker ikke cellernes helbred betydeligt og åbner for målinger på en enkelt celle over lang tid. Når cellerne har sat sig fast på nanotrådene, kan de benyttes som den ene elektrode i en patch-clamp måling, se figur 5B. Den største forskel er altså størrelsen af hullet i cellen. For at øge signalet kan man penetrere cellen med mere end én nanotråd. Cellen har stadig større chance for at overleve med flere små huller end et stort.

A

Figur 5. Patch-clamp målinger på en enkelt celle. (A) Konventionel metode, hvor en glaspipette på få mikrometer holder fast i en celle og suger hul i denne, så cellemembranen sprænges. Ved at måle spændingsforskellen mellem en elektrode inden i glaspipetten og en i opløsningen, som cellen ligger i, kan man måle på proteinerne i cellemembranen.

(B) Ved brug af nanotråde, der kun er omkring 100 nanometer i diameter, som den ene elektrode, er skaden på cellerne meget mindre, og man kan fortsætte målingerne i flere dage.

B

Det er hovedsagligt nervesygdomme, såsom epilepsi og cystisk fibrose, der knytter sig til proteinerne i cellemembranen. Markedet for at fremstille medicin til disse typer af sygdomme er begrænset. Medicinalindustrien er til gengæld interesseret i de mange bivirkninger der kan opstå i forbindelse med påvirkninger af proteinerne i cellemembranen, herunder forskellige hjertefejl. Hvis man kan teste

sin nye medicin for bivirkninger inden man bruger penge på de kliniske forsøg, kan det spare virksomhederne for enorme summer, og i sidste ende give brugerne bedre og billigere medicin.

MEDICINERING AF EN ENKELT CELLE

Nanotrådene har potentiale til mere end at forbedre patch-clamp teknikken, idet de også kan bruges til at målrette medicinering af enkelte celler. Det er ofte nødvendigt at modificere et aktivt stof, så det kan trænge gennem cellemembranen. Ved at sprøjte det direkte ind i den celle man er interesseret i at undersøge, kan man teste medicinens virkning uden at bruge tid og kræfter på at få modificeret medicinen, så den kommer rigtigt frem.

I den simple model udnytter man, at nanotrådene har et kæmpe overfladeareal i forhold til deres volumen. Ved at lægge proteiner eller DNA på overfladen af nanotrådene, vil cellerne have meget større sandsynlighed for at optage disse, end hvis cellerne lå på en flad overflade. Man kan dermed nemmere 'tvinge' en celle til at optage et stof og undersøge effekten af dette, da det vil være muligt samtidig at udføre patch-clamp målinger med den samme nanotråd.

I den mere avancerede udgave fremstiller man hule nanotråde, der har forbindelse til et større væskeskammer nedenunder. Når trådene har gennemtrængt cellemembranen, kan man styre medicineringen ved at ændre trykket i kammeret. Medicinen

går herefter gennem de hule nanotråde, og en lokal medicinering kan foretages.

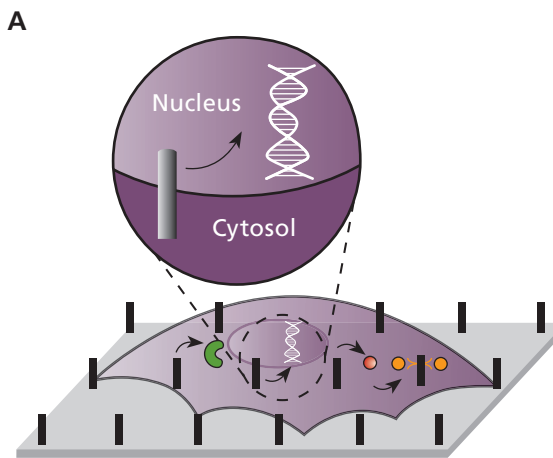
OPSUMMERING

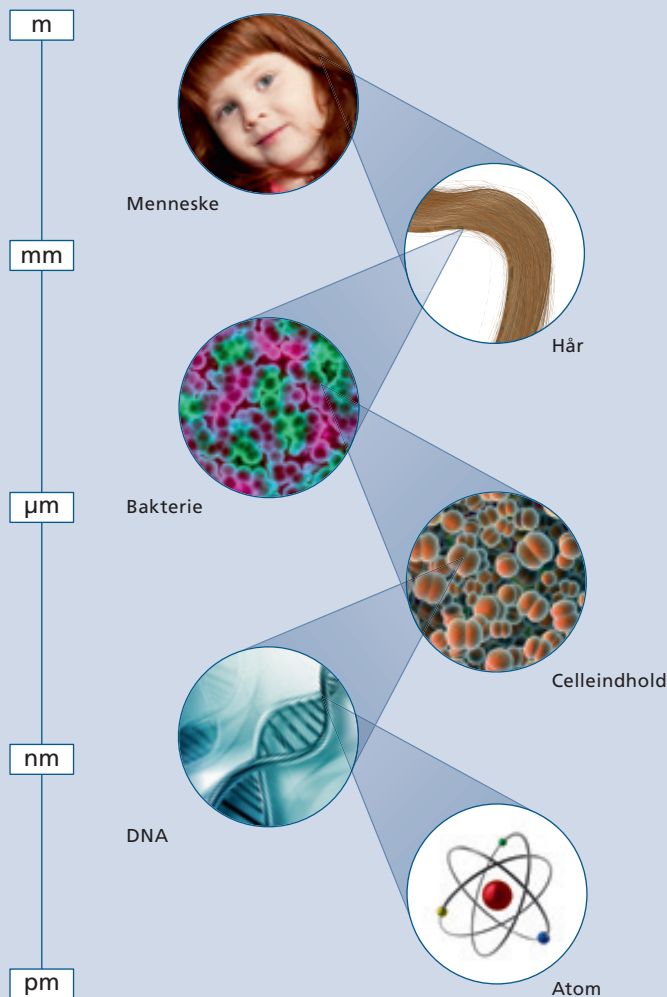
De specialfremstillede nanotrådene, der er over 100 gange mindre end en typisk celle, kan fungere både som afleverer af medicin og samtidig som elektrode. Dette gør det muligt at levere medicin til den enkelte celle, mens man måler på den. Ved brug af avancerede elektron- og fluorescensmikroskoper kan forskere både observere cellers overflade i detaljer og undersøge cellernes helbred. Med fluorescensmikroskopi er det ligeledes muligt at tjekke, om medicin er blevet leveret til cellen.

Målingerne kan foretages på et meget tidligt stadiet i udviklingen af ny medicin, og lang tid inden kostbare og langvarige kliniske forsøg er blevet startet. Derfor håber forskere, at de ved brug af nanotråde og de nye nanoteknologiske værktøjer, kan være med til at udvikle ny medicin hurtigere, bedre og billigere end det er tilfældet i dag.

Artiklen er skrevet på baggrund af forskningsresultater fra BioNanoGruppen ved Karen Martinez, Nano-Science Center, Kemisk Institut.

Figur 6. Medicinering med nanotråde. (A) Medicin påføres nanotrådene, og når trådene går ind i cellen, bliver medicinen afleveret. Denne teknik kan kombineres med både fluorescens og patch-clamp målingerne.





Fakta om nano og nanoscience

- Ordet nano stammer fra det græske ord "nanos", der betyder dværg.
- Nano er en milliardtedel, eller 10^{-9} . 1 nanometer = 0,000000001 meter.
- Et menneskehår er ca. 80.000 nanometer i diameter.
- Nanovidenskab er studiet af atomer, molekyler og objekter på nanometerskala (1-100 nanometer).
- Grundlaget for nanoteknologi blev skabt i 1980'erne ved opfindelsen af Scanning Probe Mikroskopet, der giver mulighed for at "se" og flytte rundt på atomer på nanometerskala vha. en ekstremt spids nål.
- I Danmark er der ca. 500 nanoforskere.
- Læs mere om nanoscience på: www.nanotek.nu



Fra biomasse til industriprodukter

Anne Sophie Vinther Hansen (stud. M.Sc. Biologi-Bioteknologi), Bjørn Øst Hansen (stud. M.Sc. Biologi-Bioteknologi), Theis Brock-Nannestad (Ph.d, Kemisk Institut, KU) og Peter Ulvskov (professor, Institut for Plante- og Miljøvidenskab, KU)

Indtil dampmaskinen satte gang i industrialiseringen, kom alle de materialer og produkter mennesket benyttede direkte fra naturen. Både de essentielle fødevarer, tøj af uld- og plantefibre, varmekilder som tøv og træ og kulturbærende medier som f.eks. papir og papyrus var noget, som mennesket fandt i lokalområdet – gerne gennem egen avl og dyrkning, eller handlede sig til. Denne model ændrede sig ved industrialiseringen, hvor man fik mulighed for let transport over store afstande samtidig med, at forarbejdningen af materialer kunne flyttes til de større byer. Hermed ændredes samfundsstrukturen, den materielle velstand og især behovet for energi. Vores moderne levestandard, og alt hvad vi omgiver os med, forudsætter to vigtige energikilder: elektroner i form af elektricitet, der bruges til at drive elektriske apparater fra mobiltelefoner, køkkenmaskiner og computere til trafiklys, hospitalsudstyr og industri; og så carbon, der ud over at give os el også giver os brændstof, lægemidler, kosmetik, tøj, asfalt, plastik og mange andre produkter. Med den forventede globale befolkningstilvækst, samt det generelle ønske om en endnu højere levestandard, bliver der behov for alle de energi- og carbonkilder vi kan finde og opfinde såsom solenergi, vindenergi, og biomasseprodukter – blot skal de anvendes til forskellige formål i samfundet.

HVORFOR KAN SOL OG VIND IKKE STÅ ALENE?

Med den forventede teknologiske udvikling og allerede markante udbredelse af vindmøller og solceller kunne man spørge, hvorfor man ikke kan nøjes med elektricitet fra bæredygtige kilder, i stedet for fortsat at interessere sig for fossile ressourcer? Årsagen er, at man skal skelne mellem energi, der skal bruges lige når den genereres, og den energi der skal bruges senere – og uden at kræve tilslutning til el-nettet. Elektronerne til el-nettet kan vi få fra vind, vandkraft og sol, når det blæser, regner og når solen skinner. Men lagret energi, i form af carbon-forbindelser, er fortsat vores primære kilde til elektricitet og varme, ligesom det danner basis den globale transportsektor og hele den organisk-

kemiske industri. Fossile ressourcer giver os et væld af produkter fra brændstoffer og smøreliefer til kemikalier der kan benyttes som medicin, til fødevarerforarbejdelse og til industri, til materialer som asfalt eller kunststoffer, som nylon, polyester, lykra og andre polymerer, som f.eks. plastik. Men hvor skal vi få carbon fra, når de fossile ressourcer slipper op? Prisen på fossile ressourcer som olie, kul og naturgas stiger i takt med at lagrene bliver brugt op, og det derfor bliver dyrere at udnytte de tilbageværende og vanskeligere tilgængelige kilder, og det er derfor yderst relevant også at fokusere på, hvordan carbonressourcer kan gøres tilgængelige ad alternative ruter. Biomassesukrer (saccharider) er de mest forekommende biomolekyler på jorden, og det er denne carbonkilde, som skal erstatte de fos-

sile ressourcer. Men for at omsætte biomassesukre-
ne til de produkter vi i dag får fra fossile kilder, skal
der en mængde konverteringsteknologier til, og her
spiller bioteknologien en vigtig rolle. Velkommen til
det biobaserede samfund!

FOSSIL ENERGI OG KEMIKALIEPRODUKTION

Inden vi når frem til perspektiverne i det biobase-
rede samfund, er det vigtigt at forstå, hvorfor fossil
energi er så svær at erstatte. Den fossile energi
består af komplekse blandinger af organiske stoffer,
som kaldes carbonhydrider. Carbonhydrider er en
meget stor stofgruppe med den overordnede stof-
formel C_xH_y , hvor den præcise stofformel og struk-
tur bestemmer stoffets fysisk-kemiske egenskaber.
Oliefelter indeholder typisk en blanding af flere
tusinde forskellige carbonhydrider, sammen med
andre forbindelser. For at kunne udnytte carbonhy-
driderne til f.eks. brændstoffer, lægemidler og tøj,
er forarbejdning nødvendig. Forarbejdningen kan
være fraktionering (eksempelvis ved destillation og
katalytisk omdannelse), hvor stofferne sorteres efter
de fysisk-kemiske egenskaber, som er bestemt af
stoffernes kemiske struktur.

Olie kommer fra ældgammel biomasse, fra de
carbohydrater vi kender fra fotosyntese ligningen:
 $6 CO_2 + 6 H_2O \rightarrow C_6H_{12}O_6 + 6 O_2$ – hvor lys fra solen
leverer energien til den biologiske proces. Olien
dannes over ~1 mio. år, under bestemte geolo-
giske forhold, der bl.a. afhænger af et maksimalt
tryk på 17 MPa og en temperatur på $>120^\circ C$. Her
omdannes den oxygenholdige biomasse til CO_2 og
carbonhydrider: $(CH_2O)_n \rightarrow x CO_2 + y CH_z$, hvor
 n , x , y og z er hele tal og $y CH_z$ er formlen for det
producerede carbonhydrid. De fossile ressourcer
vi i dag henter op af jorden kommer fra biomasse
der er akkumuleret over de sidste ~500 mio. år.
Siden industrialiseringens begyndelse (for halvandet
århundrede siden) har vi opbrugt ca. halvdelen af
de fossile ressourcer.

Vores vigtigste carbonressource er råolien. Råoliens
hovedkomponenter er carbon (C) og hydrogen (H),
men råolie indeholder også små mængder af andre
stoffer, som f.eks. svovl (S), nitrogen (N) og oxygen
(O) (se tabel 1). Fra et ressourcemæssigt synspunkt,
er det de rene carbonhydrider, der er interessante.
Anskuer man alene forbrændingsegenskaberne,
er svovl uønsket i brændstoffer, da det korrode-
rer motorer og giver anledning til syrerregn, mens
nitrogen i brændstoffer giver giftige NO_x -gasser.
Forbrænding er en exoterm kemisk reaktion mellem
et brændstof og en oxidant (typisk ilt), derfor er
oxygen uønsket i brændstoffer, da det nedsætter
forbrændingspotentialen.


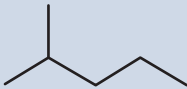

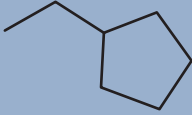
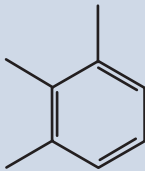
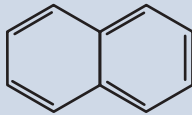
Tabel 1. Eksempel på en gennemsnitlig sammensæt-
ning af råolie. Læg mærke til det lave oxygen-indhold.

Vægt % af gennemsnitlig råolie	
Carbon (C)	83,0 – 87,0 %
Hydrogen (H)	10,0 – 14,0 %
Nitrogen (N)	0,1 – 2,0 %
Oxygen (O)	0,05 – 1,5 %
Svovl (S)	0,05 – 6,0 %
Metaller	< 1000 ppm (0,1%)

Råolien indeholder hovedsageligt tre typer af carbonhydrider, nemlig paraffiner (mættede carbonhydrider), naphtener (cycloalkaner) og aromatiske forbindelser (se tabel 2). Af disse er paraffiner og naphtener de mest interessante stofgrupper til den kemiske industri, da de aromatiske carbonhydrider er sundhedsskadelige og efter lovkrav skal omdannes til mindre skadelige stoffer før brug. Imidlertid er aromaterne vigtige i brændstoffer og smørelser fordi de fryser ved meget lave temperaturer. Paraffiner og naphtener er således blandt de mest brugte råoliekomponenter, og det er dem vi først skal producere fra biomasse for at erstatte fossilt afledte brændstoffer og konsumvarer.



Tabel 2. De tre hovedgrupper af carbonhydrider som findes i råolie.

Trivialnavn	Stofgruppenavn og generel stofformel	Eksempler
Paraffiner	<i>n</i> -alkaner, iso-alkaner C_nH_{2n+2}	  Propan 2-metyl-pentan
Naphtener	Cycloalkaner, <i>n</i> -alkylcycloalkaner C_nH_{2n}	  Cyclohexan Etyl-cyclopentan
Aromater	Cycloalkaner (umættede), alkylbenzener C_nH_{2n-6}	  Tri-metyl-benzene Naphthalen

Biomasse kan omdannes til energi, der kan supplere eller erstatte fossile ressourcer. Direkte afbrænding i kraftvarmeværker eller halmfyr foregår i stort omfang, men biomasse har også potentiale som erstatning for benzin. Ethanol til transportsektoren kan i dag nemt udvindes fra sukker- og stivelsesholdige planter som kartofler, sukkerrør, roer, majs og hvede, men bio-brændstoffer møder hård kritik, blandt andet for at føre til øget fattigdom og sult i udviklingslande, og det er naturligvis problematisk at anvende fødevarer som brændstof. Meget håb er knyttet til de næste generationer af biobrændsel. Blandt andet ved hjælp af forbedrede enzymer kan det snart være realistisk at benytte uspiselig biomasse som halm, flis, bark og måske endda slam fra spildevandsrensning til ethanol fremstilling.



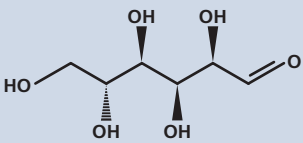
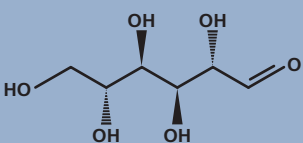
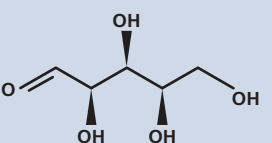
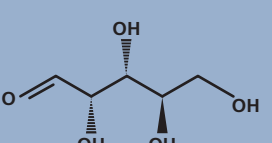
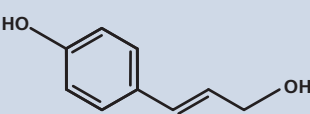
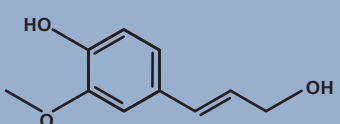
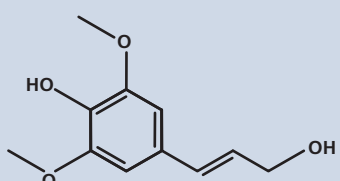
PLANTER ER NATURLIGE SOLFANGERE SOM OMDANNER SOLENERGI TIL CARBON

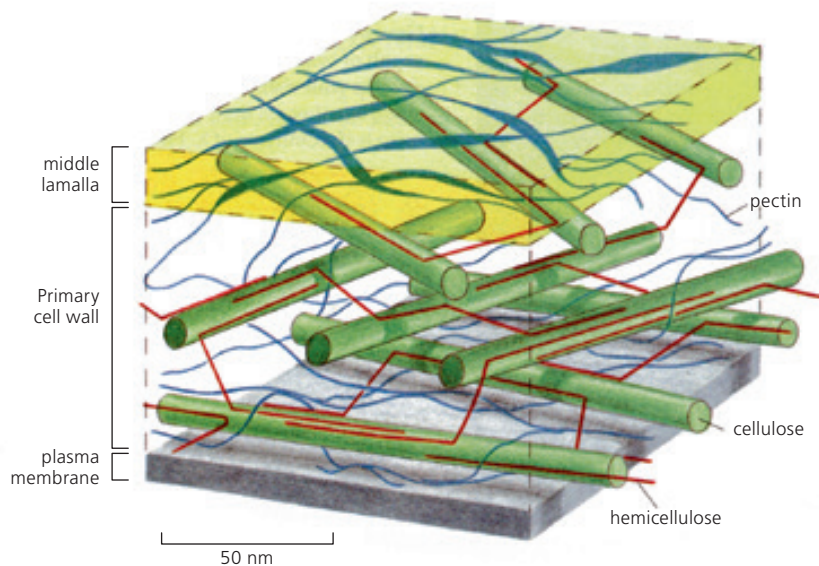
Nu da vi har en forståelse af, hvilke kemiske strukturer de fossile ressourcer er blevet omdannet til

fra biomasse, er det nødvendigt at få en forståelse af, hvad biomasse er for at forstå, hvordan vi kan erstatte de fossile ressourcer.

