

Sterolmetabolisme in de darm: een prom

Cholesterol is een onmisbare stof voor het optimaal functioneren van het menselijk lichaam, maar te veel, bijvoorbeeld door een hoge opname uit de darm, is slecht voor hart en bloedvaten. In de wetenschappelijke zoektocht om het teveel tegen te gaan, wordt steeds meer bekend over de mechanismen die een rol spelen bij het transport van cholesterol het lichaam in en uit. Zo bestaat het vermoeden dat plantaardige stanolen en sterolen via zogenoemde ABC-transporters bijdragen aan het terugpompen van cholesterol naar het darmlumen.

**JOGCHUM PLAT
EN RONALD P.
MENSINK**
UNIVERSITEIT
MAASTRICHT

IN EEN CEL bevindt zich vrij cholesterol en cholesterol veresterd met een vetzuur (cholesterolester). Omdat het vrije cholesterol de metabool actieve stof is, wordt op cellulair niveau de hoeveelheid vrij cholesterol binnen nauwe grenzen gereguleerd. Hiervoor heeft een cel diverse

mechanismen ter beschikking. Voor de eeuwwisseling was de situatie redelijk overzichtelijk. Een cel kon de hoeveelheid intracellulair vrij cholesterol regelen door:

- in te grijpen op de hoeveelheid cholesterol die uit de omgeving werd opgenomen;
- de eigen cholesterol synthese te veranderen;
- de omzetting van vrij cholesterol in cholesterol esters aan te passen.

Door de ontdekking van diverse zogeheten ATP Binding Cassette (ABC)-steroltransporters - nu zo'n vier tot vijf jaar geleden - is duidelijk geworden dat een cel nog meer mogelijkheden heeft om zijn intracellulaire cholesterolconcentraties te controleren. Vooral de darm- en levercellen hebben diverse ABC-transporters tot hun beschikking.

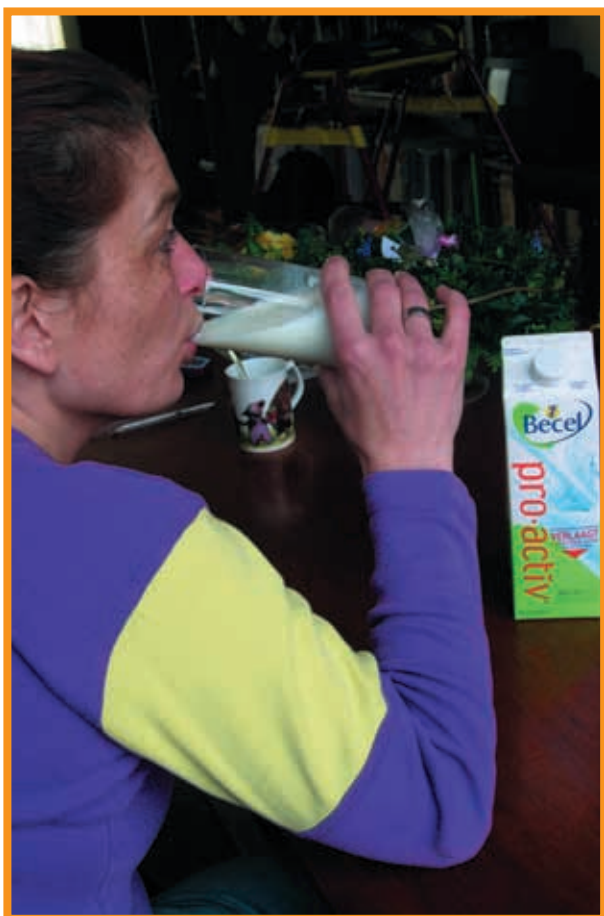
De darmcel is een bijzondere cel met een complexe cholesterolhuishouding, omdat hij zowel cholesterol aan de basolaterale zijde (circulatie) krijgt aangeboden, alsmede aan de apicale zijde (darmlumen) via de voeding en gal. Aan de basolaterale zijde kan de cel cholesterol opnemen uit het bloed via de LDL-receptor. De cholesterolopname vanuit het darmlumen verloopt echter niet via de LDL-receptor. De steroltransporter, die hiervoor mogelijk verantwoordelijk is, is recent geïdentificeerd.

Behalve cholesterol zijn in het darmlumen diverse andere sterolen

aanwezig, zoals de plantaardige sterolen en stanolen. Inmiddels is het duidelijk geworden dat de ABC-transporters mede bepalen in welke mate de verschillende sterolen door de darmcellen aan de basolaterale kant via de lymfe worden doorgelaten in de bloedbaan.

