

FASTE I ET BOKJEMISK PERSPEKTIV

«Fastens helsebringende effekter og hvordan disse kan forklares på det biokjemiske plan»

Ragnhild Johanne Hope og Torunn Avelsgaard Lien



Prosjektoppgave ved Det Medisinske Fakultet

UNIVERSITETET I OSLO, 07.02.20

Innhold

FORORD	4
INTRODUKSJON/BAKGRUNN	5
METODE.....	6
EVOLUSJON.....	7
METABOLISME	8
ATP- den universelle energivalutaen.....	9
Hvordan dannes ATP?.....	9
Ketogenesen.....	11
Metabolismen under fasting.....	11
HVA ER FASTE?	13
DE ULIKE TYPENE	13
Intermitterende faste (IF)	13
Alternativ dag faste (Alternate Day Fasting, ADF).....	13
Periodisk fasting (Periodic fasting, PF).....	13
Tidsbegrenset faste (Time- restricted feeding, TRF).....	13
Forlenget faste (Prolonged fasting).....	14
Kalorirestriksjon (Caloric restriction, CR).....	14
MOLEKYLÆRE OG CELLULÆRE RESPONSER PÅ FASTE.....	15
AUTOFAGI	15
Litt om autofagiens historie	15
Hvordan foregår autofagi?	17
Hvordan oppstår autofagosomet?	19
Hva induserer autofagi?.....	21
5'AMP aktivert protein kinase, AMPK	23
mTOR	23
BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR	25
STRUKTUR	25
SIGNALVEIER.....	26
FUNKSJON	26
FASTE OG BDNF	26

FASTE OG HJERNEN	27
Perifere signaler	28
Hjernen og ulike former for redusert inntak av næring	29
Nevrale nettverk og cellulære signalveier som medierer adaptive responser på faste i hjernen	30
FASTE SOM TERAPI I NEVROLOGISKE SYKDOMMER	31
FASTE OG NEURODEGENERATIVE LIDELSER	31
Parkinsons sykdom	31
Alzheimers sykdom.....	31
Huntingtons sykdom.....	31
Hvordan faste påvirker nervesystemet	31
BDNF og neurodegenerative sykdommer	31
AUTOFAGI og neurodegenerative sykdommer	31
Autofagi og Parkinsons sykdom (53)	31
Autofagi og Alzheimers sykdom	31
FASTE OG ANDRE SYKDOMMER SOM RAMMER HJERNEN	32
SLAG.....	32
FASTE OG SLAG.....	32
DEPRESJON.....	33
AKUTT HJERNESKADE	34
OPPSUMMERING FASTE OG SYKDOM	35
ORDLISTE.....	37
ARBEIDSFORDELING:	38
REFERANSER.....	39

FORORD

Vi har begge vokst opp i hjem med etterkrigsbarn som foreldre og der har det alltid vært fokus på at man må spise nok mat, gjerne opptil fire måltider om dagen. Men matressursene i Norge har endret seg mye i løpet av våre liv, vi har tilgang på mat «på et hvert gatehjørne», og antall overvektige på verdensbasis har nå for første gang passert antall undervektige. Derfor er faste en aktuell praksis vi synes det er spennende å titte nærmere på. Grunnen til at vi valgte temaet faste er vår felles fascinasjon for denne urgamle praksisen, som har vært brukt over hele kloden i mange ulike kulturer og sammenhenger. Mange lovende studier publisert den siste tiden peker i retning av at faste kan påvirke flere ulike systemer i kroppen i positiv retning og forebygge sykdom. Vi ønsket å finne ut hvor langt forskningen har kommet når det gjelder å forstå hvorfor og hvordan faste kan bidra til å forebygge og muligens benyttes i behandling av sykdom.

Periodisk faste og fysisk aktivitet er naturlig. Menneskets evolusjon har foregått i omgivelser der det ikke alltid var tilgang til mat, og der gjøremål som inkluderer stor grad av fysisk aktivitet var nødvendig for å overleve. Det kan derfor være naturlig å trekke konklusjonen av at menneskekroppen fungerer best under slike forhold – altså med fysisk aktivitet og begrenset tilgang til mat. Samfunnet har utviklet seg – men har vi? Når vi ser på sykdomsbyrden i det vestlige samfunnet kan mye tyde på at livsstilen vi lever ikke står i forhold til hvordan mennesket som organisme egentlig fungerer. En konsekvens av dette er utvikling av såkalte livsstilssykdommer. For eksempel kan insulinreseptorer slites ut og man utvikler diabetes type II, det kan hope seg opp med dysfunksjonelle/ødelagte proteiner i nerveceller og man utvikler nevrodegenerative sykdommer som Alzheimers. Ved overvekt kan blodkarene fylles opp av kolesterol og man utvikler hjerte og karsykdommer. En mulighet for å motvirke livsstilssykdommer er å innføre periodisk faste, slik at flere av de skadelige mekanismene reverseres og den naturlige metabolske balansen gjenopprettes.