Tabel 3.

Lignocellulosens syv hovedkomponenter er C6-sacchariderne glucose og mannose, C5-sacchariderne xylose og arabinose og ligninkomponenterne paracoumarylol, guaiol og syringol.

Biomasse stof	Kemisk struktur
Glucose	
Mannose	
Xylose	
Arabinose	
Paracoumarylol	
Guaiol	
Syringol	



Figur 1. Oversigt over de vigtigste komponenter i en celle væg; cellulose er en polymer af glukose, og et af de mest almindelige stoffer i naturen, og ingen kendte pattedyrenzzymer kan nedbryde det, men drøvtyggere kan ved hjælp af bakterie- og svampekulturer i deres maver. Hemicellulose er en blanding af polysakkarider sat sammen på mange forskellige måder, og hemicellulose er også besværligt at nedbryde til forgærbart sukker. I modsætning til cellulose, som er en lineær polymer, så har hemicellulose sidekæder. Lignin er et stort og komplekst molekyle. Lignin kan nedbrydes til vanillin og det er derfor gammelt, gulligt papir kan have en svag lugt af vanilje. Pektin er også et komplekst polysakkarid, der bruges industrielt bl.a. til fremstilling af frugtgelé og som gelatineringsmiddel (figur fra McCann & Roberts, 1991).

Biomasse er biologisk afledte materialer fra nulevende eller nyligt afdøde organismer. Al biomasse er i sidste ende produkter fra fotosynteseligningen, og er altså primært carbohydrat baseret, dvs. bestående af organiske stoffer af formlen: $C_x(H_2O)_y$. Biomasse kan være plantebiomasse såsom korn, planteolier eller alger, eller lignocellulose fra energiafgrøder eller restprodukter fra landbrugsproduktion, men det kan også være af animalsk oprindelse, f.eks. fra gylle eller slagteri-affald. Dog er plantebiomasse det, der er aller mest af på vores jord, så det giver god mening at koncentrere sig om plantebiomasse, når vi snakker om fremtidens carbonkilder.

Hovedbestanddelen af planter tør vægt er lignocellulose, der består af syv hovedkomponenter, nemlig glucose, som primært kommer fra cellulose (se figur 1), sukkerarterne mannose, xylose og arabinose, som primært kommer fra hemicellulosen og for landlevende planter også lignin komponenterne paracoumarylol, guaiol og syringol (se tabel 3). Plantebiomasse indeholder i mindre omfang andre stoffer, som f.eks. pektiner, lipider, uorganiske salte og andre polymere sukkerarter.

Ligesom råolien er plantebiomasse altså komplekse sammensætninger af molekyler, dels af carbon og hydrogen, som vi gerne vil have, men også flere andre grundstoffer, særligt oxygen (se faktabox 1). For at kunne erstatte fossile carbonkilder er det derfor nødvendigt at modificere biomassen, så vi f.eks. kan lave paraffiner og naphtener.

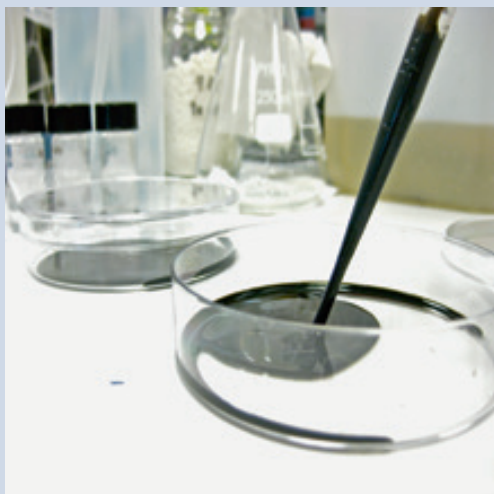
Forskellige typer biomasse indeholder forskellige mængder af de nævnte byggesten, og sammensætningen kan variere meget alt efter typen af biomasse (se Tabel 4), samt vækstforhold som temperatur, soltimer, geologiske forhold m.m. Det betyder, at forarbejdningen skal kunne tilpasses typen af biomasse, men det betyder også, at biomassen potentielt kan kultiveres i alle beboede verdensdele. Set fra et bæredygtighedsperspektiv er det vigtigt, at biomassen ikke erstatter eller udrydder sårbare naturressourcer, men i stedet hentes i eksisterende produktionssystemer og ved at inddrage land-

brugsjord, der allerede er gået tabt pga. erosion og ørkenspredning. Det er en spændende bioteknologisk udfordring at kombinere produktion af biokemikalier og biobrændstoffer med at forhindre tab af landbrugsjord. Uden at indregne gevinster af denne art, er det estimeret, at man fra den globale landbrugsproduktion alene vil kunne hente mere end 4 Gton biomasse årligt i form af f.eks. halm og stængler, selv når der tages forbehold for, at 1/3 af denne overskudsbiomasse benyttes til jordforbedring i de eksisterende produktionssystemer. Til sammenligning vil biobrændstoffer fra mellem 0,6 – 1,2 Gton biomasse være nok til at erstatte 100% af fly- eller skibstrafikken, eller 20% af den globale vejtransports energibehov.

Tabel 4. Planter tørvægt består hovedsageligt af lignocellulose, men sammensætningen varierer, både mellem forskellige typer af plantematerialer, og mellem forskellige høstår

Komponent	Hvedestrå	Sukkerrør	Hybrid poppel
Cellulose	32,64 %	39,01%	39,23 %
Hemicellulose	22,63 %	24,91 %	16,66 %
Lignin	16,85 %	23,09 %	25,18 %
Total lignocellulose	72,12 %	87,01 %	81,07 %

Faktabox 1: Forskelle mellem fossile- og biomasseressourcer



Olie

Begrænset ressource
Carbonhydrider, C_xH_y
Lavt oxygenindhold
Høj energitæthed
Få funktionelle grupper
Veldefineret forarbejdningsindustri
(150 års udvikling)



FOTOS: ANNE SOPHIE VINTHER HANSEN

Biomasse

Ubegrænset ressource
Carbohydrater, $C_x(H_2O)_y$
Højt oxygenindhold
Lav energitæthed
Mange funktionelle grupper
Nye forarbejdnings teknologier
skal udvikles

METABOLIC ENGINEERING ER VEJEN TIL DET BIOBASEREDE SAMFUND

I *metabolic engineering* manipuleres en værtsorganismes genom (arvemateriale) for at give organismen en ønsket egenskab. Måske ønsker man, at værtsorganismen skal lave et bestemt protein. Proteiner er direkte genprodukter, så her må man introducere det gen, som koder for det ønskede protein. Produktion af hydrolaser i svampen *Trichoderma reesei* til nedbrydning af biomasse er et vigtigt eksempel – se faktabox 2.

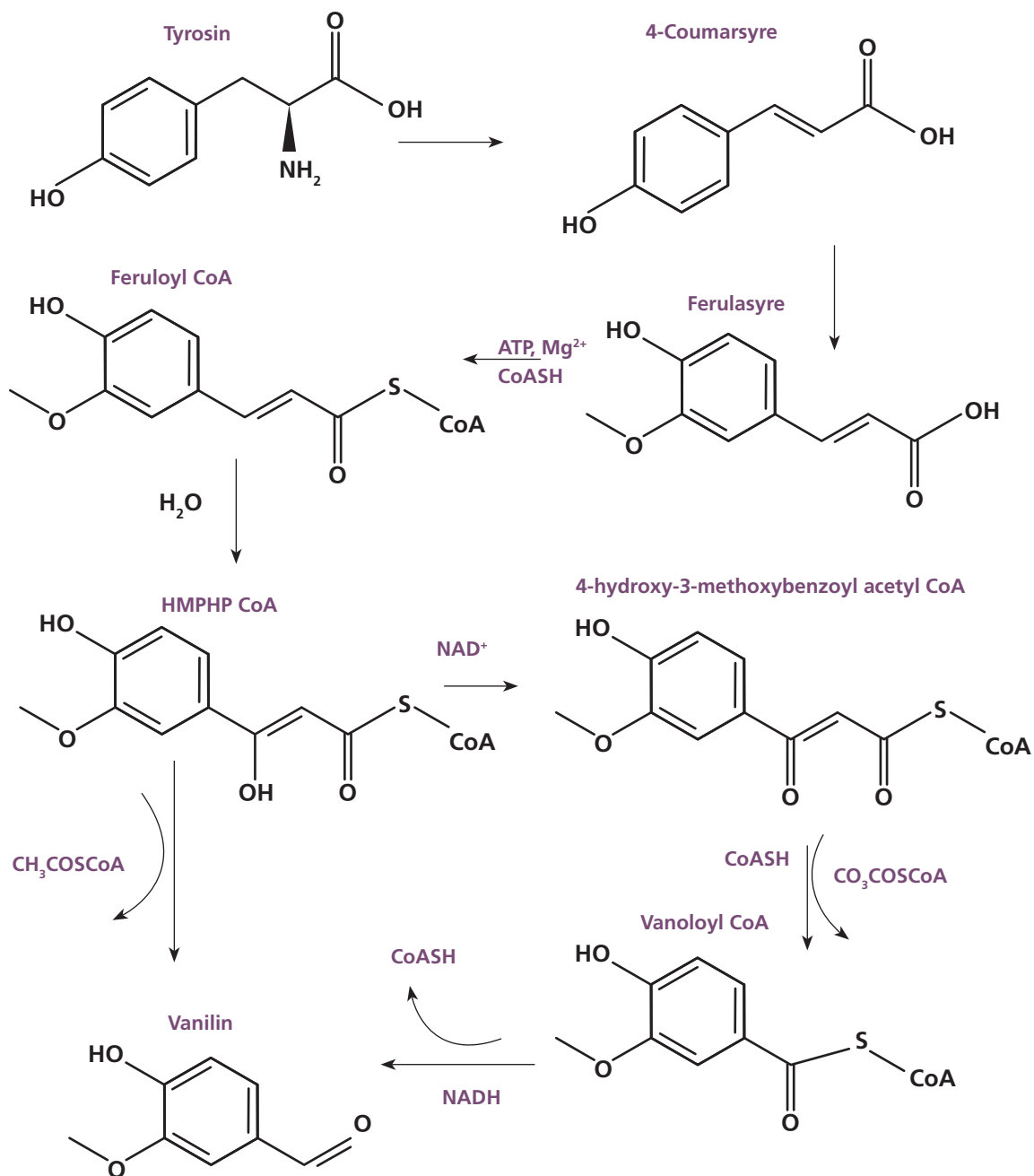
Ønsker man produktion af andre organiske forbindelser, eksempelvis diesellole til motorer, er det nødvendigt at indføre en *biosyntesevej*, altså et sammenhørende sæt af enzymer, der tilsammen kan varetage produktionen af det ønskede stof. Som eksempel kan nævnes biosyntesen af vanillin, en biosyntesevej, som naturligt kendes fra vaniljeorkidéen og som med held er overført til bagegær, *Saccharomyces cerevisiae* (se figur 2).

Tabel 5. Genomstørrelsen varierer meget mellem forskellige organismer. Her er eksempler på størrelsen af kortlagte genomer fra bakterier til pattedyr. Læg mærke til, at især planter kan have nogle enorme genomer.

Organismer	Genomstørrelse (målt i picogram = 10^{-12} g)
Bakterier	0,00015 – 0,0099
Svampe og mugsvampe	0,007 – 0,813
Alger	0,01 – 19,6
Mosser	0,17 – 7,97
Bregner	0,09 – 72,68
Nøgenfrøede	2,25 – 36,00
Dækfrøede	0,06 – 152,20
Insekter	0,09 – 16,93
Pattedyr	1,73 – 8,40

Faktabox 2: Enzymer til fremstilling af biobrændsel

Enzymer sørger for at føde kan forbrændes ved lav temperatur og moderate mekaniske og kemiske betingelser. De enzymer, der medvirker til fødenedbrydningens første skridt, kan være teknologisk særdeles nyttige. Cellulose og de andre carbohydrater i biomassen er bundet sammen med bindinger, der kan *hydrolyseres*, det vil sige spaltes under vandforbrug. Dette kan gennemføres enten kemisk i laboratoriet ved høj temperatur f.eks. i stærk svovlsyre, eller under biologiske betingelser med hydrolaser, altså enzymer som hydrolyserer, ved stuetemperatur. Enzymatisk hydrolyse af biomasse frigiver opløselige sukkerarter, mono-, di-, tri- og oligo-saccharider. Det gælder om at få den størst mulige mængde mono- og disaccharider, for det er netop disse, der mest effektivt forgæres. I naturen nedbrydes biomassen af et helt økosystem af mikroorganismer. Især de filamentøse svampe producerer mange hydrolaser til spaltning af oligosaccharider, og disse enzymer er af stor teknologisk betydning i forbindelse med fremstillingen af flydende biokemikalier og -brændstof.



Figur 2. Biosyntesevejen fra vaniljeorkidéen *Vanilla planifolia* kan nu udtrykkes i bagegær. Det betyder at vi kan få vaniljesmag fra biologiske kilder, i stedet for at få det fra den kemiske industri, hvor råolie er udgangspunktet.

Metabolic engineering kan også bruges til produktion af smartere råstoffer, såsom hvede, der nedbryder cellulosen ved simpel opvarmning vha. enzymer fra termofile bakterier, eller til modulering af biomassens indhold af f.eks. lignin. I metabolic engineering udnytter man kendte biosynteseveje til at løse konkrete problemstillinger. Disse biosynteseveje kan i princippet komme fra hvilken som helst type organisme, men mængden af unikke synteseveje øges selvfølgelig med størrelsen på genomet

(se Tabel 5). Når et genom er blevet tilpasset så den afledte organisme danner molekyler eller strukturer (f.eks. proteiner), der ikke ellers ville forekomme, beskriver man dette som heterolog ekspression og organismen som en genmodificeret organisme (GMO). At få organismer til at danne målmolekyler i store mængder på en energieffektiv måde, er en af de opgaver, som løses før at man kan få en effektiv biomassekonvertering. Eksempler på eksisterende biokemikalier og biobrændstoffer kan ses i Tabel 6.

Tabel 6. Markedsanalyse af eksisterende biologisk afledte industriprodukter (2010). Mens lægemidler indbringer den største pris pr. kg, er det globale behov mindre end for f.eks. brændstof, der har en væsentlig lavere kilopris.

Type	Molekyle	Pris pr. ton	Global produktion
Brændstof	Etanol	\$770	68.725.000.000 ton
Plastik	Mælkesyre	\$1500	400.000 ton
Ingredienser	Vanillin	\$15000	16.000 ton
Lægemidler	Hylauronsyre	\$10.000.000	35 ton

~ 2010

For at nå fra de fossile kilder til det biobaserede samfund skal vi imitere dele af de kemiske processer der forekommer i naturen, når biomasse konverteres til fossile ressourcer, samt den videre forarbejdning, der giver os de færdige produkter vi behøver. Vi har ikke tid til at vente omkring 1 mio. år på at de fossile lagre fyldes op igen, og det er nødvendigt at finde løsninger, således at hverken energi eller carbon bliver knappe ressourcer blandt den voksende verdensbefolkning. Naturen har givet os en fantastisk værktøjskasse af enzymer og biosynteseveje der kan rumme vigtige dele af løsningen, mange af hvilke allerede er kortlagt, men som måske ikke har fundet den rette anvendelse endnu. Det er op til

fremtidens forskere og innovative tænkere at bruge disse værktøjer til at løse energikrisen.

De biobaserede løsninger kan imidlertid langt mere end at erstatte den råolie som slipper op. Mens råolie er en blanding af mange tusinde forbindelser, fra metan til asfalt, kan man med biologiske ruter optimere for udelukkende at fremstille de forbindelser man ønsker. Sekundært kan man gennem passende kontrol af vækstbetingelser undgå tilstedeværelsen af forureningskilder som f.eks. svovl, der kan give problemer under senere katalytiske processer i forarbejdelse og anvendelse.

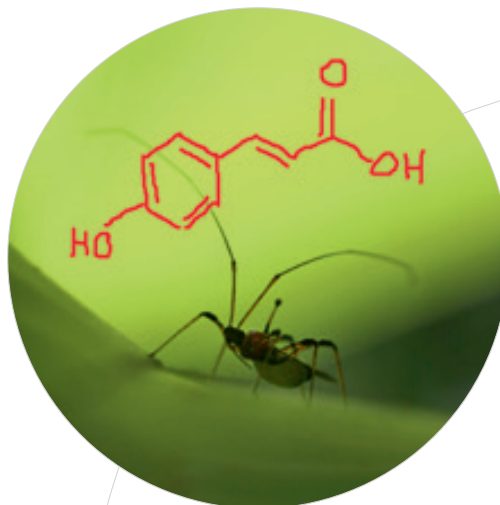


INNOVATION OG DET BIOBASEREDE SAMFUND

For ca. 400 år siden formulerede Galilei en vision, som skulle blive et adelsmærke for vestlig kultur. Han sagde: "Mål, hvad måles kan, og gør det målbart, som endnu ikke er det". Galilei viste i praksis, hvad eksperimentel naturvidenskab kan lede til og han regnes i dag for grundlægger af naturvidenskabens som systematiserende samfundsaktivitet. Der kom imidlertid ikke kun dyb forståelse af verdens indretning ud af indsatsen fra de videnskabelige pionerer og deres mange efterfølgere. Vi fik flere industrielle revolutioner, og nu står vi over for at skulle gennemføre endnu én: Vi skal træde ind i det biobaserede samfund.

