

Mitofagi i nevrodegenerasjon og aldring

Ruben Gudmundsrud | Aug 2018 | [Psykatri / Neurologi](#) | [Nevrodegenerasjon](#)

Mennesker lever lenger enn før. Det gir formidable helseproblemer som følge av aldersrelaterte sykdommer. I 2015 var 16,6 % av befolkningen over 65 år, dette tallet vil øke dramatisk fram mot 2050 og 2100 (figur 1). Aldring er den primære driveren for nesten alle de vanlige sykdommene, herunder sykdommer med nevrodegenerasjon. Som den vanligste formen for demens rammer Alzheimers sykdom (AD) 44 millioner mennesker i verden, og antallet er forventet å tredobles innen 2050.¹ Dette vil medføre store sosioøkonomiske utfordringer, inkludert utgifter til geriatrik pleie, tung belastning for pårørende og tap av livskvalitet for berørte individer.¹ For tiden finnes det ingen kur for AD. Ny forståelse av sykdommens molekylære mekanismer vil føre til oppdagelse av nye legemidler, med bred sosioøkonomisk innvirkning.

Mitofagi og koblingen til aldring og nevrodegenerasjon

Mitokondrier er cellens kraftverk. De spiller en fundamental rolle for liv og helse. De er essensielle for energiomsetningen, men de er også viktige for kommunikasjon innad i celler og for kommunikasjon mellom mitokondrier og cellekjernen. Mitokondriene kan direkte påvirke cellens skjebne og bidra til at den dør.²

Dermed kan mitokondriekvaliteten påvirke vår helse. Mitokondriekvaliteten reguleres av flere cellulære prosesser; hovedsakelig av en spesialisert form for autofagi, eller selvspising, som blir kalt mitofagi, det vil si mitokondriespising. Autofagi er en cellulær prosess for nedbrytning og videre resirkulering av ødelagte organeller og makromolekyler. Det finnes ulike former for autofagi, for eksempel makroautofagi, som er en prosess som kan degradere mange ulike typer cellulære proteiner og komponenter, og som aktiveres for eksempel av sult. Selektiv autofagi vil degradere helt spesifikke komponenter. Mitofagi er degradering av mitokondrier.^{1,3} Mitofagiprosessen kan skisseres grovt som følger: innkapsling av materiale for degradering inn i en dobbeltmembranomsluttet organelle til et mitofagosom, som så degraderes etter fusjon med lysosomer.^{1,2}

Mitofagi initieres av skadde mitokondrier som utgjør en trussel mot cellens funksjon, blant annet fordi de danner reaktive oksygenforbindelser som gir oksidativt stress i cellene. Akkumulering av dysfunksjonelle mitokondrier bidrar til nevrodegenerasjon.^{1,2,4} Mitokondriell dysfunksjon er et vanlig funn ved både sporadisk og familiær AD.⁵ Defekt mitofagi er påvist i nevroner i vev fra pasienter og fra dyremodeller for AD.¹ Det er vist at akkumulering av skadde mitokondrier kan indusere dannelse av A β -plakk og vice versa.¹

Akselerasjon av plakkdannelse kan være et resultat av mitokondrie-indusert oksidativt stress, som blant annet øker produksjonen av A β via endring av γ -sekretase (enzymkompleks som

deltar i dannelsen av A β).⁶ Mitokondrier i nevroner i musemodeller av AD, i pasienter og i post mortem hjernevev ser ut til å være skadde og samtidig bli mindre effektivt degradert ved mitofagi.¹ Dette indikerer at det kan oppstå en ond sirkel der skadde mitokondrier forårsaker AD-patologi, hvilket igjen gir opphav til flere skadde mitokondrier.¹ Arvestoffet vårt, DNA, samler opp mange skader i løpet av livet. Disse skadene aktiverer DNA-reparasjonssystemer. Et av de involverte proteinene er poly(ADP-ribose) polymerase 1 (PARP1), som deltar i flere DNA-reparasjonsveier. PARP1 benytter kofaktoren nikotinamidadenin dinukleotid (NAD⁺). Mange mitofagi-induserende signalveier benytter også NAD⁺.² Proteiner i sirtuin-familien (SIRT) er NAD⁺-avhengige deacetylaser som sannsynligvis også deltar i aktivering av mitofagima-skineriet.² Når aldri gir opphoping av DNA-skade, vil DNA-reparasjonssystemer (spesielt PARP1) bruke en betraktelig del av det totale NAD⁺-reservoaret. Mangel på NAD⁺ senker SIRT1-aktiviteten, og vi observerer mindre mitofagi.² Utarming av NAD⁺ synes å være universell i aldring.⁷

