

Autofagi beskytter oss mot kreft og neurodegenerative lidelser.

## Selvspising forlenger livet

Autofagi betyr «selvspising» på gresk og betegner cellens nedbrytning og resirkulering av egne bestanddeler. Nobelprisen i fysiologi eller medisin for 2016 ble tildelt Yoshinori Ohsumi (f.1945) for hans oppdagelser av mekanismer for autofagi i gjær. Ved induksjon av autofagi vil deler av cellens cytoplasma omslutes av membraner (autofagosomer) som fusjonerer med lysosomet, cellens nedbrytnings- og gjenvinningsstasjon. Nedbrytningsproduktene blir så resirkulert som byggemateriale eller brukes til energiproduksjon for cellen. Autofagi er viktig for å fjerne cellens avfallsprodukter, som defekte organeller og proteinaggregater. Opphopning av disse kan ellers føre til sykdommer som kreft og neurodegenerative lidelser.

Lenge manglet man gode analysemetoder for å studere autofagi. I begynnelsen av 1990-årene identifiserte Yoshinori Ohsumi spesi- fikke gener som har betydning for prosessen i gjær. Dette la grunn- laget for videre studier av autofagi i ulike dyremodeller, som viste at autofagi er viktig for normal utvikling og kan hindre utvikling av ulike sykdommer.

Da Ohsumi etablerte sitt laboratorium i 1988, bestemte han seg for å studere autofagi i gjærceller, fordi disse er godt egnet for genetiske studier (som da var vanskelig i humane celler), og fordi de fleste gener og cellulære prosesser er konserverte i humane celler. Ohsumi baserte sine eksperimenter på funn gjort i studier av celler fra patte- dyr. Disse viste blant annet at autofagi aktiveres når cellene dyrkes under næringsfattige betingelser (sult). Norske Per Seglen er en av pionerene i autofagifeltet og har bidratt med mange viktige oppda- gelser og analysemetoder for å måle autofagi i celler fra rottelever (1, 2). For å undersøke om gjærceller har autofagi begynte Ohsumi med å karakterisere autofagi i celler dyrket under næringsfattede for- hold. Han benyttet gjærstammer med defekt nedbrytning i vakuolen (lysosomet kalles vakuolen i gjær) og fant at i «utsultede» celler ble vakuolen fylt av autofagimembraner som inneholdt deler av cellens eget materiale, som ribosomer, mitokondrier og glykogengranuler (3). Eksperimentene demonstrerte ikke bare at også gjærceller har auto- fagi, men la grunnlag for videre studier hvor Ohsumi kunne identifisere og studere de molekylære mekanismene involvert i prosessen.

Gjærceller med defekt nedbrytning ble utsatt for et kjemisk stoff som induserte tilfeldige DNA-mutasjoner, og så sultet, for å indu- sere autofagi. Tanken var at gjærceller med mutasjoner i gener som er viktige for autofagi, ville vise redusert akkumulering av cellulært materiale i vakuolen. Denne strategien var vellykket og førte til oppdagelsen av det første autofagigenet – *apg1*. Ohsumi fant videre 14 andre *apg*-gener (4). Vi vet i dag at mer enn 30 gener (nå kalt «autophagy-related», *Atg*) er involvert i autofagi. Videre studier av Ohsumi og medarbeidere i 1990-årene førte til karakterisering av funksjonen til de ulike *Atg*-proteinene. En av de viktigste oppdagel- sene ble gjort i 2000 da de fant at proteinet *Atg8* konjugeres kova- lent til autofagimembranen og derved kan brukes som en markør for autofagi (5, 6).

Det virkelige gjennombruddet kom tidlig på 2000-tallet, da man ved bruk av autofagidefekte modellorganismer som mus, banan-

fluer og *C. elegans* viste at autofagi er viktig for å beskytte oss mot sykdommer som kreft og neurodegenerering og hindre aldring (7, 8). Økt autofaginivå kan forlenge levetiden til en organisme (9). Autofagi settes i gang og oppreguleres ved sult, og flere studier har vist at økt autofagi er viktig for den livsforlengende effekten av kalori-restriksjon (10). Dette forklares primært med at den «oppryd- ding» i cellene som autofagi står for, bidrar til å fjerne skadelige komponenter som ødelagte mitokondrier, som genererer reaktive oksygenradikaler som kan føre til DNA-skade og kreft, og protein- aggregater, som kan føre til demens. Men for mye autofagi kan også ha skadelige effekter: Autofagi hindrer utviklingen av kreft, men kan samtidig bidra til økt overlevelse av kreftceller (7). Tera- peutisk regulering av autofagi fremstår i dag som et svært attraktivt mål, og flere kliniske utprøvinger med hemmet autofagi i ulike krefttyper pågår. Videre viser nyere forskning at korttids fasting kan øke effekten av cellegift i mus med kreft, og at dette er auto- fagiavhengig (11). En detaljert forståelse av autofagi i ulike celle- typer og vev, i tillegg til under ulike metabolske betingelser, kan derfor være nøkkelen til å forhindre sykdommer og forlenge livet. Dette har bidratt til at forskningsfeltet har fått et enormt oppsving det siste tiåret og nå nobelprisen.

### Anne Simonsen

anne.simonsen@medisin.uio.no

Anne Simonsen (f. 1967) er professor ved Avdeling for molekylærmedisin, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo. Hun er utdannet molekylærbiolog og har jobbet med autofagi siden 1999, først som forsker ved Institutt for kreftforskning, Radiumhospitalet, og siden som professor og gruppeleder ved Institutt for medisinske basalfag.

### Litteratur

1. Seglen PO, Gordon PB. 3-Methyladenine: specific inhibitor of autophagic/lyso- somal protein degradation in isolated rat hepatocytes. Proc Natl Acad Sci U S A 1982; 79: 1889–92.
2. Seglen PO, Gordon PB, Poli A. Amino acid inhibition of the autophagic/lysosomal pathway of protein degradation in isolated rat hepatocytes. Biochim Biophys Acta 1980; 630: 103–18.
3. Takeshige K, Baba M, Tsuboi S et al. Autophagy in yeast demonstrated with proteinase-deficient mutants and conditions for its induction. J Cell Biol 1992; 119: 301–11.
4. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. FEBS Lett 1993; 333: 169–74.
5. Ichimura Y, Kirisako T, Takao T et al. A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. Nature 2000; 408: 488–92.
6. Kirisako T, Baba M, Ishihara N et al. Formation process of autophagosome is traced with Apg8/Aut7p in yeast. J Cell Biol 1999; 147: 435–46.
7. Galluzzi L, Pietrocola F, Bravo-San Pedro JM et al. Autophagy in malignant transformation and cancer progression. EMBO J 2015; 34: 856–80.
8. Menzies FM, Fleming A, Rubinsztein DC. Compromised autophagy and neuro- degenerative diseases. Nat Rev Neurosci 2015; 16: 345–57.
9. Simonsen A, Cumming RC, Brech A et al. Promoting basal levels of autophagy in the nervous system enhances longevity and oxidant resistance in adult *Drosophila*. Autophagy 2008; 4: 176–84.
10. Madeo F, Zimmermann A, Maiuri MC et al. Essential role for autophagy in life span extension. J Clin Invest 2015; 125: 85–93.
11. Pietrocola F, Pol J, Vacchelli E et al. Caloric Restriction Mimetics Enhance Anti- cancer Immunosurveillance. Cancer Cell 2016; 30: 147–60.