Vrij cholesterol Elke cel in het lichaam streeft ernaar om de hoeveelheid vrij cholesterol constant te houden. Hiervoor heeft een cel verschillende sterolsensoren. Eén van deze sensoren is het SCAP-eiwit (SREBP-cleavage activating protein). Als de hoeveelheid vrij cholesterol in de cel laag is, zal het SCAP de binding van de transcriptiefactor SREBP-2 (sterol response element binding protein) aan het endoplasmatisch reticulum ongedaan maken. Hierdoor kan het SREBP-2 naar het Golgi-complex migreren, waar door verschillende enzymen stukken van het SREBP-2 worden afgehaald. Uiteindelijk blijft een klein fragment van het SREBP-2 over, dat vervolgens naar de kern migreert. In de kern kan het aan een sterol response-element (SRE) binden. Deze SRE's zijn aanwezig in de promotor van diverse genen die coderen voor de regulatie van het cholesterolmetabolisme in de cel (1). Zo zal na het activeren van zo'n SRE de productie van het HMGCoA-reductase en de LDL-receptor toenemen. Het HMGCoA-reductase is het snelheidsbepalende enzym van de endogene cholesterolproductie, terwijl de LDL-receptor verantwoordelijk is voor (LDL)cholesterolopname uit de bloedbaan. Door het verhogen van deze twee processen, synthese en opname, neemt de hoeveelheid vrij cholesterol in de cel toe (afbeelding 1).

Een tweede cholesterol sensor is de nucleaire receptor LXR (liver X receptor), die in verschillende weefsels aan-



prominente rol voor ABC-transporters

wezig is. Ook het LXR kan, net als het SCAP, waarnemen dat de hoeveelheid vrij cholesterol in de cel verandert. LXR neemt echter niet cholesterol zelf waar, maar producten die uit cholesterol zijn gevormd. Dit zijn de zogeheten oxysterolen. Bepaalde oxysterolen kunnen LXR activeren. Na activatie kan LXR binden aan een hormone response-element (HRE). Dit is aanwezig in de promotorregio's van diverse genen. Eén van die genen is de ABC-transporter ABCA1. Dit is een cholesterol-transporter, die met verbruik van energie (ATP), cholesterol over membranen transporteert. ABCA1 transporteert cholesterol de cel uit (cholesterolefflux), waardoor de cel ook op deze wijze de intracellu-

ABCA1 inderdaad cholesterol uit darmcellen transporteert en dat overdraagt aan apoA-I, het kenmerkende eiwit van HDL. Het ABCA1 speelt derhalve een cruciale rol in de productie van HDL (afbeelding 2).

Andere transporters Activatie van LXR verhoogt echter niet alleen de expressie van ABCA1, maar ook van twee andere ABC-steroltransporters, ABCG5 en ABCG8. In tegenstelling tot ABCA1, dat een full-ABC-transporter is, zijn ABCG5 en ABCG8 twee half-transporters die samenwerken als een full-transporter. Zij zijn gelokaliseerd aan de apicale zijde van de enterocyten. De ABC-transporters ABCG5 en ABCG8 zijn ontdekt toen

Sterolen of stanolen zorgen

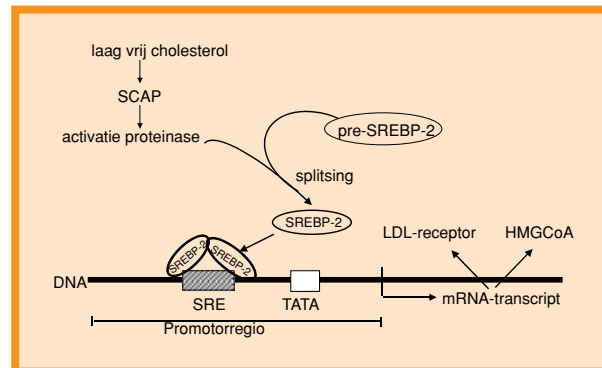
dat cholesterol weer uit de darmcel wordt gepompt

laire vrije cholesterolconcentratie kan reguleren.

