

## Ny kunnskap om effekten av vitamin D for god beinhelse

Karl Martin Forbord\*<sup>1</sup>, Meshail Okla<sup>2</sup>, Ngoc Nguyen Lunde<sup>1</sup>, Moustapha Kassem<sup>2,3</sup>, Abbas Jafari<sup>2,3</sup> and Rigmor Solberg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, Oslo, Norge. <sup>2</sup>Universitetet i Syd-Danmark, Odense, Danmark.

<sup>3</sup>Universitetet i København, København Danmark

\*Presenterende forfatter: Karl Martin Forbord. E-post: k.m.f.forbord@farmasi.uio.no. Tlf.: 90150956

Norge har verdens høyeste forekomst av brudd forårsaket av beinskjørhet (osteoporose). Halvparten av norske kvinner og en av fem menn over 50 år opplever et beinbrudd på grunn av beinskjørhet i løpet av livet. Skjelettet er et svært metabolsk aktivt organ som gjennom hele livet gjennomgår kontinuerlig nedbrytning og oppbygning for å erstatte gammelt beinvev. Beinskjørhet oppstår når det brytes ned mer bein enn det som bygges opp. Vi har tidligere vist at enzymet legumain hemmer dannelsen av beinbyggende celler (osteoblaster) fra stamceller i beinmargen og er økt i beinvev hos pasienter med postmenopausal beinskjørhet. Legumain er derfor et mulig målmolekyl ved behandling av beinskjørhet.

Vitamin D er en viktig regulator i beinfysiologien og utøver sin effekt ved å binde til vitamin D reseptor, som regulerer uttrykket av ulike genprodukter i målcellene. Ved hjelp av bioinformatikk har vi funnet at vitamin D potensielt kan regulere uttrykket av legumain. Siden vitamin D er et fettløselig vitamin, må det bindes til og transporteres av vitamin D-bindende protein (VDBP) i blodet for å fordeles i kroppen. Formen for vitamin D som inntas gjennom kosten eller som syntetiseres i huden må aktiveres i nyrene til 1,25-dihydroksey-vitamin D. For å være tilgjengelig for aktivering i nyrene må vitamin D frigis fra VDBP ved spalting av VDBP. Slik spalting skjer ved hjelp av legumain og det er et spesielt høyt nivå av dette enzymet i nyrene.

Målet med studien var å undersøke om legumain påvirket omdanningen av inaktivt til aktivt vitamin D. I en *in vivo*-studie ble normale mus som produserer legumain sammenlignet med mus som mangler legumain («knockout»-mus, KO) etter behandling med inaktivt vitamin D (25-hydroksey-vitamin D) eller placebo i en uke. Vi fant at normale mus som ble behandlet med inaktivt vitamin D hadde et høyere nivå av legumain i blodet, noe som tydet på at vitamin D øker systemisk legumainsyntese og/eller –sekresjon. I tillegg så vi at ubehandlede KO-mus hadde høyere vitamin D-konsentrasjon i blodet sammenlignet med kontrollmus. Dette kan tyde på at mus som ikke har legumain i mindre grad spalter VDBP. Dette kan føre til at konsentrasjonen av VDBP-bundet vitamin D i blodet blir høyere og dermed forlenges halveringstiden til vitamin D og den totale vitamin D-konsentrasjonen øker. Hvilken konsekvens dette har for beinhelsen gjenstår å undersøke.

I denne studien har vi avdekket at vitamin D og legumain gjensidig regulerer hverandre, noe som er av stor interesse i forskning på forståelsen av beinfysiologi og behandling av osteoporose.