Intervensjonsstrategier for oppregulering av mitofagi

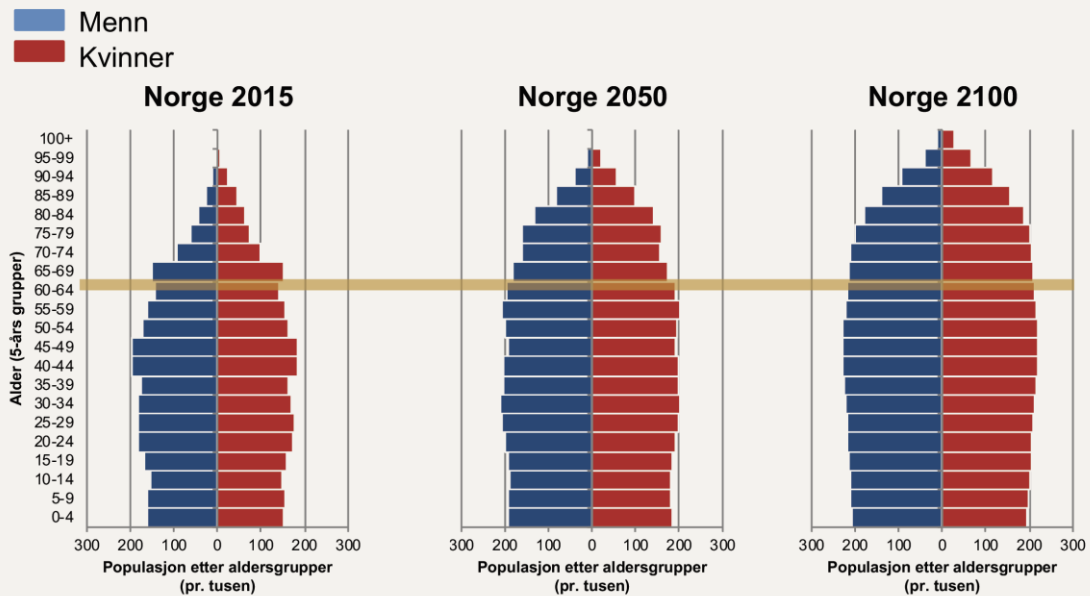
Oppregulering av mitofagi for å opprettholde en sunn mitokondriepopulasjon vokser frem som en ny terapeutisk strategi for AD (figur 2). Et eksempel er oppregulering av autofagi (inkludert mitofagi) gjennom inhibitoren rapamycin, som forbedret kognitiv evne i mus og reduserte nivåene av A β -plakk.⁸ Et annet lovende eksempel er behandling med nikotinamid ribosid (NR), et stoff som omdannes til NAD⁺ i hjernen. NR behandling av AD-modellmus resulterte i minsket Tau-patologi samt forbedret hukommelse og evne til læring.⁹

Genetisk oppregulering av mitofagi hemmet også AD-patologi i mus.¹⁰ Det vil derfor være interessant å teste effekten av andre kjente mitofagi-induserende forbindelser i AD-mus. Tomatidin (naturlig småmolekylær forbindelse fra grønn tomat) er et eksempel på stoff som induserer mitofagi og mildt oksidativt stress, hvilket igjen aktiverer antioksidant-forsvaret.¹¹ Forbedret mitofagi kan også bidra til den gunstige effekten som fysisk aktivitet har på den aldrende hjernen.¹