Direct na de ontdekking van ABCA1 werd aangetoond dat het ABCA1 in de enterocyten van de darm is gelokaliseerd. Bovendien werd onmiddellijk de hypothese geponereerd dat het ABCA1 verantwoordelijk zou zijn voor de efflux van cholesterol uit de enterocyt naar het darmlumen (2). Activatie van LXR blijkt namelijk niet alleen de expressie van ABCA1 in de darm te verhogen, maar ook de hoeveelheid cholesterol in de darmcel te verlagen. De gedachte was dat dit was te verklaren door het terugpompen naar het darmlumen van cholesterol, dat door de darmcel was opgenomen. Deze veronderstelling bleek echter onjuist, aangezien ABCA1 niet aan de apicale (luminale) zijde van de enterocyt, maar aan de basolaterale (circulatie) zijde is gelokaliseerd. Inmiddels is wel vastgesteld dat

werd gezocht naar het genetische defect bij patiënten die lijden aan de ziekte sitosterolemia (3, 4). Wereldwijd zijn er zo'n 40 tot 50 patiënten bekend, die de homozygote vorm van deze zeldzame erfelijke aandoening hebben. Alle patiënten hebben een mutatie in het ABCG5 of ABCG8. De meest kenmerkende afwijking bij sitosterolemische patiënten is de sterk verhoogde concentratie plantaardige sterolen (met name sitosterol en campesterol) in de circulatie, terwijl de hoeveelheid cholesterol normaal of slechts enigszins is verhoogd (5).

De verhoogde plantensterolconcentratie in het bloed van deze patiënten suggereert ook direct een functie van deze ABCG5 en ABCG8-transporters. Nader onderzoek heeft inderdaad laten zien dat ABCG5 en ABCG8 betrokken zijn bij het terugpompen van plantaardige sterolen, die door de darmcel zijn opgenomen, naar het

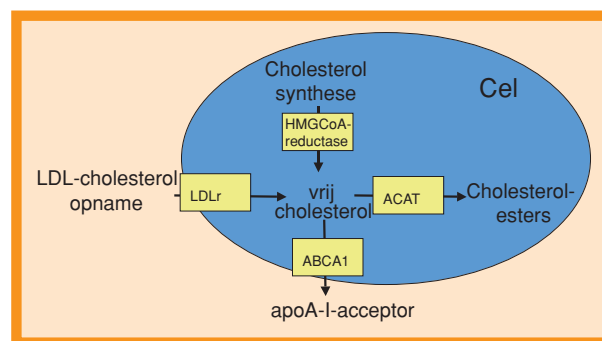


Afbeelding 1: Regulatie cholesterolmetabolisme in de cel.

darmlumen. Bij een mutatie zal dit proces niet (of minder) optreden en neemt de hoeveelheid plantaardige sterolen in de circulatie toe. Het cholesteroltransport in de darm is echter niet in belangrijke mate verstoord. De darmcel is dus goed in staat om het onderscheid te maken tussen verschillende typen sterolen. De opname van plantaardige sterolen uit de darm is slechts 0,02-3,5 procent, die van cholesterol 35-70 procent.

Cholesterolopname Van plantaardige sterolen en stanolen is in vele placebogecontroleerde interventiestudies aangetoond dat een dagelijkse consumptie van 2,5 g het serum LDL-cholesterolgehalte verlaagt met zo'n tien procent (6). Blijkbaar zijn plantaardige sterolen en stanolen in staat om de cholesterolopname te beïnvloeden. Het is al heel lang bekend, dat alleen het cholesterol dat is ingebouwd in micellen, kan worden opge-

Afbeelding 2: Schematische weergave cholesterolmetabolisme in de darmcel.



nomen door de darmcel. Lange tijd is verondersteld dat het effect van plantaardige sterolen en stanolen op de cholesterolabsorptie dan ook kon worden toegeschreven aan een verminderde cholesterolinbouw in micellen in het darmlumen. De verlaagde cholesterolopname zou dan simpelweg kunnen worden verklaard door een lager aanbod. Recent is echter duidelijk geworden dat plantaardige sterolen en stanolen waarschijnlijk op een geheel andere wijze de cholesterolopname in de darm verlagen. Zo is aangetoond dat plantaardige stanolen niet tegelijk met een cholesterolrijke maaltijd hoeven te worden gegeven om effectief te zijn (7). Deze bevinding suggereert dat niet alleen een verminderde inbouw van cholesterol in de micellen het cholesterolverlagende effect van de plantaardige sterolen en stanolen kan verklaren. De hypothese is dat plantaardige sterolen of stanolen door de darmcel worden opgenomen. Na opname in de darmcel verhogen zij de expressie van (ABC)transporters, waardoor het eenmaal opgenomen cholesterol weer vanuit de darmcel naar het darmlumen wordt teruggepompt.