Industrielle revolutioner kommer ikke af sig selv – de skabes af mennesker, og mens naturvidenskabelig indsigt er nødvendig for processen, så er den ikke tilstrækkelig. Der skal noget andet til, noget som især ungdommen kan: At overskride grænser og tænke anderledes. Vi kan muligvis lære af skaberne af den seneste industrielle revolution, som skabte IT-samfundet, Internet og smartphones. Adobe, Apple, Google og Facebook er alle skabt af studerende og nyudklækkede universitetsuddannede folk med visioner. Tag ikke fejl, kreativitet og vilde idéer kan ikke kompensere for teknisk indsigt. Innovation opstår i spændingsfeltet mellem faglighed og visionære idéer. Der er ingen hurtige genveje.

For at kunne realisere det biobaserede samfund kræves forståelse af bioteknologien, biokemien og den organiske kemi ned i dens mindste detaljer. Man kan ikke få idéer til, hvad man kan gøre i "maskinrummet", hvis man ikke forstår hvad, der foregår der. Man skal desuden kunne få øje på udfordringer i samfundet som venter på en løsning, der er bedre end den gamle. "Bedre" kan betyde smartere, men det kan også betyde billigere, eller en mere bæredygtig løsning. Den, som kan skabe sådanne løsninger, skaber værdi for sig selv, for alle os andre og i sidste ende for samfundet.



Fosforsyrer: En tikkende miljøbombe?

Af biokemiker, lic. scient. Bjarne Hove-Jensen, Aarhus Universitet



Raps er et eksempel på en genetisk modificeret plante, der er resistent over for glyphosat, det aktive stof i ukrudtsmidlet RoundUp.

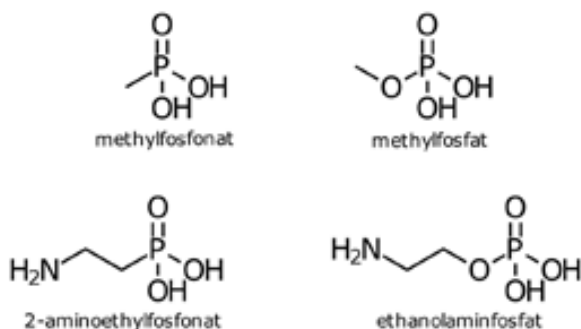
Fosfor er et grundstof, der blandt andet findes i alle levende celler, hvor det udgør et livsnødvendigt makronæringsstof. Fosfor forekommer almindeligvis som fosfat eller fosfatholdige forbindelser, det vil sige fosfor med valensen +5. Fosfat indgår for eksempel i adenosin 5'-trifosfat (ATP), cellernes bærer af kemisk energi. Fosfat indgår desuden i talrige andre biologiske sammenhænge, eksempelvis i ribonukleotider og deoxyribonukleotider, byggesten for nukleinsyrerne RNA og DNA samt i fosfolipider, der indgår i membraner og endelig i molekyler, som indgår i forskellige signalprocesser. I naturen findes fosfor også i en reduceret form med valensen +3 i form af fosfonsyrer, i deprotoniseret form også kaldet fosfonater. Et eksempel på en repræsentant for denne stofgruppe er glyphosat, det aktive stof i ukrudtsmidlet RoundUp. I dette kapitel beskrives, hvordan glyphosat nedbrydes, men også hvordan fosfonater syntetiseres i naturen.

Fosfonsyrer er almindelige i naturen og de findes blandt andet i forskellige bakterier, protozoer (encellede eukaryote organismer), svampe, skaldyr, insekter med flere. Undertiden finder man fosfonat i pattedyr, hvor det menes at stamme fra diæten. Nogle organismer indeholder en betydelig mængde af fosfonater, således i visse søanemonearter, hvor fosfonat-fosfor udgør halvdelen af organismens totale fosforindhold.

STRUKTUR

Fosfonsyrer er karakteriseret ved at indeholde en carbon-fosfor binding i modsætning til fosfatester, der indeholder carbon-oxygen-fosforbindinger. Den simpleste fosfonat er methylfosfonat, hvis tilsvarende fosfatester er methylfosfat. Blandt de naturligt forekommende fosfonater kan man sammenligne 2-aminoethylfosfonat med ethanolaminfosfat (figur 1). Carbon-fosforbindingen er ganske stabil og der kræves hårdhændet kemisk behandling for at bryde den.

Methylfosfonat vs methylfosfat, 2-aminoethylfosfonat vs ethanolaminfosfat



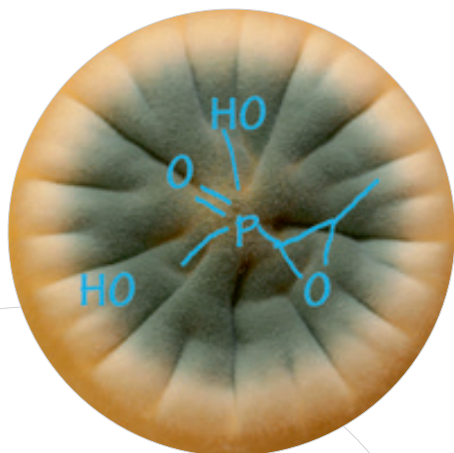
Figur 1. Sammenligning af kemiske strukturer af fosfonsyrer (methylfosfonat, 2-aminoethylphosphonat) og fosfatestre (methylfosfat, ethanolaminfosfat).

FUNKTION OG BIOSYNTHESE

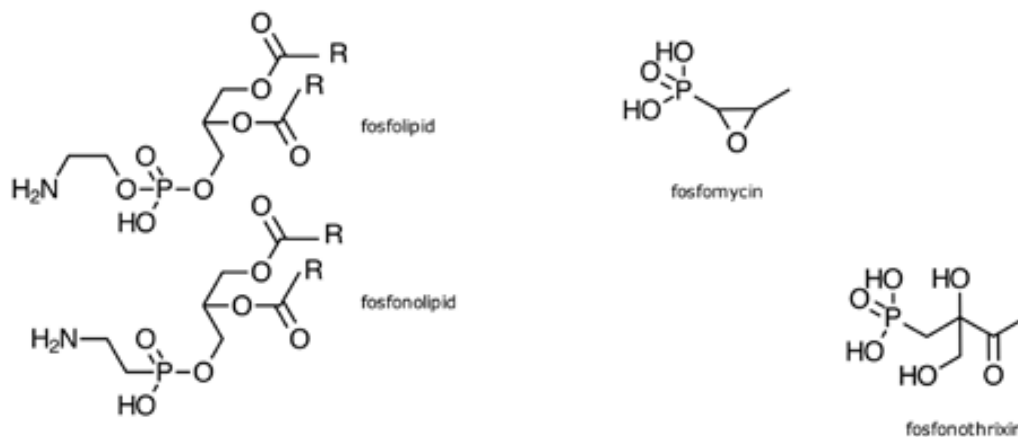
Trods den betydelige forekomst af fosfonater i naturen kendes stofgruppens biologiske funktion ikke fuldstændigt, men det almindeligst forekommende naturlige fosfonat, 2-aminoethylfosfonat, spiller hos nogle få organismer en vigtig rolle som komponent i lipider, byggestenene i membraner. I de tilfælde kaldes det fosfonolipid mens det store flertal af

øvrige organismer har opbygget membraner med fosfolipid. Der er ikke nogen på nuværende tidspunkt, der kan forklare, hvorfor denne forskel er opstået, eller hvad fordelene kunne være, men det er oplagt at antage, at der MÅ være en grund. En sammenligning mellem fosfonolipid og fosfolipid ses i figur 2. Fosfonsyrer indgår endvidere i nogle polysaccharider (kæder af sukkerstoffer) og i nogle proteiner, hvor fosfonsyren er hæftet på et sukkerstof. Andre fosfonsyrer er antibiotika. De syntetiseres af bakterier eller svampe og menes at have beskyttende virkning over for andre mikroorganismer. Eksempler på antibiotika er fosfomycin og fosfonothrixin (figur 2).

I naturen syntetiseres fosfonat ved en enkelt enzymkatalyseret reaktion. Her omdannes fosfoenolpyruvat, en forbindelse som indgår i glycolysen, til produktet fosfopyruvat. Fosfopyruvat kan derefter videreomdannes til 2-aminoethylfosfonat (figur 3).

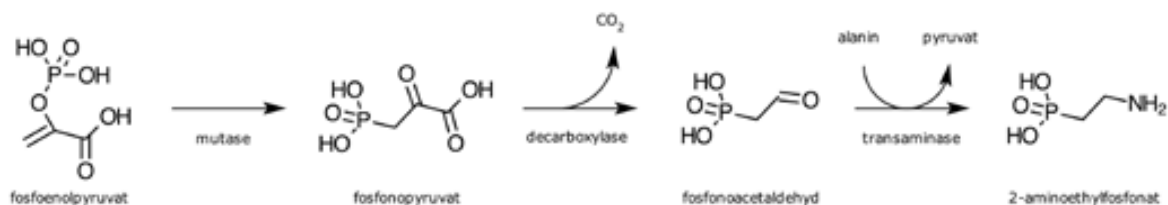


Fosfolipid vs fosfonolipid, struktur af fosfomycin og fosfonothrixin.



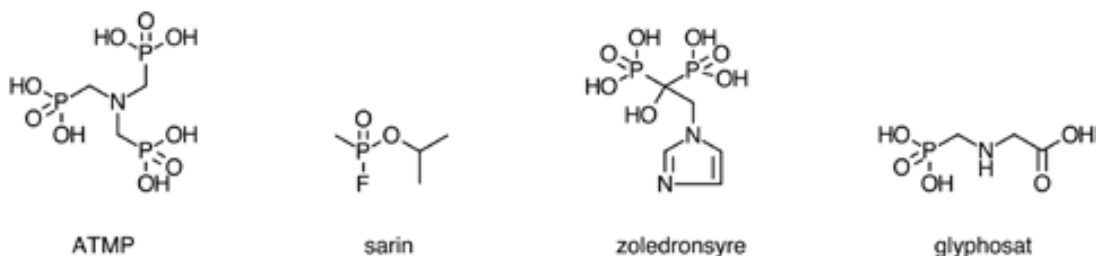
Figur 2. Sammenligning af kemiske strukturer af fosfolipid og fosfonolipid og eksempler på strukturer af to naturligt forekommende fosfonatindeholdende antibiotika.

PEP mutase reaktion og syntese af 2-aminoethylfosfonat



Figur 3. Biosyntese af 2-aminoethylfosfonat. Fosfoenolpyruvat (PEP), som dannes fra glukose i glycolysen er udgangspunktet for syntesen. Enzymet PEP mutase flytter fosfatgruppen fra en hydroxylgruppe til carbon hvorved der dannes en C-P binding i produktet fosfopyruvat. Derefter fraspaltes der carbondioxid fra fosfopyruvat under dannelse af fosfonoacetaldehyd. Endelig sker der en transaminering og der dannes 2-aminoethylfosfonat. I en transaminering skifter en carbonylgruppe og en aminogruppe plads. Derved omdannes carbonylgruppen i fosfonoacetaldehyd til en aminogruppe, mens det andet substrat, aminosyren alanin omdannes til den tilsvarende carbonylforbindelse pyruvat.

Kunstigt fremstillede fosfonyrer



Figur 4. Eksempler på strukturer af kunstigt fremstillede fosfonater. ATMP [aminotris(methylenephosphonyl)] anvendes som antikorrosionsmiddel og til at forebygge kedelsten, sarin er en nervegift, zoledronsyre anvendes i behandling af osteoporose og visse kræftformer, glyphosat er et herbicid.

KUNSTIGT FREMSTILLEDE FOSFONATER

Fosfonyrer er en særdeles vigtig stofgruppe, der anvendes i medicinsk og bioteknologisk forskning og produktion samt i agroindustrien og i den kemiske industri. Hvad angår mængde er de vigtigste fosfonater ukrudtsmidler og detergenter, men fosfonater har utallige specialanvendelser for eksempel som antikorrosionsmidler. Nervegasserne sarin og VX er ligeledes fosfonater. Den sandsynligvis bedst kendte fosfonatforbindelse er glyphosat, den aktive ingrediens i ukrudtsmidlet RoundUp. Glyphosat betegnes undertiden som et "sikkert" ukrudtsmiddel, idet det hurtigt inaktiveres i miljøet. Denne inaktivering består dels i binding til jordpartikler, dels ved spaltning til andre forbindelser, som beskrevet nedenfor. Eksempler på kunstige fosfonater ses i figur 4. Ganske store mængder af kunstigt fremstillede fosfonater ender i miljøet. Det anslås, at omkring 85.000 tons af sådanne forbindelser årligt sendes ud i Nordamerika og i Europa, og miljøorganisationer udtrykker jævnligt frygt for stoffernes stabilitet og eventuelle miljømæssige giftpåvirkning (økotoxicitet).

BIOLOGISK NEDBRYDNING

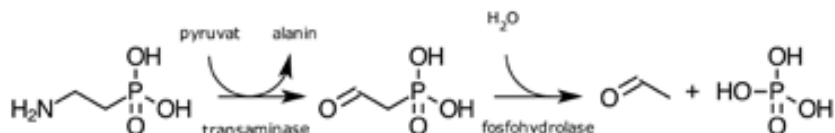
Normalt kan den del af fosfonaterne, der indeholder carbon- og eventuelt nitrogenatomer, ikke anvendes af organismer i naturen. En del mikroorganismer er imidlertid i stand til at spalte en C-P binding, idet disse mikroorganismer indeholder enzymer eller enzymesystemer, der kan katalysere reaktionen. Fordelen for mikroorganismen er, at den derved kan omdanne fosfonat til fosfat, som den kan bruge direkte i sit stofskifte. Dette er særligt en fordel, hvis der ikke er fosfat til stede i mikroorganismernes omgivelser. Blandt de mikroorganismer, der er i stand til at nedbryde fosfonater er artsgrupper som for eksempel *Arthrobacter*, *Pseudomonas*, *Rhizobium*, *Agrobacterium*, *Klebsiella* og *Escherichia*, samt nogle patogene (sygdomsfremkaldende) bakterier. Ud over *E. coli* er det *Campylobacter jejuni* der kan inficere fjerkræ samt *Helicobacter pylori* som er ansvarlig for udvikling af sår i mavesækken og tolvfingertarmen.

Biologisk nedbrydning sker ved en af tre forskellige mekanismer (figur 5). Den simpleste mekanisme, hvor en C-P binding brydes af enzymet fosfonat fosfohydrolase, kræver dannelse af en carbonylgruppe på carbon 2 (regnet fra fosforatomet). Denne

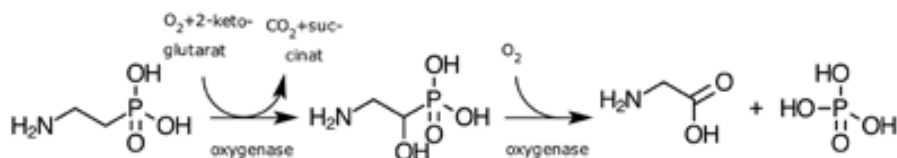
mekanisme er derfor begrænset til stoffer, der har enten en carbonylgruppe eller en anden funktionel gruppe, der kan omdannes til en carbonylgruppe. Det kan for eksempel være en aminogruppe som kan transamineres under dannelse af en carbonyl-

C-P bindingskløvende mekanismer

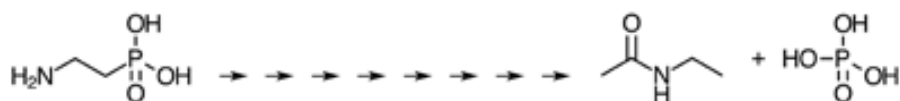
Hydrolytisk spaltning af en C-P binding




Oxidativ spaltning af en C-P binding



Spaltning af en C-P binding af CP-lyase



Figur 5. Enzymatisk katalyserede reaktioner, der nedbryder fosfonater. I den hydrolytiske spaltning af 2-aminoethylfosfonat sker der først en transaminering så fosfonaten omdannes til den tilsvarende carbonylforbindelse, 2-fosfonoacetaldehyd. 2-fosfonoacetaldehyd bindes derefter til det næste enzym, hvor hydrolyse af C-P bindingen sker og der dannes fosfat og acetaldehyd. I den oxidative spaltning sker der først en oxidation af 2-aminoethylfosfonat således, at der indføres en hydroxylgruppe på carbon 1 i en reaktion der katalyseres af en oxygenase. Oxygenaser er enzymer, der bruger molekylært oxygen som et substrat. I dette tilfælde ender kun det ene oxygenatom i fosfonatforbindelsen. Det andet oxygenatom bruges til at oxidere 2-ketoglutarat, som omdannes til succinat og carbondioxid. Denne dannede forbindelse, 2-amino-1-hydroxyethylfosfonat er derefter substrat for det efterfølgende enzym, som også er en oxygenase. Her flyttes fosfonsyregruppen først over på hydroxyl-oxygenet så der dannes en fosfatester, som derefter hydrolyseres. I reaktionssekvensen, der katalyseres af C-P lyase reaktioner omdannes 2-aminoethylfosfonat til N-ethylacetamid og fosfat i en sekvens bestående af otte enzymkatalyserede reaktioner.



Et bakterielt gen, der koder for EPSP-syntase, kan indsættes i en værdifuld plante ved hjælp af genteknologiske metoder. Den kulturafgrøde, som man ønsker at dyrke i stor målestok, bliver derved resistent over for glyphosat. Når man efterfølgende sprøjter marken med glyphosat, udrykkes alle andre planter på marken.

gruppe. Alternativt kan en carboxylsyre reduceres til en carbonylgruppe. 2-aminoethylfosfonat er et modelsubstrat for denne mekanisme.

En anden mekanisme, som udelukkende kan nedbryde 2-aminoethylfosfonat, består i oxidation af carbon 1 hvorved der introduceres en hydroxylgruppe under dannelse af 2-amino-1-hydroxy-ethylphosphonat i en proces, hvori der indgår molekylært oxygen samt 2-ketoglutarat og Fe(II)-ion. 2-amino-1-hydroxy-ethylphosphonat omdannes derefter til fosfat og aminosyren glycine i en proces, som katalyseres af et andet enzym. Også denne proces kræver molekylært oxygen og Fe(II)-ion.

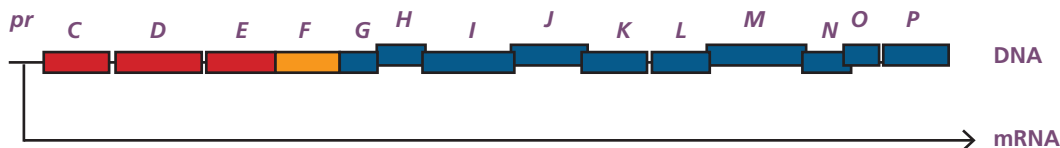
Den tredje mekanisme udføres af enzymet C-P lyase. Betegnelsen "lyase" indikerer, at et enzym spalter en kemisk binding. Det, der spaltes, er nævnt lige foran "lyase". C-P lyase er derfor et enzym der spalter en C-P binding. Det har vist sig, at C-P lyase er et enzymet, der indeholder 14

forskellige proteiner, som alle er nødvendige for at cellen kan optage og omdanne fosfonat til fosfat. Ti af proteinerne er enzymer, der katalyserer seks kemiske reaktioner, som vi skal se nærmere på nedenfor.