Utestående spørsmål og klinisk translasjon

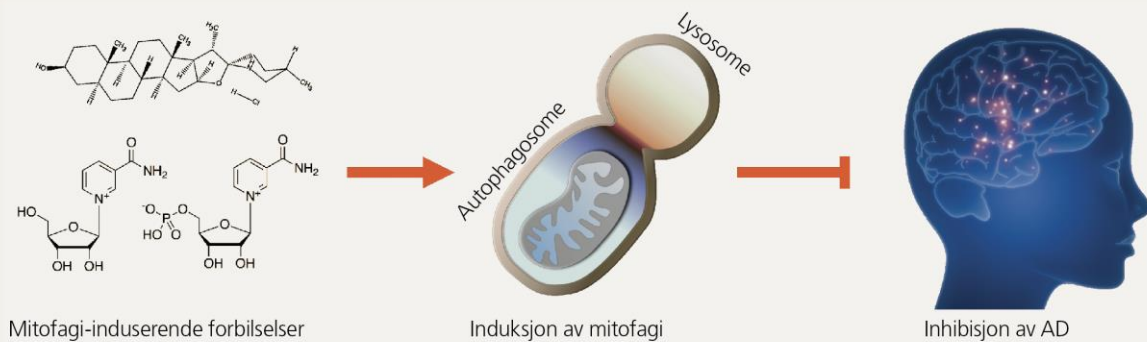
Forskerne beveger seg nå fra laboratorieforsøk til kliniske forsøk for å teste NAD⁺-forløperne i AD-pasienter. Noen kliniske forsøk på NAD⁺-forløpere er allerede i gang. Å finne den riktige dosen av NAD⁺-forløpere og identifisere eventuelle bivirkninger er en del av målene for disse utprøvingene.¹⁷ Så langt er det ikke funnet noen bivirkninger i forsøk med NR-supplement.⁷ Likevel gjenstår flere spørsmål, for eksempel er det ikke fullstendig klarlagt hvordan mitofagi er svekket i AD. Det gjenstår også å finne ut om NR og andre NAD⁺-forløpere, som nikotinamid mononukleotid (NMN), har samme kliniske effekter.

Figur 1



Endringer i befolkningsdemografi for Norge over tid. Data er hentet fra verdensbanken (<https://data.worldbank.org/>). En gul linje er brukt for å separere de eldre (65+) fra den yngre befolkningen.

Figur 2



Mekanismer for induksjon av mitofagi som terapeutisk strategi for AD. Noen mitofagi-induserende forbindelser har vist seg å bedre mitokondriekvalitet, hvilket kan forsinke progresjonen av AD. De kjemiske strukturene for tomatidin (øverst) nikotinamid ribosid (nederst til venstre) og nikotinamid mononukleotid (nederst til høyre) er vist.

KONKLUSJON

Aldring og neurodegenerasjon gir store sosioøkonomiske utfordringer. Ny forskning viser at dysfunksjonelle mitokondrier deltar i de patofysiologiske prosessene i både aldring og i neurodegenerasjon. Samtidig synes renseprosessen mitofagi å være avvikende.

Nye substanser som induserer mitofagi, har vist et stort potensial som mulig intervensjon for å hindre eller bremse disse prosessene. Flere kliniske forsøk er i gang for å teste om NAD⁺-forløperen NR eller tomatidin kan benyttes som profylaktisk intervensjon. Hvis sykdomsprosessen i AD og andre neurodegenerative sykdommer er mulig å bremse, eller til og med forhindre, vil vi kunne oppnå et sunt aldrende samfunn.

Referanser

1. Kerr JS, et al. Mitophagy and Alzheimer's Disease: Cellular and Molecular Mechanisms. *Trends Neurosci* 2017;40,151-166. **2.** Fang EF, et al. Nuclear DNA damage signalling to mitochondria in ageing. *Nature reviews. Molecular Cell Biology* 2016;17;308-321. **3.** Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Coordination of mitophagy and mitochondrial biogenesis during ageing in *C. elegans*. *Nature* 2015;521:525-528. **4.** Fivenson EM, et al. Mitophagy in neurodegeneration and aging. *Neurochem Int* 2017;109:202-209. **5.** Swerdlow RH, Burns JM, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: progress and perspectives. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842:1219-1231. **6.** Gwon AR, et al. Oxidative lipid modification of nicastrin enhances amyloidogenic γ -secretase activity in Alzheimer's disease. *Aging Cell* 2012;11:559-568. **7.** Fang EF, et al. NAD(+) in Aging: Molecular Mechanisms and Translational Implications. *Trends Mol Med* 2017;23:899-916. **8.** Spilman P, et al. Inhibition of mTOR by Rapamycin Abolishes Cognitive Deficits and Reduces Amyloid- β Levels in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *PLOS ONE* 2010;5,e9979. **9.** Hou Y, et al. NAD(+) supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:1876-1885. **10.** Du F, et al. PINK1 signalling rescues amyloid pathology and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain* 2017;140,3233-3251. **11.** Fang EF, et al. Tomatidine enhances lifespan and healthspan in *C. elegans* through mitophagy induction via the SKN-1/Nrf2 pathway. *Scientific Reports* 7, 2017.