Regulatie opname Lange tijd is verondersteld dat de opname van cholesterol een passief proces is, omdat een specifieke transporter voor de opname van cholesterol vanuit het darmlumen naar de darmcel niet werd gevonden. Hoewel vele verschillende eiwitten de afgelopen jaren de revue zijn gepasseerd als dé transporter, bleek dit achteraf onjuist. Zeer recent is echter aangetoond dat het NPC1L1-eiwit (Niemann Pick type C 1 like 1) betrokken is bij de cholesterolopname. Zo grijpt ezetimibe®, een geneesmiddel dat de cholesterolabsorptie remt, in op het NPC1L1 (9). Hoewel nog niet duidelijk is hoe de regulatie van NPC1L1 verloopt, is wel aangetoond dat de expressie van NPC1L1 daalt als de cholesterolconcentratie in de cel toeneemt. Een andere interessante bevinding is dat

het NPC1L1 - in tegenstelling tot de ABC-transporters - geen onderscheid maakt tussen de verschillende typen sterolen. Zo remt ezetimibe® zowel de absorptie van cholesterol als die van plantaardige sterolen. Effecten van plantaardige sterolen en stanolen op NPC1L1 zijn nog niet onderzocht. Zo is het bijvoorbeeld mogelijk dat plantaardige sterolen - naast een effect op de ABC-transporters - de expressie van het NPC1L1 beïnvloeden of aan het eiwit binden, zodat de cholesterolabsorptie wordt verlaagd.

Conclusie In vergelijking met vijf jaar geleden is de kennis over de regulatie van het cholesterolmetabolisme in de darmcel sterk toegenomen. Afbeelding 3 schetst de situatie in de darmcel, zoals die op basis van recente bevindingen kan worden opgesteld. Het cholesterolensysteem SCAP/SREBP-2 is betrokken bij de regulatie van cholesterolproductie en -opname via de LDL-receptor. Recent is duidelijk geworden dat LXR de cholesterolflux vanuit de darmcel met behulp van de diverse ABC-transporters bepaalt.

Tot slot biedt de recente ontdekking van NPC1L1, betrokken bij de (chole)sterolopname door de darmcel, nieuwe aanknopingspunten voor verder onderzoek.

Referenties

1. Brown MS, Goldstein JL. The SREBP pathway: regulation of cholesterol metabolism by proteolysis of a membrane bound transcription

factor. Cell 1997;89:331-340.

2. Repa JJ, Turley SD, Labacaro JMA, et al. Regulation of absorption and ABCA1-mediated cholesterol efflux of cholesterol by RXR heterodimers. Science 2000;289:1524-1529.

3. Lee MH, Lu K, Hazard S, et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. Nat Gen 2001;27:79-83.

Darmcel is goed in staat onderscheid te maken tussen sterolen

4. Berge KE, Tian H, Gaf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science 2000;290:1771-1775.

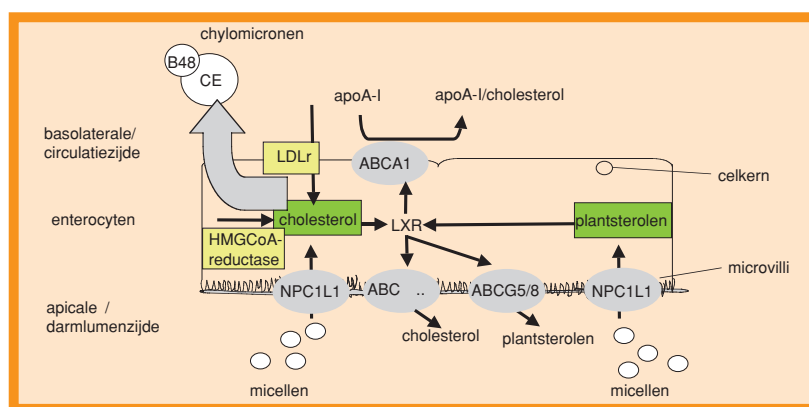
5. Salen G, Patel S, Batta AK. Sitosterolemia. Cardiovasc Drug Rev 2002;20:255-270.

6. Katan MB, Grundy SM, Jones P, et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. Mayo Clin Proc 2003;78:965-978.

7. Plat J, van Onselen ENM, van Heugten MMA, Mensink RP. Effects on serum lipids, lipoproteins and fat-soluble antioxidant concentrations of consumption frequency of margarines and shortenings enriched with plant stanol esters. Eur J Clin Nutr 2000;54:671-677.

8. Plat J, Mensink RP. Increased intestinal ABC1 expression contributes to the decrease in cholesterol absorption after plant stanol consumption. FASEB J 2002;16:1248-1253.

9. Altmann, SW, Davis Jr HR, Zhu L, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. Science 2004;303:1201.



Afbeelding 3: De chemische structuur van cholesterol lijkt op die van stanol of sterol.