INTRODUKSJON/BAKGRUNN

Hensikten med denne oppgaven er å belyse temaet faste, og se på hvorfor og hvordan faste påvirker organismen: hvilke molekylære og cellulære responser som aktiveres og hvilke kliniske implikasjoner dette kan ha med tanke på ulike sykdomsbilder. Hos gnagere er det vist at fasting beskytter mot diabetes, kreft, hjertesykdom og nevrodegenerasjon, og hos mennesker har fasting redusert fedme, hypertensjon, astma og reumatoid artritt. Det er med andre ord mange spennende felt å se på når det gjelder fastingens effekter. For å avgrense oppgaven noe, har vi valgt ut to grunnleggende mekanismer som skjer i kroppen ved faste: induksjon av autofagi, og stimulering av produksjon av BDNF (brain derived neurotrophic factor). Selv om både autofagi og BDNF påvirker mange av kroppens ulike celler og organsystemer, vil vi hovedsakelig se på påvirkningen på hjernen og nervesystemet, og de kliniske implikasjonene autofagi og BDNF har på disse systemene. For å bedre forstå hvordan kroppen kan overleve under faste, utreder vi først for den basale metabolismen. Dette gir en bedre forståelse av næringsstoffenes samspill.

METODE

Vi har valgt å gjøre en litteraturstudie, der vi hovedsakelig har sett på oversiktsstudier over faste, molekylære og cellulære mekanismer, og ulike kliniske implikasjoner, samt basalfagsstudier for de ulike mekanismene induisert ved faste.

SØKEORD (PubMed)	ANTALL TREFF
Autophagy:	47,148
BDNF:	24,095
Fasting and molecular mechanisms	1,902
Fasting and autophagy	351
Fasting and BDNF	191
Fasting and neurodegenerative disorders	605
Fasting and Alzheimers disease	448
Fasting and Parkinsons disease	190
Fasting and mental health	857
Autophagy and clinical implications	910
Autophagy and mTOR	5,684
Autophagy and history	230
BDNF and clinical implications	548

Vi søke på autofagi i helsebiblioteket, men vi fikk ikke så mange treff fordi det er vanskelig å gjennomføre randomiserte studier med fasting og autofagi. Av kliniske studier har vi hovedsakelig funnet studier gjort på dyr.

EVOLUSJON

For å forstå hvordan faste kan ha positiv effekt på helsen, kan det være hensiktsmessig å se litt på evolusjonen – under hvilke forhold har mennesker (og andre dyr) utviklet seg? Hvilke egenskaper ved et individ har vært avgjørende for om individet har overlevd og forplantet seg, og dermed ført sine gener videre til neste generasjon?

Individer som gjennom evolusjonen har greid å tilegne seg mat under faste/matmangel, har vært de som har overlevd og forplantet seg.

Ville dyr overlever ved evnen til å lokalisere og tilegne seg mat, og evolusjonen har favorisert de som utkonkurrert sine motstandere i kampen om matkildene. Sult er en adaptiv respons til matmangel og involverer sensoriske, kognitive og nevroendokrine endringer som motiverer til og muliggjør søken etter mat. Selv de mest avanserte evnene i menneskehjernen, som kreativitet, språk og forestillingsevne oppsto via seleksjon for individer som samarbeidet for å tilegne seg mat. For mange arter er det slik at de individene som ikke greier seg godt under sult og periodisk faste dør ut (1). Og kanskje er det nettopp de nevroendokrine endringene som skjer under sult som også motvirker degenerasjon av hjerneceller under alderdommen .