GENETISK ORGANISERING AF C-P LYASE KODENDE GENER

Som nævnt kræver nedbrydning af fosfonat ved hjælp af C-P lyase 14 proteiner. Disse proteiner kodes for af 14 gener, der er lokaliseret i en såkaldt operon. Det vil sige de 14 gener ligger i forlængelse af hinanden på kromosomet, og de aflæses (transkriberes) som en enhed fra en promoter lokaliseret umiddelbart foran det forreste gen, *phnC*. De 14 gener betegnes *phnCDEFGHIJKLMNO*. De 14 gener koder for proteiner der er nødvendige, for at fosfonater kan transporteres ind i cellen og for enzymer, der varetager den videre forarbejdning (figur 6).

Phn operonen



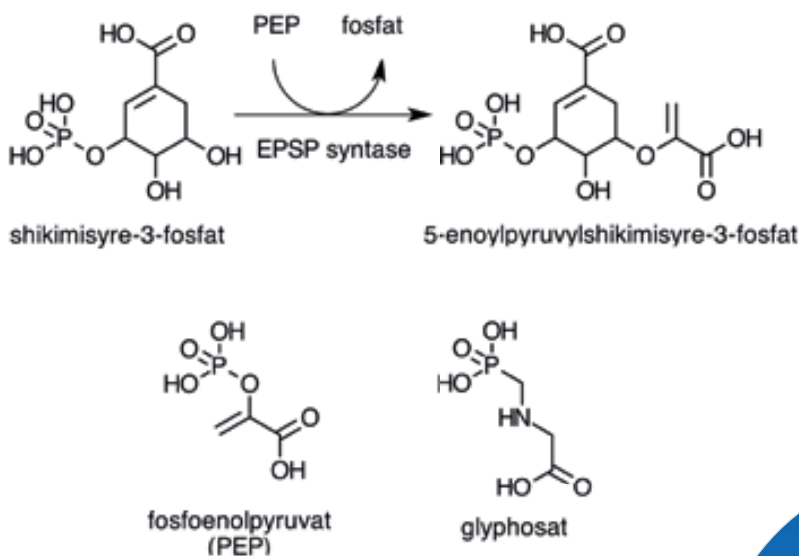
Figur 6. *phn* operonstruktur og -organisering. Hvert enkelt gen er vist som en farvet kasse. De tre gener markeret med rødt (*phnCDE*) koder for et såkaldt transportsystem, som er ansvarlig for, at fosfonater transporteres ind i cellen. *phnF* genet er markeret med gult. Det koder sandsynligvis for et protein, som er involveret i regulering af udtrykket af *phn* operonen. De resterende 10 gener, der er markeret med blå, koder for enzymer, som omdanner fosfonat-fosfor til fosfat-fosfor. Den præcise funktion af hvert genprodukt er ikke kendt i detaljer. Transkription af *phn* operonen starter i promoteren (*pr*) som er lokaliseret umiddelbart foran *phnC* genet. Her bindes enzymet RNA polymerase som derefter aflæser DNA-strengen indeholdende koden for den 14 genprodukter. Når RNA polymerase når hen til enden af operonen umiddelbart efter *phnP* genet ophører transkriptionen og der er dannet et *phn* mRNA. Dette mRNA oversættes (translateres) derefter på ribosomerne og proteinerne syntetiseres. Nogle af generne i DNA molekylet er forskudt en smule. Det skyldes, at generne overlapper hinanden. For eksempel begynder kodningen af *phnH* genet inde i *phnG* genet. Denne form for overlap eller kobling betyder sandsynligvis, at genprodukterne syntetiseres i bestemte relative mængder.

GLYPHOSAT – BIOLOGISK FUNKTION

Glyphosat hæmmer aktiviteten af et enzym (EPSP syntase) i biosyntesen af de aromatiske aminosyrer tyrosin, fenylalanin og tryptofan (figur 7). Forbindelsen hæmmer kun det enzym, der findes i planter, hvorimod aktiviteten af enzymet i for eksempel bakterier er upåvirket af glyphosat. Det er netop denne forskel mellem plante- og bakterieenzym i sensitivitet af EPSP syntase mod glyphosat, som udnyttes i agroindustrien. Ved hjælp af genteknologiske metoder introduceres et bakterielt gen kodende

for EPSP syntase i en værdifuld afgrødeplante. Planten bliver derved resistent over for glyphosat. Ved sprøjtning med glyphosat udryddes alle andre planter på marken. Genetisk modificerede planter, der er resistente over for glyphosat, er blandt andre soya, majs, sukkerroe, bomuld samt raps og flere er under udvikling.

Glyphosats hæmningsmekanisme



Figur 7. Glyphosats hæmningsmekanisme. Glyphosat hæmmer et specifikt enzym i biosyntesen af aromatiske aminosyrer. Enzymet (EPSP syntase) katalyserer påhæftning af enolpyruvat på shikimisyre-3-fosfat under dannelse af 5-enoylpyruvylshikimisyre-3-fosfat. Glyphosat minder i struktur om substratet fosfoenolpyruvat (PEP) hvilket betyder, at glyphosat kan binde til det aktive sæde i EPSP syntase, hvor PEP normalt binder. Enzymet kan imidlertid ikke udføre den katalytiske proces med glyphosat, hvorfor enzymets aktivitet hæmmes.



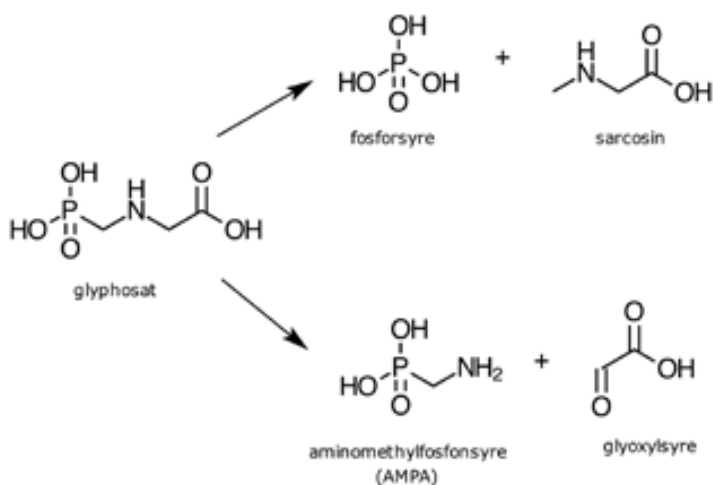


GLYPHOSAT – BIOLOGISK NEDBRYDNING

Selv om ukrudtsmidlet RoundUp har udbredt anvendelse på marker, i parker og i haver, er vores viden om stoffets skæbne i naturen forholdsvis ringe. Den præcise kemiske mekanisme (eller mekanismer) hvorved glyphosat nedbrydes, er stadig ikke kendt i detaljer. Glyphosat nedbrydes via to reaktionsveje (figur 8). Enten spaltes C-P bindingen under dannelse af fosforsyre (eller fosfat) og sarcosin. Denne spaltning katalyseres af enzymet C-P lyase. Sarcosin

kan videre nedbrydes af bakterier, mens fosfaten kan bruges i bakteriens stofskifte. Alternativt spaltes en N-C binding under dannelse af aminomethylfosfonat (AMPA) og glyoxylsyre. AMPA forbliver i jorden eller nedbrydes videre af jordbakterier. AMPA nedbrydes muligvis ad flere reaktionsveje. Den bedst kendte proces, hvorved fosfat dannes, indeholder otte reaktioner og kræver et større antal enzymer (figur 9).

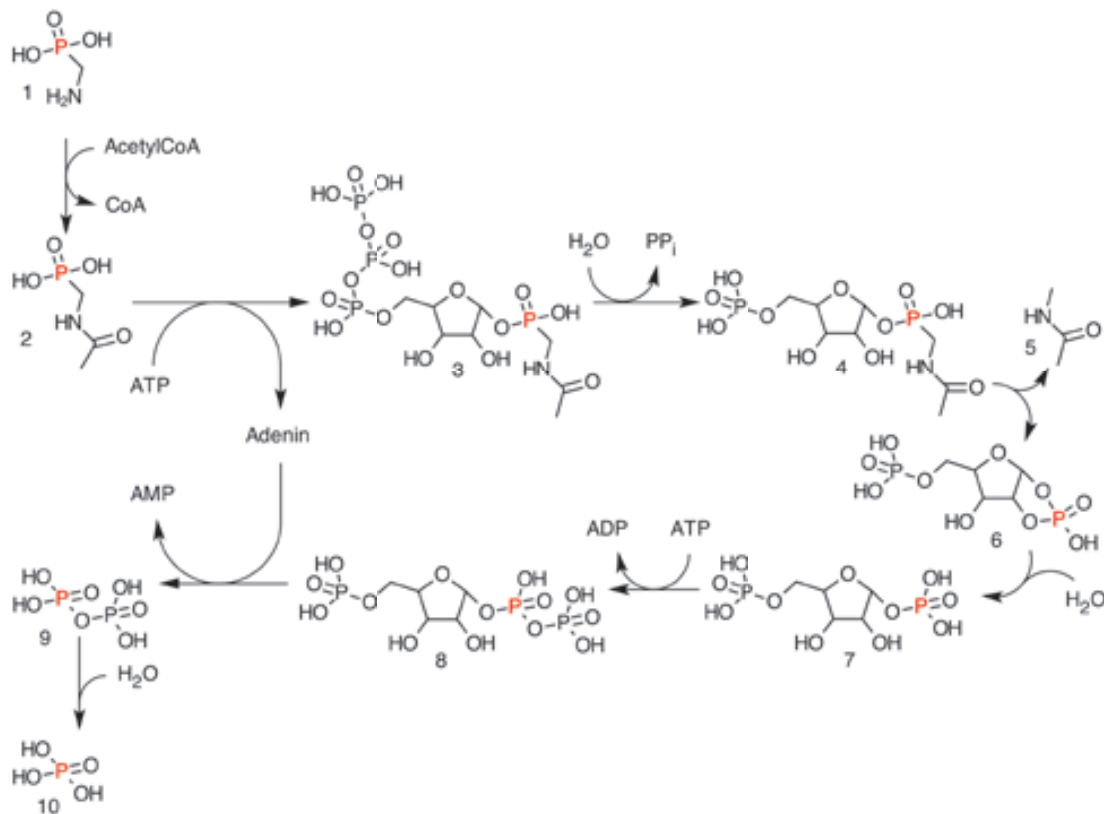
Alternative reaktionsveje for nedbrydning af glyphosat



Figur 8. Biologisk nedbrydning af glyphosat. Glyphosat nedbrydes i naturen via to forskellige reaktionsveje. I den ene spaltes C-P bindingen under dannelse af fosfat og sarcosin. I den anden dannes der aminomethylfosfonat (AMPA) og glyoxylsyre. AMPA nedbrydes derefter via en sekvens af reaktioner som er beskrevet i figur 9.



Nedbrydning af AMPA



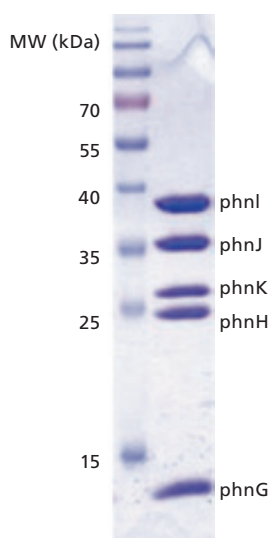
Figur 9. Biologisk nedbrydning af AMPA. Fosfonat-fosforatomet er angivet med et rødt P for at gøre det lettere at følge det rundt i reaktionerne. For at AMPA (forbindelse 1) kan nedbrydes, må der først ske en acetylering ved hjælp af acetylcoenzym A, hvorved der dannes *N*-acetyl-AMPA (forbindelse 2). Denne reaktion katalyseres af *phnO* genproduktet. Derefter reagerer *N*-acetyl-AMPA med ATP og der dannes forbindelse 3. Denne reaktion katalyseres højst sandsynligt af et enzymkompleks bestående af *phnGHIJK* genprodukterne. Derefter hydrolyseres de to yderste fosfatgrupper af forbindelse 3 og der dannes forbindelse 4 i en reaktion der katalyseres af *phnM* genproduktet. Forbindelse 4 er derefter substrat for enzymkomplekset beskrevet før (*phnGHIJK* genprodukterne) som nu bryder C-P bindingen under dannelse af *N*-methylacetamid (forbindelse 5) og forbindelse 6, som indeholder en cyklisk fosfodiester. Den cykliske forbindelse åbnes ved hydrolyse og der dannes forbindelse 7 i en reaktion, der katalyseres af *phnP* genproduktet. Derefter fosforyleres forbindelse 7 ved hjælp af ATP og der dannes forbindelse 8 i en reaktion, der katalyseres af *phnN* genproduktet. Nu har alle *phn* genprodukterne fået tildelt en funktion, bortset fra *phnL* genproduktet. *phnL* genproduktet kan muligvis deltage i de reaktioner, som katalyseres af det enzymkompleks, der kodes af *phnGHIJK* generne. For at der kan dannes fosfat må der ske en fraspaltning fra forbindelse 8. Det kan ske ved at inkludere to reaktioner, der ikke kodes for af *phn* operonen. Forbindelse 8 kan således indgå i et antal reaktioner, hvor de to fosfatgrupper udskiftes med en base. Denne base kan for eksempel være adenin. I dette tilfælde dannes der adenosin 5'-monofosfat (AMP) og difosfat. Difosfaten kan derefter hydrolyseres til fosfat og omdannelsen af fosfonat-fosfor til fosfat-fosfor er komplet.

ENZYMKOMPLEKS I FOSFONATNEDBRYDNING

Nogle af enzymerne i reaktionsvejen beskrevet i figur 9 er blevet karakteriseret. *phnH* og *phnP* genprodukterne er krystalliserede og deres tredimensionelle struktur bestemt. Endvidere har det vist sig, at reaktionerne, der omdanner forbindelse 2 til 3 og forbindelse 4 til 5 og 6, katalyseres af et proteinkom-

pleks. Dette proteinkompleks består af fem forskellige proteiner, som kodes for af *phnGHIJK* generne. De fem proteiner forbliver samlet ved forskellige metoder til renfremstilling af protein. De enkelte proteiner holdes derfor fast sammen i komplekset. De enkelte komponenter i komplekset kan adskilles og påvises ved gelektroforese (figur 10).

Gelektroforese af Phn-enzymkompleks



Figur 10. Gelektroforetisk analyse af et proteinkompleks (PhnGHIJK) som indgår i C-P lyase-reaktionerne. Det oprensede protein behandles med detergent, hvorved de enkelte enheder separeres. Derefter separeres de forskellige proteiner i et gelmateriale hvorpå der er lagt et elektrisk felt. Proteinerne separeres på grundlag af deres størrelse således, at de mindste proteiner vandrer hurtigst. Efter endt elektroforese farves de enkelte proteiner, som derefter fremtræder som blå eller violette bånd. Ved at sammenligne forløbet af en markørblending indeholdende proteiner af kendt størrelse med forløbet af PhnGHIJK kompleksets proteiner, kan størrelsen af de enkelte proteiner bestemmes. De enkelte proteinbånd blev derefter klippet ud af gelen og videre analyseret ved massespektroskopi, hvorved de med sikkerhed kunne identificeres. Til venstre ses en bane med markørproteiner og deres størrelse er angivet i kilodalton (en dalton svarer til en sjettedel af massen af et carbonatom). (MW: molecular weight). Til højre ses resultatet af elektroforese af PhnGHIJK komplekset og identiteten af de enkelte bånd er angivet.

Trods næsten 40 års udbredt anvendelse ved vi bemærkelsesværdigt lidt om glyphosats skæbne og biologiske nedbrydning. De forskningsresultater, der er præsenteret her, er opnået inden for de seneste tre-fire år. Der hersker fortsat nogen uenighed blandt danske forskere om den miljømæssige betydning af glyphosat, men det vil naturligvis være

en fordel at være på forkant med udviklingen, og at søge at opnå mere detaljeret viden om stoffets biologiske skæbne. Sådanne studier vil samtidig kunne danne grundlag for udvikling af bakteriestammer med forbedrede egenskaber for nedbrydning af fosfonater.





Multiresistente bakterier

– en trussel mod mennesket

Af molekylær biomedicin-studerende Lise Barlebo Ahlborn, videnskabsformidler Helle Blæsild og lektor Birthe B. Kragelund, Biologisk Institut. Tak til biokemi-studerende Casper de Lichtenberg.

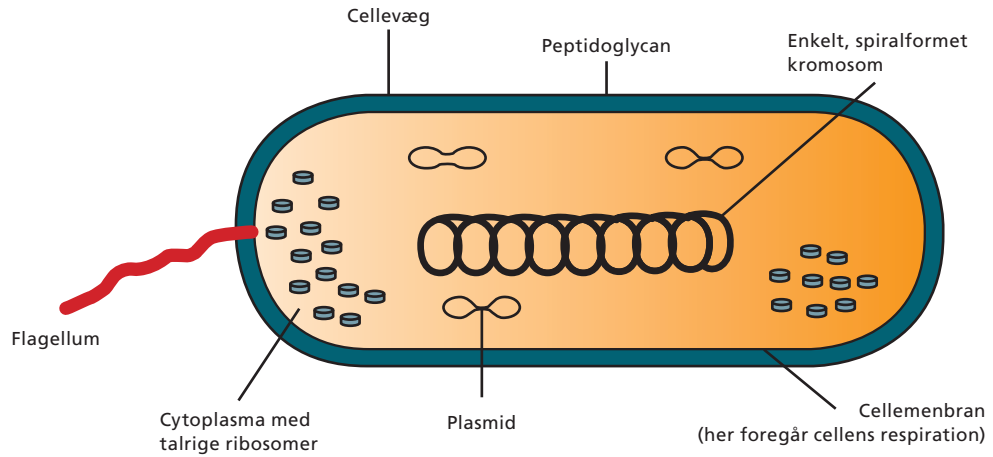
I 2010 døde den første patient efter en infektion med en multiresistent bakterie, og dermed blev det klart, at vi nu står over for en af de allerstørste trusler mod vores overlevelse. Vi kan nu ikke længere kontrollere udviklingen af resistens hos bakterier, og deres modstandsdygtighed mod stadig flere typer antibiotika er et accelererende problem. Infektioner bliver stadig sværere at bekæmpe, og hvis udviklingen af resistens får lov at fortsætte, vil mennesker igen kunne dø af lungebetændelse og tilsvarende sygdomme, der i dag betragtes som relativt banale. Dette kapitel handler om bakterier, vores ældste slægtninge, og om bakteriers udseende og betydning for mennesker. Udviklingen af bakteriers resistens bliver særligt belyst, og det forklares, hvordan bakterier kan "smitte" hinanden med resistens. Den sidste del af kapitlet vil handle om enzymet NDM1, der gør bestemte sygdomsfremkaldende bakterier multiresistente, og dermed til en potentiel fare for vores fremtid.