METABOLISME

Metabolisme omfatter alle kjemiske reaksjoner inne i cellen som er nødvendige for å opprettholde liv. Vi har et kontinuerlig forbruk av energi som går med til blant annet mekanisk arbeid (muskelkontraksjon, bevegelse av celler), syntetiske reaksjoner (dannelse av essensielle funksjonelle molekyler), membrantransport, dannelse og overføring av signaler, varmeproduksjon og detoksifikasjon og degradering. Dette kalles for vår hvilende metabolske rate (RMR-resting metabolic rate) og krever ca 30 kcal/kg/dag (2), det vil si rundt 2100 kalorier per dag for en person som veier 70 kg. Den metabolske raten øker ved fysisk aktivitet, sykdom eller annet stress. For eksempel kan den metabolske raten dobles 2-3 ganger ved kuldeeksponering og kan øke opptil 10 ganger ved hard, fysisk aktivitet. Selv om vi kontinuerlig bruker energi, er ikke inntaket av drivstoff til kroppen konstant. Derfor må kroppen ha et nøye regulert system for å lagre og utposjonere næringen den har tatt inn, og regulering av energimetabolismen i mennesket involverer et komplekst samspill mellom fordøyde næringsstoffer, hormoner og utveksling av substrater mellom organer for å sørge for en konstant og adekvat forsyning av drivstoff til alle kroppens organer. Vi vil videre se på dette samspillet for å lage en bakgrunn for det vidunderet menneskekroppen er.

Så og si all energi som opprettholder mennesket stammer fra, direkte eller indirekte, nedbrytning og frigjøring av energi lagret i karbon-karbon bånd som ble dannet i planter under fotosyntesen (2). Den næringen vi spiser skiller ikke ut igjen, men brukes opp eller lagres i form av glykogen eller fett. I magesekken og tarmen brytes karbohydrater ned til monosakkarider (glukose, fruktose og galaktose), proteiner ned til aminosyrer og fett ned til frie fettsyrer, og disse absorberes og fraktes via blodet til målorganer for å metaboliseres. For eksempel fraktes monosakkarider til lever- og muskelceller for enten å oksideres for å frigjøre energi, eller konverteres til glykogen og fett for å lagres. Glukose er høyst hydrofilt, det vil si at det tiltrekker seg vannmolekyler, og når det lagres som glykogen blir volumet større på grunn av vannet

rundt. Fett derimot er svært hydrofobt og kan pakkes mye tettere. Energitettheten i disse molekylene er henholdsvis 1,5 kcal/g og 9,4 kcal/g, leveren lagrer cirka 100 g glykogen og skjelettmuskulaturen ytterligere 700 g til sammen. Resten av næringen lagres som fett, noe som virker logisk i og med at dette er den mest plassøkonomiske formen for lagring.

ATP- den universelle energivalutaen

Men hvordan kan alle de ulike celletypene benytte seg av energien som ligger lagret i kroppen?

Nøkkelen til dette ligger i ATP, et molekyl som inneholder mye energi i to av bindingene sine og kan brukes av alle molekyler, ATP kalles derfor for naturens egen energivaluta. ATP står for adenosin-tri-fosfat og består av en nitrogenholdig ring, adenin, et femkarbon sukker, ribose, og tre fosfatgrupper, hvor de to siste er koblet til resten av molekylet via høyenergi-bånd. Det samme gjelder for GTP, en slektning av ATP. Energien i fosfatbindingene i ATP-molekylet ligger ca midt på skalaen som måler frigjort energi sammenlignet med fosfatbindinger i andre molekyler, hvilket vil si at ADP kan motta energi fra komponenter som er høyere på den frie energiskalaen selv om P_i er tilstede, og motsatt kan også frigjøre energi til komponenter som ligger lavere på den frie energiskalaen. ATP kan derfor lagre energi avledet fra energifrigjørende reaksjoner og løslate energi som er nødvendig til å drive andre kjemiske prosesser (2).

Hvordan dannes ATP?

Ved glykolysen konverterer cellen et glukosemolekyl til to pyruvatmolekyler. Denne prosessen krever to ATP og danner fire, hvilket vil si en nettoeffekt på to nye ATP-molekyler. Dette kan foregå både ved aerobe og anaerobe forhold. De to pyruvatmolekylene fraktes fra cytosol inn i mitokondriet hvor de dekarboksyleres ved oksidasjon og vi får to reduserte nikotinamide adenine dinukleotide (NADH) molekyler som kan gi opphav til tre eller fem ATP. Det andre produktet av denne reaksjonen er acetyl CoA som kan gå inn i sitronsyresyklusen, også kalt indre respirasjon eller oksidativ dekarboksylering fordi 2-karbon fragmentet acetyl CoA ender opp som to CO_2 molekyler. Sitronsyresyklusen ivaretar den frigjorte energien i form av GTP og de reduserte elektronbærerne NADH og $FADH_2$. Mitokondriet utvinner energien fra de to

reduerte nukleotidene via oksidativ fosforylering, og sluttresultatet er 1,5 ATP per FADH₂ og 2,5 ATP per NADH. Til sammen dannes det 30 eller 32 ATP fra et glukosemolekyl når det er oksygen tilstede. Celler som har få eller ingen mitokondrier, som for eksempel type IIb-muskelfiber og erythrocytter, avhenger utelukkende av anaerob glykolyse (2).