DET EVOLUTIONÆRE STAMTRÆ

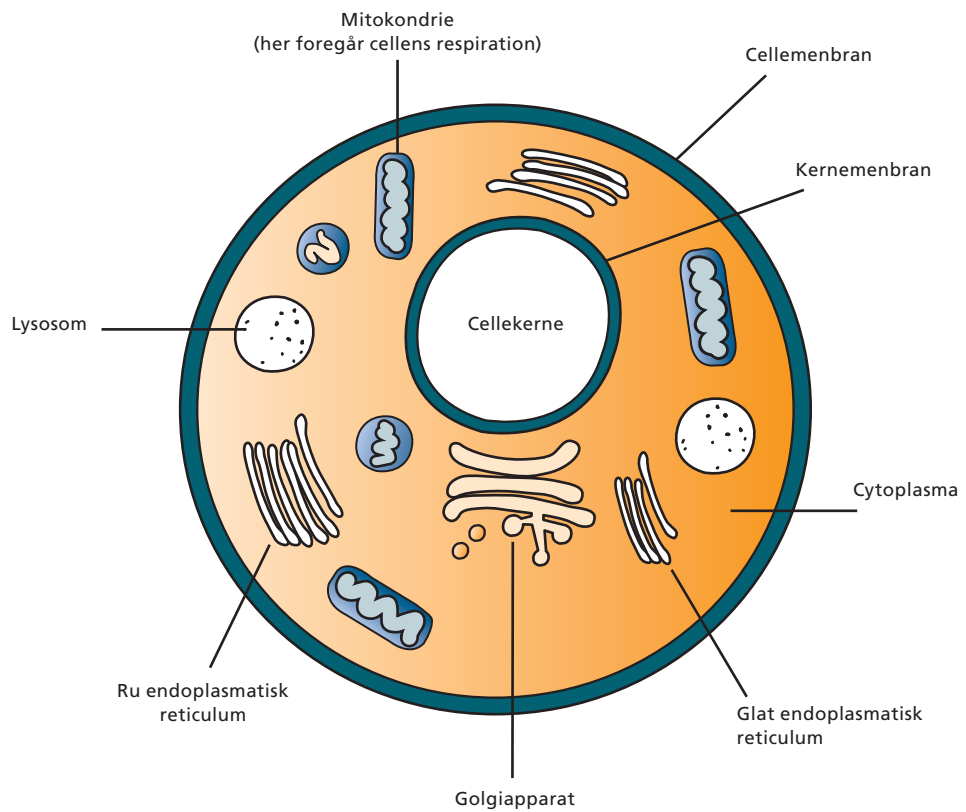
Alle væsener på jorden er slægtninge og grene på samme stamtræ. I mange århundreder har forskere forsøgt at finde ud af, hvordan stamtræet er skruet sammen, og hvordan det forgrener sig. Ved sammenligning af arvemateriale har man fundet ud af, at træet deler sig i tre hovedgrene: bakterier, archaea og eukaryoter. Gruppen eukaryoter dækker over alle andre levende væsener end bakterier som f.eks. mennesker, dyr, planter og svampe. Ordet eukaryot betyder *med (eu) kerne* (karyon). Dette henviser til, at alle organismer i denne gruppe har deres DNA pakket i en kerne inde i cellen. Både archaea og bakterier tilhører gruppen prokaryoter. *Pro* betyder før, og *karyon* betyder kerne. Prokaryoter har altså ikke deres DNA liggende i en kerne inde i cellen. Figur 1 er en sammenligning af en prokaryot og en eukaryot celle.



PROKARYOTE



EUKARYOTE



Figur 1

FUNDAMENTET FOR LIVET

Bakterier er vores ældste slægtninge, og uden dem havde vi næppe eksisteret, da det var en bestemt gruppe af bakterier, der var hovedansvarlige for at danne ilt på jorden. Denne gruppe kaldes cyanobakterier (eller blågrønne bakterier). Cyanobakterierne var de første organismer, der udførte foto-

syntese og produktion af ilt (O_2). Dermed var vejen banet for udvikling af pro- og eukaryote organismer, der kunne ånde ved brug af ilt.

Boks 1: Fakta om bakterier

- Der findes ca. 5×10^{30} bakterier på Jorden
- De har levet på jorden i ca. 3,8 milliarder år
- Der findes ca. 10 millioner bakterier i 1 gram jord
- Bakterier er så små, at der i punktummet ved enden af denne sætning er plads til omkring 10.000 bakterier.
- Der findes flere bakterier i 7 liter havvand, end der findes mennesker på Jorden
- Der findes minimum 1,5 milliarder bakterier i en skefuld yoghurt
- Der findes ca. 10^{14} bakterier i menneskets tarm
(til sammenligning kan det nævnes, at der findes ca. 10^{13} celler i hele menneskekroppen)
- Der findes omkring 600 forskellige bakterier i vores mund
- Der findes ca. 150 forskellige bakterier på vores hænder
- En bakterie kan bevæge sig ca. 60 gange dens egen kropslængde pr. sekund
(til sammenligning bevæger en gepard sig ca. 25 gange dens kropslængde pr. sekund)
- Ganske få bakterier er farlige, langt de fleste påvirker os absolut ikke, hverken positivt eller negativt.

Figur 1: En markant forskel mellem en- og flercellede organismer (henholdsvis prokaryote og eukaryote) er, at eukaryote til forskel fra prokaryote har en veldefineret cellekerne. Bakterier er prokaryote organismer.

BAKTERIENS KOMPLEKSE CELLEVÆG

Bakterier er den mindste form for liv, der findes. En bakterie er mellem 1 og 10 mikrometer (0,000001 meter), og er én-cellede organismer, til forskel fra eksempelvis mennesker, der består af ca. 10^{13} celler. Bakterier er imidlertid ganske kompliceret opbygget. De er afgrænset fra omverdenen via

en cellevæg og en underliggende cytoplasmamembran. Strukturen af en bakteries cellevæg kan benyttes til en overordnet inddeling af bakterier i to hovedgrupper baseret på en farveteknik, der kaldes Gram-farvning (se boks 2).

Boks 2: Gramfarvning

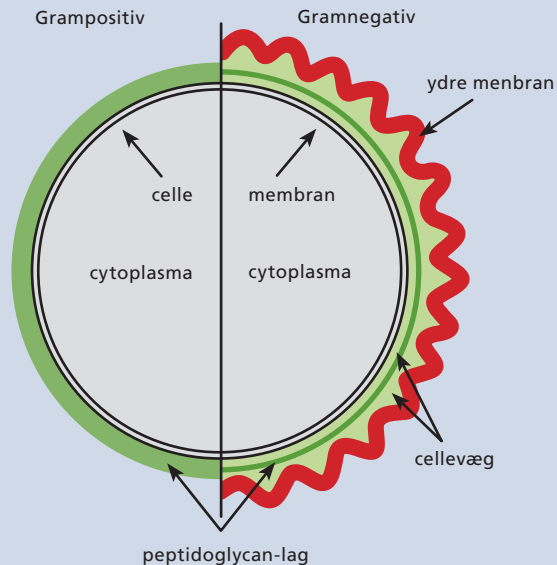
Metoden: Man starter med at farve alle bakterieceller i en prøve med farvestoffet krystalviolet. Krystalviolet binder sig til cellevæggen. Der tilsættes efterfølgende iod for at gøre bindingen mellem krystalviolet og cellevæggen endnu stærkere.

Herefter vaskes cellerne med ethanol. Dette opløser lipidkomponenten i cellevæggen. De gramnegative bakterier har en meget højere koncentration af lipid end de grampositive. Dette gør, at ethanol vil ødelægge cellevæggen af de gramnegative bakterier, da lipidene ikke længere er der til at klistre. Dette medfører, at farven slipper ud af cellevæggen. Efter dette trin efterfarves cellerne med et andet farvestof (kontrast-farvestof).

Nu er cellerne farvet, og hvis man placerer bakterierne under et lysmikroskop, vil man kunne adskille grampositive fra gramnegative celler. De grampositive vil være lilla, fordi de har bundet krystalviolet. De gramnegative vil være røde, fordi disse har bundet kontrast-farvestoffet, som f.eks. kunne være neutralrødt.

Gramfarvningen er en hurtig og nem metode til at bestemme, hvilken gruppe af bakterier man har med at gøre. Dette kan være med til hurtigt at afgøre, hvilket medicinsk præparat man skal behandle med, hvis der er tale om patogene bakterier (sygdomsfremkaldende bakterier).

Figur 2. Gramfarvningen blev opdaget af den danske læge Hans Christian Gram i 1884, og farvningen er fortsat den mest brugte farvemethode for bakterier. Når man laver en gramfarvning, gør man det muligt at gennemføre en overordnet inddeling af bakterier i to hovedgrupper – de grampositive og de gramnegative. Det er en del af bakteriens cellevæg, kaldet peptidoglycanlaget, der farves ved denne teknik. De grampositive bakterier har et meget tykt peptidoglycanlag, hvorimod de gramnegative bakterier har et meget tyndt lag. De gramnegative bakterier har et yderligere lag omkring peptidoglycanlaget. Dette kaldes den ydre membran og består af lipopolysakkarid. Dette lag er karakteristisk for de gramnegative bakterieceller. Cellevæggen gør bakterien stærk, så den ikke sprænges af det høje osmotiske tryk i cellen.



De gramnegative bakterier har derimod et meget tyndere peptidoglycanlag, der ligger i et rum, fyldt med væske. Dette rum kaldes periplasma. Gramnegative bakterier har en ydre membran. Det har grampositive ikke.

Denne ydre membran er dannet af et lag af *lipopolysakkarid* samt flere forskellige proteiner. Lipopolysakkaridlaget består af en dobbelt lipidmembran (fedtstofmembran) med sukkerkæder på. Den ydre membran har flere funktioner for bakterien, den vigtigste er at give cellen struktur. En anden funktion er at hjælpe bakterien med at sætte sig fast på overflader. Et godt eksempel på dette er, når der dannes plak på vores tænder. Plak består blandt andet af bakterier, der normalt findes i vores mund. Bakteriernes lipopolysakkarid-lag gør, at bakterierne kan klistre til tænderne og til hinanden og danne et lag uden på tænderne. Plak danner i første omgang en barriere mod patogene bakterier, men hvis plakken ikke fjernes, kan det ødelægge tænderne.

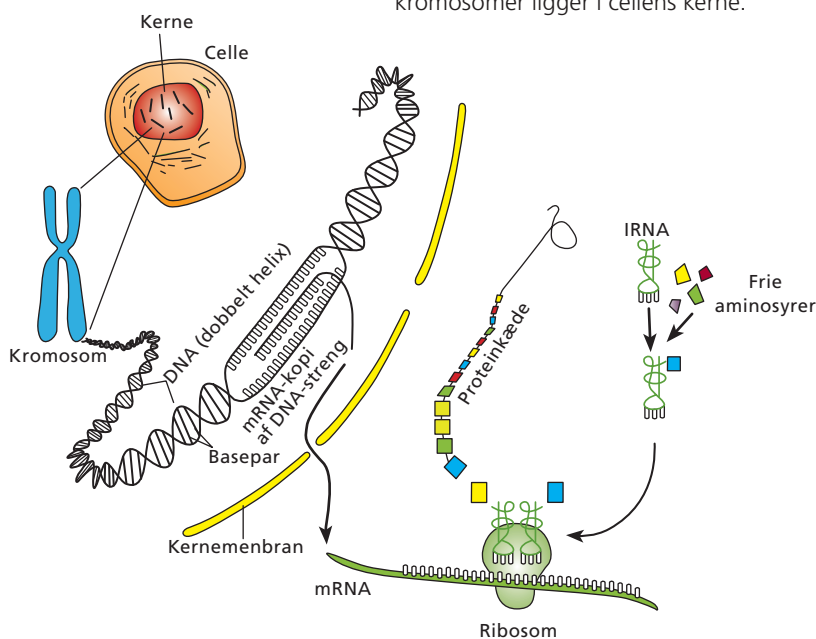
Den ydre membran har faktisk også en giftig virkning på os mennesker, hvis der altså er tale om patogene gramnegative bakterier. Når vi bliver syge af en salmonellabakterie, vil et bestemt lipid i dens ydermembran virke som et giftstof (endotoxin). Dette er grunden til, at man får diarré, når man er smittet med en salmonellabakterie.

UNDER CELLEVÆGGEN

Under cellevæggen befinder cytoplasmamembranen sig. Denne er opbygget af fosfolipider og proteiner. Fosfolipider er særlige fedtstoffer, der består af alkoholen glycerol, som er kovalent bundet til to fedtsyrer og en fosfatgruppe. De fede syrer danner en hydrofob (vandafvisende) hale, mens glycerol, fosfat og den ekstra alkohol danner et hydrofilt (vand-"elskende") hoved. På grund af denne opbygning kan membranen fungere som en mur, så der ikke sker ukontrolleret transport af stoffer ind og ud af cellen.

Cytoplasmamembranen indkapsler dermed bakteriecellens cytoplasma. Cytoplasma er den væske, hvori cellens apparater (ribosomer, DNA, plasmider) opbevares.

Da bakterier er prokaryote organismer, ligger bakteriens DNA frit i cellens cytoplasma. DNA-et er foldet op i ét cirkulært kromosom, der kaldes nukleoid. Dette ene kromosom indeholder gener (DNA), der koder for proteinerne, som er nødvendige for cellens overlevelse. I figur 3 vises det centrale dogme for strømmen af genetiske koder, dog demonstreret i den mere komplekse eukaryotiske celle, hvor flere kromosomer ligger i cellens kerne.



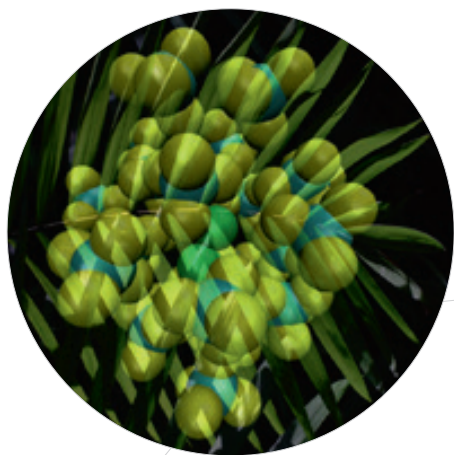
Figur 3. Det centrale dogme: DNA → RNA → Protein. Det centrale dogme beskriver strømmen af genetisk information mellem de biologiske stoffer i cellen: DNA koder for RNA, der koder for proteinsekvensen, der igen koder for proteinets endelige struktur.

Cellens DNA udgør den samlede arvemasse. Informationen i de enkelte gener oversættes til protein ved først at blive omkodet (transskriberet) til et RNA-molekyle. Den særlige type RNA, som DNA transskriberes til, kaldes "budbringer RNA (eng. *Messenger RNA* – mRNA). mRNA oversættes (translateres, efter det engelske ord translation) derefter til protein. Her transporteres enkelte aminosyrer til ribosomet ved hjælp af transport RNA (tRNA), hvor de sammensættes i en peptidkæde.

Proteinerne har meget forskellige egenskaber og styrer langt de fleste af de biologiske processer, der foregår i cellen. Sidst kan rækkefølgen af proteinets byggesten, aminosyrer, oversættes til en tre-dimensionel struktur. Denne struktur er unik for det enkelte protein og afhænger altså af, hvilken rækkefølge aminosyreresterne sidder i.

Det er vanskeligt at opbygge alle de nødvendige proteinstrukturer, når bakterien kun har ét enkelt kromosom (mennesket har til sammenligning 46 kromosomer). For at løse dette 'problem' har nogle bakterier plasmider, der er en slags mini-kromosomer i cellens cytoplasma. Plasmider består af et ringformet stykke DNA, som ligger sammenkrøllet som et garnnøgle. Denne struktur kaldes *supercoiled DNA*. De gener, plasmiderne indeholder, er som regel ikke livsvigtige for bakterien. De fungerer som en slags hjælpe-gener, f.eks. når bakterien skal tilpasse sig nye omgivelser. En vigtig egenskab, der ofte er kodet i plasmider, er de enzymer (proteiner), der giver nogle bakterier deres antibiotikaresistens.

Udover bakteriens kromosom og plasmid(er) findes også ribosomer i cellens cytoplasma. Ribosomer er små strukturer, der består af RNA og protein (se figur 3), som varetager dannelsen af proteiner i bakterien.



Bakterier kan have forskellige karakteristika, afhængig af hvor de lever, og hvad deres funktion er. Nogle bakterier har f.eks. en hale-lignende struktur, der kaldes en flagel. Denne kan bakterien snurre rundt, hvis den skal bevæge sig. Andre bakterier har pili på deres overflade. Pili er små hårlignende strukturer, der er opbygget af protein. En bestemt type pili (sex pilus) bruges til at danne den kontakt, der er nødvendig mellem to bakterier, når DNA skal overføres fra den ene celle til den anden.

BAKTERIER OG MENNESKER

Når vi bliver syge, skyder vi ofte skylden på bakterier. Nogle sygdomme forårsages da også af bakterier, f.eks. halsbetændelse, lungebetændelse og madforgiftning. Bakterier, der gør os syge, kaldes *patogene bakterier*. Disse bakteriers effekt skyldes produktionen af bestemte giftstoffer (toxiner) eller enzymer. Når disse toxiner eller enzymer udskilles fra bakterien, kan de ødelægge vores egne celler. Dette kan blandt andet ske ved, at toxinerne nedbryder vores cellers cytoplasmamembran, så de eukaryote celler går til grunde. Toxinerne kan også stoppe vores proteinsyntese og dermed cellens liv. Endelig kan den ydre membran hos nogle patogene gramnegative bakterier i sig selv virke som et giftstof (se boks 2).

Der findes imidlertid også 'gode' bakterier, som har livsvigtige funktioner i kroppen. De kaldes probiotiske bakterier, og uden disse ville vi ikke kunne overleve ret længe (se boks 3).

Boks 3: Probiotiske bakterier

Probiotika betyder 'for livet'. Probiotiske bakterier er fællesbetegnelsen for de nyttige, sundhedsfremmende eller ligefrem livsvigtige bakterier, der findes både i vores krop og i naturen. Typiske probiotiske bakterier lever i vores mund, mave og tarm samt på vores hud, og har generelt den funktion at beskytte os mod andre sygdomsfremkaldende bakterier.

Særlige probiotiske bakterier i tarmen producerer vitaminerne B₁₂ og K. Disse er essentielle (livsnødvendige) vitaminer, som mennesket ikke selv kan danne. Vitamin B₁₂ er vigtig for den normale funktion af vores hjerne og immunsystem samt i dannelsen af blod. K vitamin er vigtig i blodkoagulationsprocessen, der sørger for, at blodet størkner, når vi får et sår. K vitamin er også vigtig, når vi skal have dannet knoglemasse.