Noen vev i kroppen er helt avhengige av glukose for å danne ATP, blant disse er hjernen og anaerobe vev som erythrocytter og hvite blodceller, benmarg og nyremargen. Kroppen løser dette behovet ved å danne nye glukosemolekyler ved glukoneogenese. Hovedsetet for dette er leveren, men cellene i nyrebarken har også glukoneogeneseaktivitet. Forløperne til å danne glukose er laktat som dannes ved glykolyse i skjelettmuskelceller og anaerobe vev, alanin, som hovedsakelig kommer fra glykolyse og transaminasjon av pyruvat i skjelettmuskelceller og glycerol, som frigjøres under lipolysen i fettceller. Ved glukoneogenesen omdannes pyruvat til glukose ved hjelp av egne enzymer som befinner seg inne i mitokondrier eller lumen til endoplasmatisk retikulum, slik at substratene ikke blander seg inn i glykolysen som foregår ute i cytosol. Leveren har også gjensidig regulering av nøkkelenzymene i glykolysen og glukoneogenesen slik at enzymene i den ene prosessen stimuleres av det som hemmer enzymene i den andre. På denne måten vil høye konsentrasjoner av biosyntetiske forløpere og ATP favorisere glukoneogenese. Høye konsentrasjoner av AMP, som er ATP uten sine to høyenergi fosfatbindinger, reflekterer lav energiladning i leveren og vil på den andre siden undertrykke glukoneogenese og favorisere glykolyse (2).

Celler som har mitokondrier kan i tillegg til glykolyse oksidere fett for å danne ATP. Etter et måltid kan overflødig karbohydrater omdannes til triaglycerol, TAGs, som består av tre fettsyrer bundet til et glycerol-molekyl og lagres i adipocytter i fettvevet. Når kroppen igjen har for energi, spalter enzymet hormon-sensitiv-lipase TAGs og de frie fettsyrene som frigjøres fraktes i blodbanen bundet til albumin frem til målcellen som har behov for energi. Her oksideres fettsyren inne i mitokondriet ved beta-oksidasjon, som er en flerstegs prosess hvor to og to karbonfragmenter spaltes av som acetyl CoA. I tillegg dannes en redusert FADH₂ og en

NADH. Hver «runde» i beta-oksidasjonen genererer 14 ATP molekyler, og det siste acetyl CoA-molekylet som er igjen tilslutt representerer ytterligere 10 ATP. Det vil si at en fettsyre med 16 karbonatomer, palmitinsyre, danner $7 \times 14 \text{ ATP} + 10 \text{ ATP} = 108 \text{ ATP}$. (minus to ATP som trengs for å igangsette prosessen).

Ketogenesen

Forlenget fasting, lavkarbo-diett eller ubehandlet diabetes mellitus fører alle til at det ikke kommer glukose inn i cellen, og den brenner fettsyrer i istedenfor. Sluttproduktet, acetyl CoA, hoper seg opp fordi det dannes mer og raskere enn hva sitronsyresyklusen klarer å oksidere. I tillegg stjeler glukoneogenesen oxaloacetat som er inngangspunktet til acetyl CoA i syklusen. Resultatet blir at acetyl CoA heller omdannes til ketonlegemer ved ketogenesen. Ketogenese foregår hovedsakelig i mitokondrier i leveren og resultatet av de tre første stegene er at to acetyl CoA og en H₂O kondenserer sammen til et molekyl acetoacetat, samt to HS CoA og en H⁺. Derfor vil ukontrollert ketogenese føre til en metabolsk acidose, hvilket er tilfelle ved ubehandlet diabetes type 1. Leveren kan enten redusere acetoacetat til d-b-hydroxybutyrate eller dekarboksylerer acetoacetat til aceton. Ekstrahepatisk vev, særlig sentralnervesystemet, SNS, og stripet muskulatur, kan konsumere enten d-b-hydroksybutyrat eller acetoacetat til å produsere to acetyl CoA som kan gå inn i sitronsyresyklusen (2).