Inden for de seneste 10 år har man fundet ud af, at vores tarmflora (samling af bakterier i tarmen) har en enorm stor betydning for vores helbred. Tarmflora er et samlet udtryk for de mikroorganismer, der lever i vores mave-tarmkanal. Nyere forskning peger i retning af, at bl.a. udviklingen af bestemte typer af kræft samt tendensen til at blive overvægtig, påvirkes af tarmfloraen. Man har derfor de seneste år testet effekten af at give probiotiske bakterier som kosttilskud i forebyggelse af sygdomme. (Læs mere i kapitlet: "Fedme og diabetes").

RESISTENS OG ANTIBIOTIKA

Når vi omtaler bakteriers resistens, er det ofte underforstået, at vi mener resistens mod antibiotika. Det kan derfor være nyttigt at vide noget om antibiotika, inden man kan forstå, hvorfor og hvordan bakterier kan udvikle resistens, og hvordan det måske kan forhindres. Et antibiotikum er et molekyle, der kan hæmme eller dræbe en bakterie, og antibiotika produceres naturligt af bakterier og svampe, oprindeligt som angrebsvåben eller som beskyttelse mod angreb. Bakterier bruger altså antibiotika som kampstoffer til at bekriige hinanden. Dette kan være tilfældet, hvis to bakterier kæmper om et område, der er rigt på næringsstoffer. De to bakterier vil udsætte hinanden for antibiotika, indtil den ene går til grunde eller fordrives fra området.

Ordet antibiotika dækker ikke kun over de kemiske stoffer, som bakterierne selv danner, men også over kemisk laboratoriefremstillede stoffer. I laboratoriet har man taget udgangspunkt i den kemiske struktur af de naturlige antibiotika og derpå udviklet stoffer, der ligner de naturlige antibiotika. Sådanne stoffer kaldes syntetiske antibiotika. Disse vil oftest have den samme effekt som de naturlige antibiotika, og vil altså kunne dræbe eller hæmme f.eks. patogene bakterier, hvis vi er blevet syge. Når man bruger antibiotika i sygdomsbekæmpelse, udnytter man, at pro- og eukaryote celler er forskellige. Antibiotika rammer kun bakterien, fordi stoffet rammer molekyler, strukturer eller processer, der kun findes i prokaryote celler. På denne måde bekæmpes en bakterieinfektion i et menneske uden at skade vore egne eukaryote celler.

Der findes flere måder, hvorpå antibiotika kan ødelægge bakteriecellen. Herunder er beskrevet de tre mest almindelige virkningsmetoder:

1. Antibiotika kan hæmme dannelsen af bakteriecellevæggen. Mange antibiotika gør dette ved at hæmme enzymet transpeptidase, som danner bindinger mellem de enkelte lag i peptidoglykanlaget. Den mest kendte gruppe af antibiotika er penicilliner, der netop binder sig til og hæmmer transpeptidasen. Herved sprænges cellevæggen, når bakterien deler sig.
2. Antibiotika kan hæmme proteinsyntesen eller mere præcist ribosomerne. For at der kan laves nye proteiner ud fra mRNA skal ribosomerne samles på mRNA'et. Ribosomer består af flere dele, der skal samles, før der kan ske proteinsyntese. Nogle antibiotika hæmmer denne samling af ribosomet og dermed bakteriens fotosyntese.

3. Antibiotika kan ødelægge cytoplasmamembranen. Der findes typer af antibiotika, der kan indsætte sig i membranen som en pore. Stoffet vil altså danne en kanal gennem membranen. Dette vil føre til, at forskellige stoffer nu kan trænge ind og ud af cellen, hvilket vil medføre celledød (apoptose).



Boks 4: Opdagelsen af penicillin

Penicillin blev opdaget i 1928 af den skotske læge Alexander Fleming. Opdagelsen skete ved en ren tilfældighed, da Alexander Fleming en dag fandt en agarskål, som han ellers havde glemt alt om. På agarskålen havde han dyrket bakterien *Staphylococcus aureus*. Udover bakterien, voksede der også forskellige svampearter (bl.a. skimmelsvamp), som var kommet som forurening fra luften. Han opdagede, at rundt om en stor koloni af skimmelsvamp var der ingen *Staphylococcus aureus* kolonier at se. Bakterierne var tilsyneladende døde af noget fra skimmelsvampen. Dette fænomen syntes Alexander Fleming var underligt, så han satte sig for at finde ud af, hvad det var svampen producerede, som bakterierne ikke kunne tåle. Han identificerede stoffet og kaldte det penicillin, efter den type af skimmelsvamp der producerede det, *Penicillium notatum*. Senere fandt andre forskere ud af, at stoffet var effektivt til behandling af infektionssygdomme (bakterielle infektioner) hos mennesker. Især under 2. verdenskrig begyndte man at masseproducere penicillin for at redde menneskeliv. I dag bliver penicillin stadig flittigt brugt til nogle typer af infektionssygdomme. Desværre bliver flere og flere bakterier resistente over for penicillin, hvilket er et alvorligt og hurtigt stigende problem.

BETA (β)-LACTAMERNE

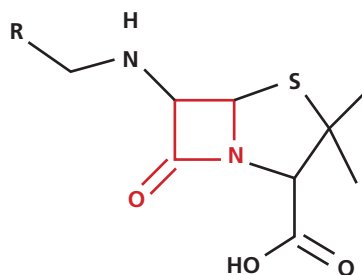
En vigtig klasse af antibiotika er β-lactamerne. Disse dækker over mange forskellige penicilliner, cephalosporiner og carbapenemer. Disse tre typer af β-lactam antibiotika udgør over halvdelen af al antibiotika, der produceres og anvendes i verden.

β-lactamerne virker ved at forhindre dannelsen af bakteriernes cellevæg. Mere præcist er det dannelsen af peptidoglycanlaget, der hæmmes. For at peptidoglycanlaget skal danne en stærk struktur, skal de enkelte lag af sukkerkæder hæftes sammen. To peptidoglycankæder bliver koblet til hinanden via deres aminosyre sidekæder. Hver kæde har små "grene" af aminosyrer siddende på sig (de røde, blå og grønne dele på figur 3). For at koble kæderne af aminosyrerester sammen, kræves enzymet transpeptidase. Enzymet hjælper to peptidoglycankæder med at forbindes. Transpeptidasen binder til en specifik aminosyrerest i den første peptidoglycankæde. En bestemt aminosyrerest i en anden peptidoglycankæde angriber bindingen mellem den første peptidoglycankæde og enzymet. Dette medfører, at enzymet slipper sin binding til hele kæden, og der er nu dannet en binding mellem de to peptidoglycankæder i peptidoglycanlaget.



Enzymet transpeptidase kaldes også for et *penicillin binding protein* (PBP), fordi penicillin og andre β-lactam antibiotika binder sig til enzymet. Når antibiotikummet bindes til enzymet, sker det på akkurat samme måde som når den første peptidoglycankæde binder sig til enzymet. Antibiotikummet optager altså den plads, hvor aminosyreresten skulle være bundet. Den binding, der nu er lavet mellem β-lactam antibiotikummet og transpeptidasen, siger man er irreversibel. Det betyder, at bindingen aldrig vil brydes, og at transpeptidase enzymet inaktiveres, og der opstår ikke krydsbinding mellem to peptidoglycankæder. Peptidoglycanlaget bliver skrøbeligt og vil med tiden sprænges pga. det høje tryk inde i bakteriecellen. Denne proces kaldes lysis. Når bakterien lyses, vil den dø. På denne måde fører behandling med f.eks. penicillin til bekæmpelse af bakterierne via lysis.

Alle β-lactam antibiotika indeholder en bestemt molekylær struktur, der kaldes en beta (β)-lactam ring (figur 4).



Figur 4. den kemiske struktur for β-lactam strukturen. β-lactam ringen er markeret med rødt.

Denne ringstruktur er meget vigtig for den anti-bakterielle aktivitet, da det er en del af denne struktur, der binder til transpeptidasen, og dermed inaktiverer denne.

Man kan bekæmpe rigtig mange - både grampositive og gramnegative - bakterier med β -lactam antibiotika, fordi begge grupper har et peptidoglycanlag i deres cellevæg. Men bakterier kan som nævnt udvikle resistens mod disse antibiotika.

Antibiotikaresistens

Ved antibiotikaresistens tager bakterierne ikke skade af et bestemt antibiotikum, og de færreste

er klar over, at udviklingen af antibiotikaresistens har været et problem lige siden det første antibiotikum kom på gaden i 1943. Produktionen af nye antibiotika og udviklingen af resistens har nemlig altid gået hånd i hånd (tabel 1). Vi har vænnet os til, at så snart vi får en infektion, tager vi noget penicillin eller et andet antibiotikum, og så er vi friske kort tid efter, men det er tvivlsomt, om den rutine kan fortsætte meget længere.

Antibiotikum	Introduceret (år)	Resistens opstået (år)
Penicillin	1943	1945
Chloramphenicol	1949	1950
Carbapenemer	1985	1987

Tabel 1. Kilde: Stephen, C. S. and Koella J.C. Evolution in health and disease, second edition, Oxford Biology

HVORFOR BLIVER BAKTERIER ANTIBIOTIKARESISTENTE?

Gennem de seneste mange år er forbruget af antibiotika eksploderet. Især brugen af bredspektrede antibiotika, altså anti-bakterielle stoffer, der kan hæmme mange forskellige bakterier, er "boomet". Den omfattende anvendelse af bredspektrede antibiotika har forårsaget et stort selektionstryk på bakterierne og fremmet de resistente bakteriers overlevelse på bekostning af de ikke-resistente bakterier, da sidstnævnte naturligvis dræbes af antibiotikummet. Vores adfærd har med andre ord favoriseret overlevelsen af de resistente bakterier.

På det molekylære niveau findes tre overordnede årsager til, at bakterier bliver antibiotikaresistente:

1. **Naturlig resistens** betyder, at bakterien naturligt har nogle værktøjer til at stoppe antibiotika. Dette kunne eksempelvis være et protein, som bakterien producerer, og som har den funktion, at det ødelægger antibiotikummet. Et klassisk eksempel er den penicillinresistente bakterie *Klebsiella*. *Klebsiella* danner et enzym af typen β -lactamase, der klipper antibiotikummet over, så det ikke kan binde til transpeptidaserne.

En helt anden type naturlig resistens finder man hos bakterier uden den traditionelle cellevæg. Mycoplasmaer er en gruppe af bakterier uden cellevæg, som dermed er resistente over for alle antibiotika rettet mod komponenter i bakteriecelles væg.

Mutationer i bakteriens DNA kan føre til resistens. Mutationer, altså ændringer i DNA, der koder for enzymer af typen trans-peptidase og β -lactamase er ofte set i forbindelse med resistens. Nyere forskning tyder på, at der findes gener, der koder for trans-peptidaser, som er muteret i en sådan grad, at enzymerne ikke længere vil binde β -lactamerne. Dette medfører, at dannelsen af bakteriens cellevæg ikke hæmmes, og bakterierne overlever altså et angreb fra antibiotika.

Mutationer i generne for β -lactamaser er nødvendige for, at enzymet vil ødelægge antibiotikummet. Det lader nemlig til, at næsten alle bakterier har gener, der koder for β -lactamase enzymer, men ikke alle bakterier er antibiotikaresistente. Det tyder derfor på, at der skal ske en mutation i genet for β -lactamasen, før enzymet vil klippe antibiotikummet. Man mener, at enzymets oprindelige funktion (altså i en ikke-muteret form) var at beskytte bakterien mod de antibiotika, den selv producerede.

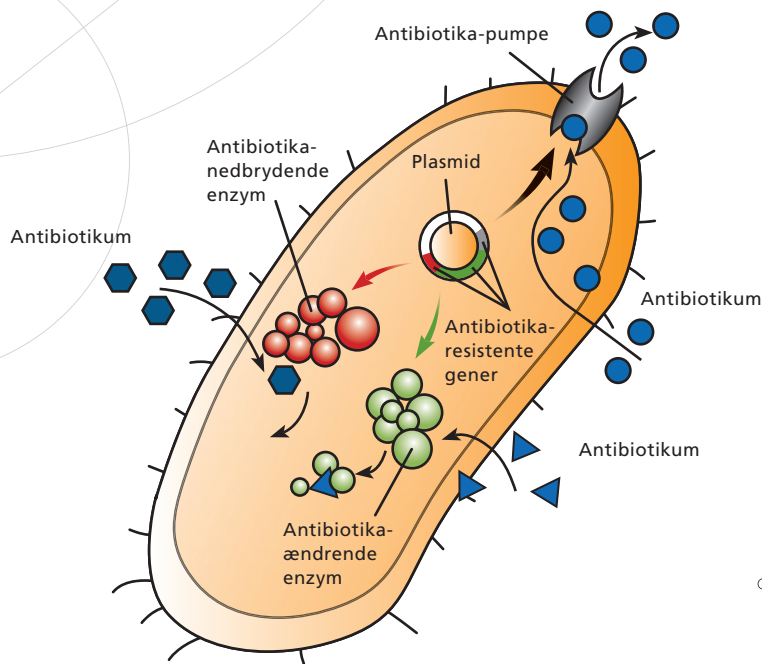
En ændring i disse gener vil gives videre til bakteriens "afkom", da generne enten er placeret i bakteriens kromosom eller på et plasmid. Bakteriens afkom vil igen give ændringen videre til deres afkom, og sådan vil det fortsætte. Der spredes altså resistens til alle efterkommere. Denne type spredning af gener, gennem en "familie", kaldes vertikal genoverførsel.

2. Overførsel af resistensgener fra en bakterie til en anden. Denne type resistens-udvikling er meget "smitsom". Det skal forstås sådan, at bakterier kan overføre deres resistensgener, ikke alene til bakterier af sin egen slags, men også til andre arter af bakterier. Denne type overførsel af gener, fra en resistent bakterie til en anden endnu ikke resistent bakterie, kaldes horisontal genoverførsel.

HORISONTAL GENOVERFØRSEL – HVORDAN KOMMER DNA FRA DEN RESISTENTE CELLE TIL DEN IKKE-RESISTENTE CELLE?

DNA kan kun overføres, når det er enkeltstrenget, hvad enten der er tale om kromosomalt DNA eller plasmid DNA. DNA ligger som en dobbeltstrenget struktur inde i cellen. Denne struktur kaldes en dobbelt helix, og processen bliver lidt nemmere at forstå, hvis man forestiller sig DNA-helixen som en lynlås. Når DNA skal fra den ene celle til den anden lynes lynlåsen op. Den ene del af lynlåsen bliver i cellen, hvor den startede med at være, og den anden del overføres til en nabocelle. Nu befinder der sig en halv lynlås i hver celle - altså én enkelt streng af DNA. Hver af disse enkeltstrengene er skabeloner





Figur 5. Bakterier kan ødelægge antibiotikas funktion på tre måder, via 1) antibiotikapumpe 2) inaktivering 3) ændring af angrebssted

for dannelsen af en ny streng. Enzymer sørger for at gendanne den manglende (komplementære) DNA streng i hver celle. Resultatet bliver derfor, at der findes to lynede lynlåse, en i hver celle. Disse to DNA dobbelthelixer vil være helt ens. På denne måde har den resistente celle fået overført DNA, hvor der er et resistensgen, til den anden celle. Den anden celle er nu blevet resistent over for det samme antibiotikum, som den oprindelige resistente celle.

EN BAKTERIE ER RESISTENT – HVORDAN SÆTTES ANTIBIOTIKUMMET UD AF SPIL?

Overordnet har bakterier tre måder, hvormed de kan ødelægge antibiotikumets funktion (figur 5)

1. Nedsætte mængden af antibiotikum, der kan komme ind i bakterien. Dette kan den resistente bakterie gøre ved at ændre sin overflade. Hvis bakterien ændrer sin overflade, så den bliver sværere at komme igennem for antibiotikumet, vil der ikke samles lige så meget af antibiotikumet i bakterien. Bakteriecellen vil derfor ikke

dø af det. Nogle resistente bakterier har sågar udviklet en pumpe, der kan pumpe antibiotika ud af cellen igen.

2. Inaktivere antibiotikumet. Nogle resistente bakterier laver enzymer, der kan klippe antibiotikumet i stykker, så det ikke virker mere. Som vi hørte tidligere, var dette netop tilfældet med bakterien *Klebsiella*, der producerer et enzym af typen β -lactamase. NDM1, der omtales i næste afsnit, er netop sådan et enzym.

3. Ændre antibiotikumets angrebssted. Den resistente bakterie har fået ændret det specifikke protein eller den aminosyrerest, som antibiotikumet normalt angriber. Dette gør, at antibiotikumet ikke længere kan genkende det sted, hvor det plejer at angribe og bakterien vil overleve. Dette var netop tilfældet med de muterede transpeptidaser, der ikke kunne binde antibiotikumet.

NDM1 – ET ENZYM DER GØR BAKTERIER MULTIRESISTENTE

Man taler om multiresistens, når bakterier er modstandsdygtige over for flere typer antibiotika. Multiresistente bakterier udgør en betydelig trussel mod vores sundhed.

Der blev i 2009 identificeret et enzym, der gør bakterier multiresistente. Dette enzym kaldes NDM1, der står for **New Delhi Metallo-beta-lactamase 1**. Som navnet antyder, er der altså tale om en β -lactamase variant, der kan inaktivere β -lactam antibiotika.

Boks 5: Enzymnavne og endelsen –ase

Enzymer er navngivet og klassificeret efter de reaktioner, de deltager i (katalyserer). Et eksempel på dette er enzymet urease, der sørger for hydrolysen af urea. Der findes overordnet 6 klasser af enzymer: oxidoreductaser, transferaser, hydrolaser, lyaser, isomeraser og ligaser. Til hver af disse klasser hører flere underklasser, f.eks. er fosfotransferaser en underklasse til transferaserne.

Som det ses af de nævnte enzymnavne har de alle endelsen –ase i deres navn. Dette er en generel regel inden for navngivning af enzymer. Der er dog selvfølgelig undtagelser, der ikke følger denne regel, som f.eks. pepsin.



NDM1 er opkaldt efter den by, hvor enzymet første gang blev opdaget. NDM1 dukkede for første gang op hos en svensk patient, der havde været indlagt på et hospital i Indiens hovedstad New Delhi. Den svenske patient havde under sit ophold fået det dårligt og var blevet indlagt. På hospitalet blev det konstateret, at han havde en infektion pga. bakterien *Klebsiella pneumoniae* (en bakterie, der kan give lungebetændelse). Han blev behandlet med traditionelle antibiotika, der dog viste sig uden effekt. Da han kom hjem til Sverige, blev hans tilstand yderligere forværret. Efter indlæggelse på et hospital i Sverige fandt man *Klebsiella pneumoniae* bakterien, der modsat tidligere viste sig at være resistent over for en lang række kendte antibiotika. Man undersøgte bakterien og opdagede, at den

havde genet for NDM1, og at dette enzym var en ny muteret form for β -lactamase. Den uheldige svenske mand havde altså taget en multiresistent bakterie med sig fra Indien til Sverige.

SPREDNING

Siden dette første tilfælde i december 2009 er der i England, USA, Canada, Australien og Holland fundet bakterier, der har NDM1 enzymet. Fælles for alle disse tilfælde er, at patienten for nylig har været gennem sundhedssystemet i lande som Indien eller Pakistan.

Som man måske kan forestille sig, kan NDM1 meget hurtigt sprede sig til hele verden. Bakterien lever af en eller anden grund rigtig godt på indiske hospitaler. Man mener, det kan skyldes en dårlig hospitalshygiejne. Lad os se på et eksempel: En læge har lige tilset en patient, der har en infektion. Patienten har NDM1 positive bakterier (bakterier, der laver NDM1 enzymet), men lægen ved det ikke. Lægen går videre til sin næste patient, der har et brandsår på benet. Lægen renser såret og sætter ny forbindelse på. Manden med brandsåret kan nu være blevet smittet med bakterien, fordi lægen ikke vaskede hænder, efter han havde set på den første patient. I august 2010 døde den første person af en NDM1 positiv bakterie. En belgisk mand på en tur til Pakistan blev involveret i en trafikulykke. Han kom voldsomt til skade med sit ben og måtte derfor behandles på et lokalt hospital. Da han kom tilbage til Belgien, blev han indlagt igen. Han var meget syg af en infektion. På hospitalet prøvede man alle slags antibiotika, men der var intet, der hjalp. Manden døde, fordi han var blevet smittet med en multiresistent, NDM1-positiv bakterie.

VIRKNINGSMEKANISME

NDM1 er som nævnt et enzym, der angriber carbapenem antibiotika, og for at kunne klippe og dermed inaktivere carbapenem antibiotika, må NDM1 have en muteret bindingslomme, der passer perfekt til β -lactam strukturen i carbapenem. Når antibiotikummet klippes over, ødelægges funktionen af antibiotikummet, så det herefter ikke kan binde til f.eks. transpeptidasen og blokere dannelsen af peptidoglycanlaget i cellevæggen. Genet for NDM1 sidder i plasmider, de cirkulære DNA-strukturer, der ligger sammenkrøllet i bakteriecellens cytoplasma.

FRYGTEN

Bakterier, der laver carbapenemaser, kaldes for *superbugs*. De har fået dette navn, fordi de infektioner, som disse *superbugs* forårsager, er svære at behandle. Det skyldes, at carbapenem antibiotika netop er det medicinske våben, der anvendes til meget alvorlige infektioner, hvor der ofte er resistente bakterier involveret. Der er yderligere frygt for at genet for NDM1 overføres til bakterier, der allerede er resistente over for mange andre typer antibiotika. Det vil i sidste ende betyde, at der vil forekomme bakterier hos os mennesker, der er resistente over for alle typer antibiotika, og dermed vil traditionel behandling mod infektioner være virklingsløs. Tidligere banale sygdomme vil fremover være alvorlige og hyppigt medføre dødsfald.

HVAD KAN VI GØRE?

Vi er tvunget til at udvide det våbenarsenal, vi har nu imod multiresistente bakterier, inden vi står magtesløse over for multiresistens. Et af de mest lovende af de nye våben er udviklingen og brugen af små, membranaktive peptider (små proteiner), de såkaldte antimikrobielle peptider (AMP'er). Disse AMP'er findes naturligt i bl.a. mennesker, insekter og planter. Hos mennesker fungerer AMP'er som et forsvar mod patogene bakterier. Eksempelvis findes der mange antimikrobielle peptider i vores mavesæk.

Fordelen ved antimikrobielle peptider er, at bakterier ikke kan blive resistente ved simple mutationer eller via genoverførsel af resistensgener. Mange AMP'er har domæner på deres overflade, som er domineret af positive ladninger. De positive domæner binder sig til den negativt ladede overflade af bakteriernes cellemembran og ødelægger denne. Netop den meget negativt ladede bakteriecellemembran gør angrebet selektivt mod prokaryote celler. Dette skyldes, at bakteriers cellemembraner generelt er mere negativt ladet end cellemembranerne hos dyr og mennesker, og eukaryote celler vil overleve angrebet fra de antimikrobielle peptider. Peptidernes virkningsmekanisme er interessant og endnu ikke helt klarlagt, men bakterierne kan kun opnå resistens ved at ændre sammensætningen af deres cellemembran betydeligt. Dette kræver et stort antal samtidige og koordinerede mutationer. Derfor er bakteriernes muligheder for at udvikle resistens over for AMP'er dårligere end over for traditionelle antibiotika, og udvikling af disse AMP'er kan være et stort skridt mod resistensudvikling.

På trods af den potentielle alvor foregår der i dag kun begrænset udvikling af nye antibiotika. Antibiotika med nye virkemåder er kostbare og langsomme at udvikle og teste, og resistensudvikling er i sammenligning meget hurtigt. Derfor har de fleste private farmaceutiske firmaer valgt ikke at satse inden for området. Der er fra myndighedernes side til gengæld taget markante initiativer mod at reducere spredning af resistens. Herunder kan nævnes et forbud mod brug af antibiotika som vækstfremmer i landbruget, samt øget fokus på hygiejne på eksempelvis de danske hospitaler. Manglende hygiejne er dog en enorm udfordring i mange udviklingslande, hvor adgang til og brug af håndvask ikke nødvendigvis er en del af dagligdagen. Dårlig hygiejne i sundhedssektoren og en ukontrolleret brug af antibiotika har ført til, at lande som Indien og Pakistan er blevet "hot spots" for udviklingen af resistens. Når dette kombineres med menneskers øgede internationale rejseaktivitet opstår en farlig cocktail, hvor multiresistens lynhurtigt kan spredes på tværs af landegrænser. Der er således mange aspekter i kampen mod de multiresistente bakterier. Der skal tages fat hurtigst muligt, og ikke mindst for de næste generationer af bioteknologiske forskere venter en stor opgave i at finde en løsning.



FOTO: CARSTEN BRÖDER HANSEN

Stamceller

– biologi, potentialer og risici

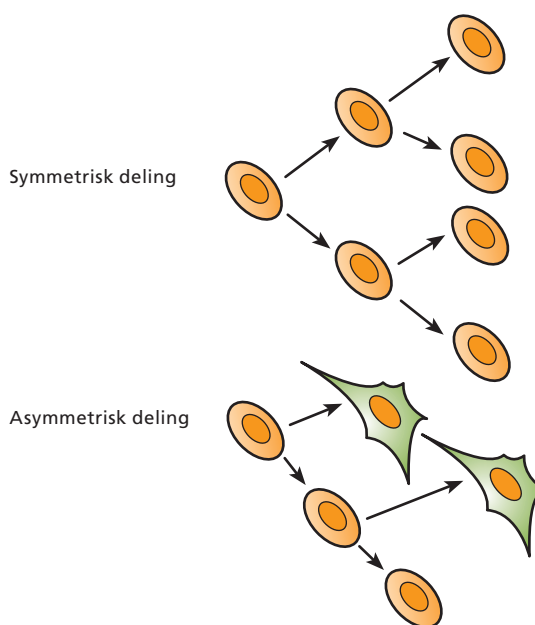
Af Professor Poul Hyttel, Københavns Universitet



Stamceller kan blive ved med at dele sig i al uendelighed og stamceller kan specialisere sig til én eller flere af kroppens cellyper. Stamceller giver associationer om behandling af sygdomme ved indsættelse af nye reserveceller. Et eksempel er behandling af rygmarvsskader med nervestamceller, og det er korrekt, at stamceller har store terapeutiske perspektiver, hvilket er en af grundene til, at forskningsområdet er i voldsom vækst. Arbejdet med stamceller har dog også vist, at der kan være rigtigt langt fra forskning til anvendelig behandling.

GENERELT OM STAMCELLER

I stamceller kører cellecyklus uafbrudt med den ene mitotiske deling efter den anden, mens "normale" celler ophører med at dele sig efter et vist antal delinger. Denne egenskab betegnes som evnen til selvfornyelse. Dette karaktertræk baserer sig bl.a. på, at stamceller danner enzymet telomerase, som genopbygger kromosomenderne (telomererne), som ellers ville blive afkortet ved hver celledeling. Når stamceller deler sig, sker dette enten symmetrisk eller asymmetrisk (figur 1). Ved en symmetrisk deling deler en stamcelle sig i to nye døtreceller, som hver især er tro kopier af den første. De er dermed begge stamceller. Ved en asymmetrisk deling deler stamcellen sig i én celle, som er en stamcelle, og én celle som differentierer sig til en færdig kropscelle. Symmetriske stamcelledelinger ses bl.a. i embryonale stamceller og resulterer i, at der bliver flere og flere stamceller i den dyrkningskål, hvori cellerne lever. Asymmetriske stamcelledelinger sker typisk i vores krop, hvor stamceller har til opgave at vedligeholde væv, hvor der sker udskiftning af celler. Et eksempel herpå er huden, hvor der i det nederste celleglag af hudens epithel (epidermis) ligger stamceller, som hele tiden deler sig asymmetrisk til nye stamceller (for at opretholde stamcellebefolkningen i huden) og celler, som straks differentierer sig til hudceller, der gradvist undergår forhorning.



Figur 1. Symmetrisk og asymmetrisk deling af stamceller

STAMCELLERS EVNE TIL AT SPECIALISERE SIG

Stamceller er i sig selv udifferentierede (uspecialiserede). Det kan man se på deres indhold af cellebestanddele: De har et stort kernelegeme (nucleolus), som producerer rigeligt med ribosomer, hvilket gør stamcellerne i stand til at have en aktiv

proteinsyntese, som er meget vigtig, når de hele tiden skal dele sig og opbygge nyt cytoplasma. Til gengæld har de kun få organeller i cytoplasma ud over mitochondrier, som giver energi til de fortsatte celledelinger. Stamceller har til gengæld evnen til at differentiere sig til én eller flere af de i alt ca. 230 forskellige typer af celler, som findes i pattedyrkroppen (nerveceller, leverceller o.s.v.). Den mest logiske måde at systematisere stamceller på er ved at karakterisere dem ud fra deres evne til at differentiere sig til kropsceller:

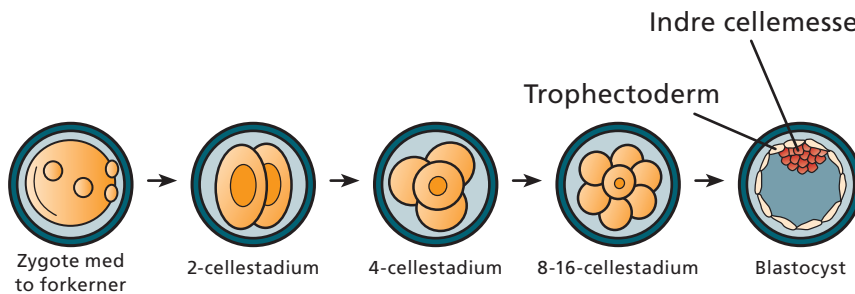
- Stamceller, som kan give ophav til alle kroppens celletyper, betegnes som *pluripotente*
- Stamceller, som kan give ophav til et vist udsnit deraf, betegnes som *multipotente*
- Stamceller, som kun kan give ophav til en enkelt af kroppens celletyper, betegnes som *unipotente*

Stamceller og fosterudvikling hænger uløseligt sammen. Fra befrugtningen og frem gennem anlæggelsen af de forskellige væv og organer, betjener forsteranlægget (embryo) sig af stamcellepincipperne, hvad angår celledelinger og differentiering, til at opbygge de mange komplicerede organer, vi består af, og som hver især udgøres af mange forskellige celletyper. Studier af embryoner er derfor også et vigtigt led i stamcelleforskningen, idet embryonerne er kilde til al information om, hvorledes stamceller

dele sig og siden differentierer sig til forskellige celletyper. Det er ud fra embryoner, vi kan aflæse, hvorledes stamceller kan dyrkes og kontrolleres i dyrkningskålen, så vi kan anvende dem kunstigt til forsknings- og behandlingsformål. Præsentationen af stamcellerne tager derfor udgangspunkt i det helt tidlige knapt én uge gamle embryo og de stamceller, som kommer derfra.

EMBRYONAL UDVIKLING

De pluripotente stamceller er tæt forbundne med den allertidligste embryonaludvikling. Det étcellede befrugtede æg, zygoten, har ligesom hver enkelt celle i de efterfølgende 2- og 4-cellede embryoner evnen til at udvikle sig til et fuldt udviklet foster med fosterhinder og moderkage. Zygoten og cellerne i disse 2- og 4-cellede embryoner betegnes på grund af denne egenskab som totipotente. Når embryo udvikler sig videre og når frem til 8- til 16-cellestadiet, begynder cellerne at opdele sig i to populationer: En indre cellemasse, som anlægger selve embryo, og et ydre cellelag (trophectodermen), som bliver del af den yderste fosterhinde og er involveret i anlæggelsen af moderkagen (figur 2). Trophectodermen udvikler væsketransporterende egenskaber, hvilket fører til, at der inden for dette cellelag dannes en væskefyldt hulhed, hvori den indre cellemasse er placeret i den ene pol. Hermed har embryo udviklet sig til det stadium, som beteg-



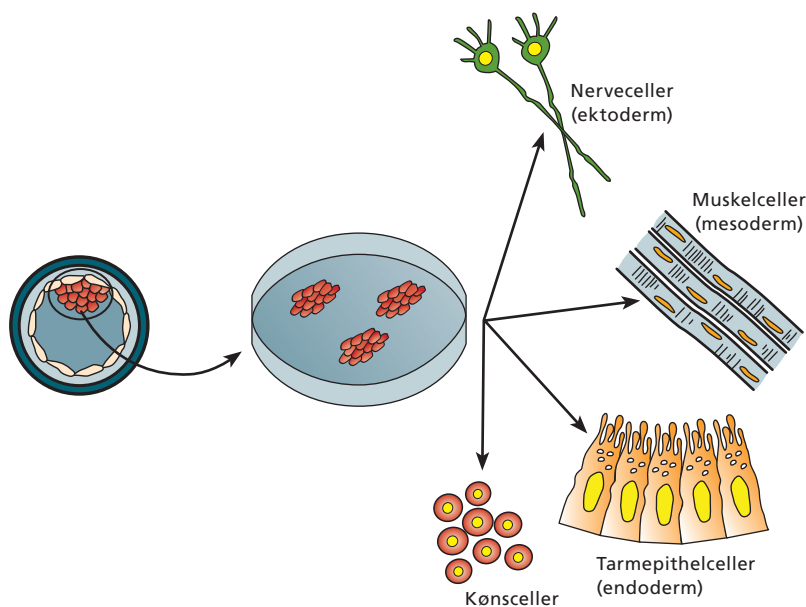
Figur 2. Udviklingen af det befrugtede æg gennem den første uge.

nes en blastocyst. Cellerne i den indre cellemasse er pluripotente og har evnen til at differentiere sig til alle celletyper i kroppen, mens trophoctodermen er et differentieret epithel. Nogle dage senere i embryonaludviklingen indtræder gastrulationen, som er den proces, hvorved de tre kimblade, ektoderm, mesoderm og endoderm, samt de celler, som giver ophav til kønscellerne, anlægges. Cellerne i de tre kimblade har et mere begrænset differentieringspotentiale; de betegnes som multipotente.

EMBRYONALE STAMCELLER (ES CELLER) OG GENETISKE MODIFIKATIONER

I 1981 lykkedes det parallelt for to forskergrupper at isolere og dyrke de pluripotente celler fra den indre cellemasse af museblastocyster; de såkaldte embryonale stamceller (ES celler). Det viste sig, at hvis cellerne dyrkedes under optimale betingelser, så havde de evne til fortsat at dele sig, alt imens de

bevarede deres pluripotens – evnen til at differentiere sig til alle kroppens celletyper, de tre kimblade, ektoderm, mesoderm, endoderm og kønscellerne (figur 3). Som følge af den sidste egenskab viste det sig endvidere, at hvis ES celler blev indsat i en blastocyst, integrerede de sig i den indre cellemasse og bidrog til udviklingen af den mus, som fødtes derefter. Et sådant individ betegnes som en kimær, idet den består af en blanding af to cellepopulationer: Celler fra blastocystens oprindelige indre cellemasse og celler udviklet fra de indsatte ES celler. Det er vigtigt at forstå, at en kimær ikke er en krydsning (hybrid), idet en krydsning er et individ, hvor hver celle har den samme arvemasse, som blot er den kombinerede arvemasse af de to racer, som krydses (f.eks. en labrador og en schæfer). I en kimær har en del af cellerne den oprindelige blastocysts arvemasse, mens resten har stamcellernes arvemasse. Det er som et dyr, der er bygget af sorte og hvide legoklodser.



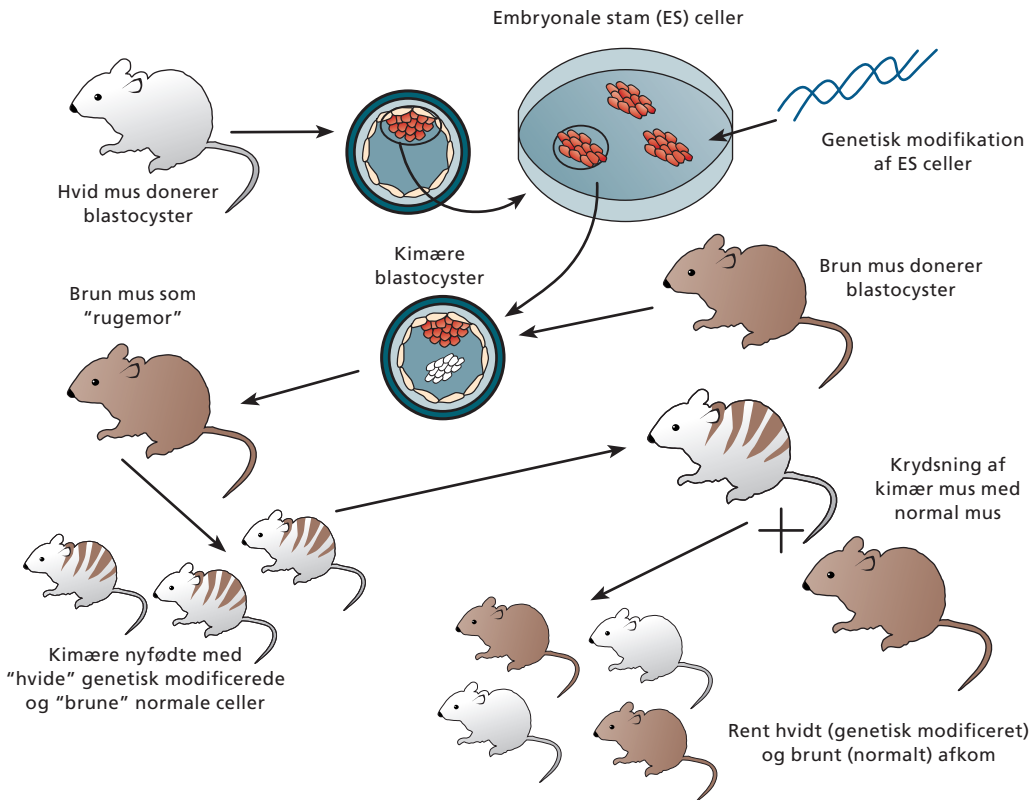
Figur 3. Isolering af den indre cellemasse fra blastocyst og dyrkning af cellerne som pluripotente stamceller, der kan differentiere sig til alle kroppens celletyper.

Teknikken til at fremstille kimære individer på baggrund af ES celler åbnede mulighed for på avanceret vis at tilvirke genetisk modificerede (gensplej-sede) mus: ES celler er, bl.a. på grund af deres evne til fortsatte delinger in vitro, særdeles velegnede til at foretage komplicerede genetiske modifikationer på. Sådanne genetiske modifikationer kan være indsættelse af nye gener i musens arvemasse eller såkaldt knock-out (inaktivering) af eksisterende gener i arvemassen. Indsættes de genetisk modificerede ES celler i blastocyster, opnås genetisk modificerede kimærer, og hvis de modificerede ES

celler giver ophav til kønsceller i kimærerne, kan der opnås rene genetisk modificerede individer ved at avle videre på kimærerne (figur 4).

DOLLY OG ANDRE STORE HUSDYR

Muligheden for at tilvirke dyr med avancerede genetiske modifikationer ved hjælp af ES celler gjorde disse celler attraktive til forsøg på de større husdyr. Det blev målet at fremstille genetisk modificerede køer, får og grise. I løbet af firserne blev der foretaget en række forsøg på at etablere ES celler hos kvæg, svin og får, men alle forsøgene mislyk-



Figur 4. Brugen af embryonale stamceller hos mus til at tilvirke kimære embryoner og genetisk modificeret afkom.

kedes, idet cellerne ikke kunne holdes pluripotente over længere tids dyrkning; de differentierede sig spontant til forskellige celletyper. Det lykkedes derfor heller ikke at anvende disse celler til genetiske modifikationer og til fremstilling af genetisk modificerede kimærer, som det lod sig gøre på mus. Interessen for ES celler hos de større husdyr daledede derfor, og mulighederne for at lave genetiske modifikationer på disse dyrearter begrænsede sig hermed til meget grove, upræcise teknikker såsom injektion af gener i zygotens forkerner. Interessen for ES celler fra større husdyr blev endnu mindre, da det i 1996 (rapporteret i Nature i 1997) lykkedes Wilmut, Campbell og medarbejdere i Skotland at kloner får ud fra celler, som var dyrket enten fra den indre cellemasse i blastocyster, eller som var dyrket fra yveret af et voksent får. Sidstnævnte gav ophav til Dolly. Cellerne blev indsat i ægceller, som var tømte for deres arvemasse, men som, når de fik en cellekerne indsat, opførte sig som var de blevet befrugtede og derfor satte gang i fosterudviklingen ud fra den arvemasse, som var kunstigt tilført. Fødslen af Dolly rystede de udviklingsbiologiske dogmer: Det havde været en fast overbevisning, at celler, som én gang var differentierede, ikke kunne af-differentieres og starte forfra igen. Forsøget med Dolly viste imidlertid, at en differentieret ydercelle faktisk kunne af-differentieres af ægcellen og starte forfra igen. At det dermed lod sig gøre at fremstille et individ ud fra en dyrket celle på trods af, at denne ikke var en ES celle, gjorde det muligt at foretage genetiske modifikationer på f.eks. dyrkede bindevævsceller (fibroblaster) og anvende dem til at fremstille genetisk modificerede dyr ved kloning. Dette er den dag i dag den gængse metode til at fremstille genetisk modificerede grise, kvæg og får med. Det har dog vist sig, at der er mange forhindringer i kloningsteknikken, idet omprogrammeringen af den differentierede kropscelles arvemasse til en totipotent tilstand ofte slår fejl med tab af embryoner, fostre eller nyfødte til følge.

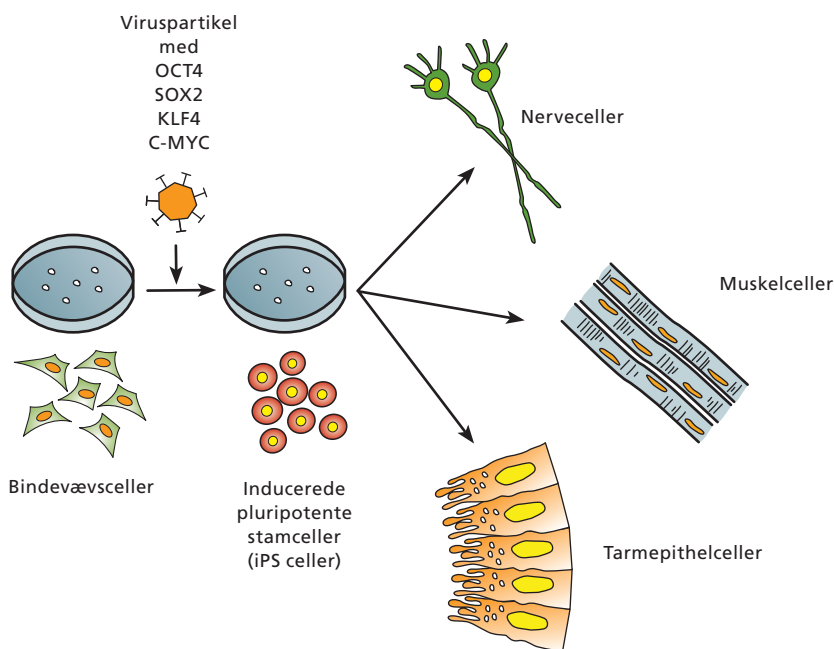
ES CELLER OG CELLEBASERET TERAPI

I 1991 lykkedes det Thompson og medarbejdere at isolere ES celler fra blastocyster hos mennesket. Disse celler havde samme differentieringspotentialer som ES celler fra mus; dog kunne det af etiske grunde ikke undersøges, om de kunne bidrage til dannelsen af kimært afkom. På baggrund af de forsøg, som efterfølgende fulgte med differentiering af humane ES celler til en række forskellige celletyper, opstod et voksende håb om at kunne anvende ES celler som baggrund for cellebaseret terapi. Tanken var, at differentiere ES cellerne til netop de typer af reserveceller, som individuelle patienter havde brug for såsom insulinproducerende beta-celler til sukkersyge, dopaminerge nerveceller til Parkinsons sygdom o.s.v. Sådanne behandlinger ville kræve oprettelse af ES cellebanker, idet ES cellerne for at kunne benyttes til terapi skal have samme vævstypeforenelighed med patienten, som er gældende ved organtransplantationer. Samtidig med at de mange potentialer ved ES cellebaseret terapi gav store - og måske også for store - håb, stod det også i stigende grad klart, at en sådan behandling på den anden side indebar væsentlige risici: Hvis der blandt de transplanterede celler fandtes stadig udifferentierede ES celler, kan disse udvikle sig til uønskede celletyper eller endog kræft. Behandling af menneskelige sygdomme med reserveceller fremstillet af ES celler er endnu kun på forsøgsstadiet, og der er på nuværende tidspunkt kun givet to tilladelser til at foretage sådanne eksperimentelle behandlinger rettet mod rygmarvs-læsioner og en arvelig form for blindhed.

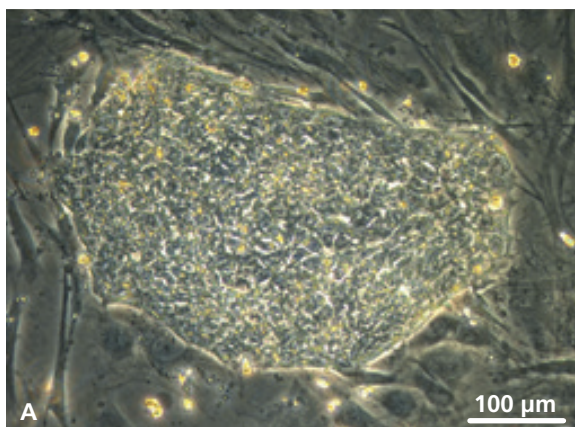
INDUCEREDE PLURIPOTENTE STAMCELLER (IPS CELLER)

En begrænsning ved terapi baseret på ES celler er nødvendigheden af vævstypeforenelighed mellem ES cellerne og patienten. For at eliminere denne begrænsning, blev der iværksat forsøg med såkaldt terapeutisk kloning. Herved forstås det forhold, at der ud fra f.eks. en fibroblast fra en given patient tilvirkes et klonet embryo, hvorfra der etableres ES celler, når det har udviklet sig til blastocyststadiet. For at lave de klonede embryoner skal bruges humane ægceller, hvilket, i kombination med, at de klonede embryoner potentielt set vil kunne udvikle sig til klonede menneskelige individer, har budt på mange etiske overvejelser af denne teknologi. Forsøg med terapeutisk kloning er derfor forbudt i mange lande inklusiv Danmark. I 2006 lykkedes

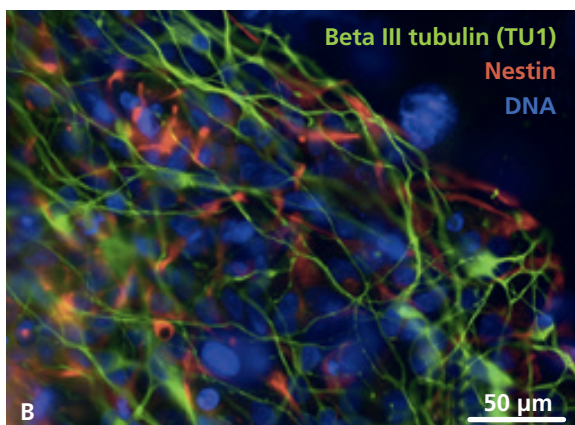
det imidlertid Yamanaka og medarbejdere i Japan at udvikle en helt ny og revolutionerende metode at fremstille pluripotente stamceller på. Det var efterhånden kendt, at ES celler er karakteriseret ved udtryk af et antal helt særlige stamcellegener, som opretholder cellernes delingsevne og pluripotens. Yamanaka opstillede en række forsøg, hvor ekstra kopier af disse gener i forskellige kombinationer blev indsat og udtrykt i fibroblaster, og han kom til det helt fascinerende resultat, at ved at indsætte og udtrykke blot fire væsentlige stamcellegener, var det muligt at omprogrammere fibroblaster til pluripotente stamceller, de såkaldte inducerede pluripotente stamceller (iPS celler, figur 5).



Figur 5. Tilvirkning af inducerede pluripotente stamceller ved omprogrammering af bindevævs-celler med stamcellegener pakket i viruspartikler.



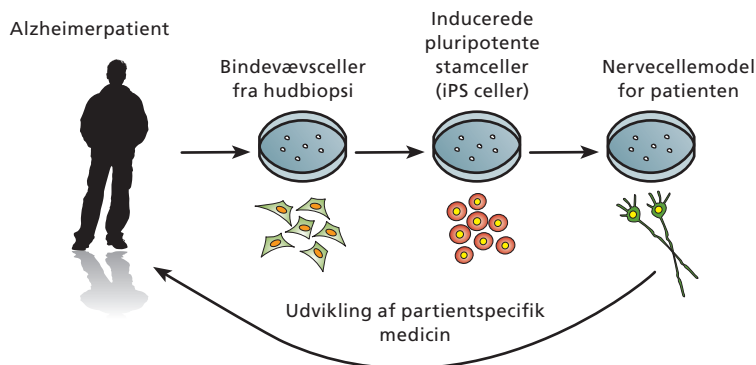
Figur 6. Inducerede pluripotente stamceller (iPS celler) fra gris. (A) Koloni af iPS celler voksende på et lag af musebindevævsceller. Cellerne er omprogrammeret ved viral indsættelse af grisegenerne *OCT4*, *C-MYC*, *SOX2* og *KLF4*. (B) Differentiering af iPS celler fra gris til nervestamceller (røde – farvet for proteinet nestin) og nerveceller (grønne – farvet for proteinet beta-III-tubulin). Cellekerner er blåfarvede for DNA.



MOD ET RESERVEDELSMENNESKE?

iPS celler har store perspektiver inden for stamcelleterapi: Med denne teknik i hånden vil det teoretisk være muligt at udtage fibroblaster fra en given patient, omprogrammere dem til iPS celler for derefter at differentiere disse til ønskede reservecellepopulationer til patienten. Sådanne reserveceller vil være fuldstændig immunkompatible med patienten og kan uden immunologiske problemer transplanteres. Der findes nu iPS celler ikke blot fra mus, men også fra mennesker, ligesom iPS celler fra grise, får og hunde også er rapporteret for nylig (figur 6)

Samtidig med nye terapeutiske muligheder med iPS celler kommer også nye risici, i kraft af den måde, cellerne er fremstillet på. For at indsætte og udtrykke de fire stamcellegener benyttedes som udgangspunkt hæmmede retroviruspartikler til at indføre disse gener i ekstra kopier, hvilket betyder, at cellerne også bærer visse sekvenser af virusgener, som kan have uforudsete effekter. Da to af de fire indsatte stamcellegener endvidere er gener, som ofte er involveret i udvikling af kræft (oncogener), skal de risici, som er forbundet med fremtidige behandlinger baseret på iPS celler, vurderes grundigt.



Figur 7. Brugen af inducerede pluripotente stamceller til at fremstille in vitro cellemodel ("mikrohjerne"), i hvilken Alzheimers sygdom kan studeres og medicin udvikles.

Der er sat fokus på metoder til omprogrammering af fibroblaster til iPS celler ved metoder, som enten tillader at fjerne de indsatte stamcellegener igen, eller som er helt fri for indsættelse af ekstra gener. Disse metoder er endnu under udvikling og kræver yderligere optimering, inden de med sikkerhed kan anvendes i terapi. Der er endnu ikke udført terapi baseret på iPS celler på mennesker, men forsøg på mus har vist, at metoden kan anvendes til behandling af flere forskellige sygdomme. Det virker umiddelbart realistisk at tro, at der kan iværksættes forsøgsmæssige behandlinger af mennesker med iPS baserede cellepopulationer inden for en 5 til 8 årig horisont.

NYE CELLEMODELLER

iPS cellerne giver også mulighed for at etablere in vitro cellemodeller for sygdomme. Princippet er, at der udtages en hudbiopsi fra patienten, og at bindevævsceller herfra omprogrammeres til iPS celler, som siden kan differentieres til den celletype, som er syg i patienten. Det har vist sig, at celler, som på denne måde er tilvirket ud fra iPS celler

fra en patient, i en del tilfælde udtrykker sygdommen i dyrkningsskålen. Et eksempel er Alzheimers sygdom, hvor forskellige typer af nerveceller i hjernen gradvist uddør. Det vil være muligt at udtage fibroblaster fra sådanne patienter, omprogrammere dem til iPS celler og differentiere disse til forskellige typer af nerveceller, som i deres dyrkningsskåle vil udtrykke visse af de karakteristika, som er forbundet med Alzheimers sygdom. På denne måde kan tilvirkes en "mikrohjerne", som model for patienten, og det lader sig efterfølgende gøre på denne mikrohjerne at studere sygdommens molekulære baggrund på nærmeste hold samt teste, om forskellige stoffer har helbredende effekt derpå og således kunne tænkes at udgøre potentielle lægemidler mod sygdommen i fremtiden (figur 7). På denne måde kan vi nærme os mere og mere individualiseret behandling af alvorlige sygdomme.

I Danmark er der etableret et meget aktivt forskningskonsortium bestående af Rigshospitalet, Københavns Universitet, Aarhus Universitet og flere firmaer (Lundbeck, Bioneer og Pixigene), som har som mål at udvikle sådanne patient-specifikke iPS baserede modeller for Alzheimers sygdom og andre svære nervelidelser.

MULTIPOTENTE STAMCELLER FRA KROPPEN

Vores krop rummer en lang række mindre befolkninger af stamceller, som muligvis i fremtiden vil kunne få stor terapeutisk betydning. Alt andet lige vil langt den mest elegante stamcellebehandling af sygdomme bestå i at kunne aktivere stamceller, som allerede findes i vores egen krop. Faktisk er behandling med sådanne kropsstamceller allerede vel etableret inden for de bloddannende (hæmatopoetiske) stamceller, som findes i knoglemarven: Det har gennem flere årtier været anvendt at udtage hæmatopoetiske stamceller fra knoglemarven hos patienter forud for kemoterapi, for siden at implantere dem igen til reetablering af det bloddannende system efter endt behandling. I kroppen findes befolkninger af stamceller i mange væv. Der er tidligere omtalt stamcellerne i huden, og på tilsvarende vis findes stamceller i tarmen, i musklerne, i hjernen og mange andre steder. Disse stamceller er multi- eller unipotente og har til opgave at genopbygge vævene, når der opstår skader. I knoglemarven og i fedtvæv findes ligeledes såkaldte mesenchymale stamceller, som udforskes intenst, og som har vist sig at have et bredt multipotent differentieringspotentiale. Et andet eksempel på sådanne multipotente stamceller er navlesnorsblodstamceller, som kan isoleres fra navlesnoren, nedfryses og gemmes i banker. Differentieringspotentialitet af navlesnorsblodstamcellerne er heller ikke fuldt kendt, og deres terapeutiske betydning derfor uvis. Ikke desto mindre er der for nyligt rapporteret om genetablering af immunsystemet med celler deriveret fra navlesnorsstamceller.

Der er ingen tvivl om, at stamceller i fremtiden vil komme til at spille en væsentlig rolle i behandlingen af en række alvorlige sygdomme. Meget tyder på, at de pluripotente stamceller - og især iPS cellerne - har særligt store perspektiver. Der sættes imidlertid også på at afdække de potentielle terapeutiske aspekter af de multipotente stamcellepopulationer, som vores krop huser.





Bioteknologisk Forskning er en inspirationsbog til den naturvidenskabelige undervisning i gymnasiet. Bogen handler om aktuel forskning inden for blandt andet stamceller, DNA, nanoscience, fødevarer, livsstilsmedicin og meget mere. Bogen gennemgår forskellige bioteknologiske emner og fremhæver de tilknyttede videnskabsgrenes betydning for individer og samfund. I kapitlerne diskuteres også aktuelle miljø- og sundhedsmæssige problemstillinger suppleret med eksempler på de vigtigste forskningsmæssige udfordringer.

Bioteknologisk Forskning er skrevet af forskere, studerende og videnskabsjournalister, som for de flestes vedkommende er tilknyttet Københavns Universitet. Bogen udleveres gratis som klassesæt til danske gymnasier, og Københavns Universitet håber, at bogen vil bidrage til at øge gymnasieelevers interesse for naturvidenskab.

På www.fokus.ku.dk er der information om Københavns Universitets tilbud til gymnasierne som eksempelvis klassebesøg, undervisningsmaterialer og studiepraktik. Bioteknologisk Forskning kan downloades fra www.science.ku.dk/oplevel-science.