Metabolismen under fasting

SNS har lite energi lagret i form av glykogen eller TAGs og er derfor avhengige av leveren, og til en viss grad nyrene, for en konstant tilførsel av energi i form av glukose eller ketonlegemer. Etter et måltid og tidlig i en fastetilstand får hjernen all sin energi fra å oksidere glukose fordi det ikke er ketonlegemer i blodet, og blod-hjernebarrieren stort sett er impermeabel for frie fettsyrer. Siden en kontinuerlig tilførsel av glukose kreves av SNS, har menneskekroppen utviklet omfattende mekanismer for å holde plasmakonsentrasjonen av glukose innenfor en smal rekkevidde, 3,3-7,8 mmol/L. For lav konsentrasjon svekker hjernefunksjonen, mens for høye verdier vil over tid føre til blant annet retinopati, neuropati, nefropati, hvilket er tilfelle

ved dårlig regulert diabetes mellitus. I motsetning til glukosekonsentrasjonen i blodet, kan plasmakonsentrasjonen av fettsyrer variere med 10 gangeren og ketonlegemer variere opptil 100 ganger. Under forlenget fasting over to dager, metaboliserer leveren fettsyrer for å danne ketonlegemer som hjernen kan benytte seg av, slik at glukoneogenese dannet av substrater dannet fra nedbrytning av proteiner kan reduseres(2).

HVA ER FASTE?

Faste er avhold fra – eller reduksjon av - inntak av mat for en bestemt periode. Faste kan gjøres på ulike måter, og hovedpoenget er at fasten induserer en endret metabolsk tilstand som optimaliserer cellenes bioenergetiske funksjon via de ulike mekanismene forklart senere. I dette avsnittet tar vi for oss ulike måter å gjøre en faste på.

DE ULIKE TYPENE

Intermitterende faste (IF)

Intermitterende faste eller intermitterende energirestriksjon, er en måte å faste på hvor man veksler mellom faste og matinntak. Det finnes forskjellige typer intermitterende faste, de tre vanligste beskrives under.

Alternativ dag faste (Alternate Day Fasting, ADF)

Under ADF faster man altså annenhver dag, og det praktiseres både total faste, og modifisert faste, dvs. reduksjon i energiinntak til rundt 25% av daglig kaloribehov, 500-800 kcal, på fastedagene. På ikke-faste-dagene spiser man som vanlig.

Periodisk fasting (Periodic fasting, PF)

Dette er gjentatte fasteperioder av lenger varighet enn 24 timer. En vanlig måte å gjøre dette på er å faste to dager i uken. Noen faster over lenger perioder, opptil flere uker i strekk. Som ved ADF praktiseres det både total og modifisert faste på fastedagene.

Tidsbegrenset faste (Time- restricted feeding, TRF)

Under TRF begrenser man matinntaket til et bestemt antall timer i løpet av et døgn. Dermed får man en minifaste hvert døgn. Varigheten av «spisevinduet» varierer: noen spiser kun ett måltid om dagen, og andre har åpent «spisevindu» i opptil 6-8 timer hver dag.

Forlenget faste (Prolonged fasting)

Dette er en langvarig faste som ikke nødvendigvis gjentas oftere enn en til to ganger per år

Kalorirestriksjon (Caloric restriction, CR)

Ved kalorirestriksjon begrenser man kun energiinntaket i mengde, og ikke i tid, som ved intermitterende eller langvarig faste. Inntaket av mat reduseres vanligvis med 20%- 40%, mens antall måltider forblir det samme.

Man antar at det er forskjell i hvordan de ulike fasteregimene påvirker kroppen, men for å vite dette sikkert må det utføres flere randomiserte studier. Sjelden har mer enn et IF-regime blitt sammenlignet innenfor det samme studiet, og det er foreløpig ikke mulig å gjøre noen klare konklusjoner om hvorvidt et regime har bedre helsebringende effekt enn et annet. Selv om effekten av fasting kan variere ut ifra metoden, resulterer alle metodene i fundamentale metabolske endringer, alle måtene har en gunstig effekt (3). Når leverens glykogenilagre er tømmes, forblir sirkulerende glukosenivåer lave, og fettvevet begynner å frigjøre fettsyrer som konverteres i leveren til ketonlegemer, som dermed frigjøres til blodet som energisubstrat for cellene. Denne overgangen fra glukose til fettsyrer og ketoner som energisubstrat igangsetter en rekke cellulære og molekylære adaptasjoner som faktisk forbedrer kroppens og hjernens evne til kognitiv og fysisk ytelse, og øker motstandskraften mot stress, skader og sykdom, under forlengede perioder av faste/matmangel. I oppgaven for øvrig skiller vi ikke mellom de ulike typene faste – men vektlegger heller de molekylære mekanismene som de ulike typene faste har til felles: metabolsk veksling fra glukose til ketonlegemer som energisubstrat, induksjon av autofagi og produksjon og frigjøring av BDNF. (1, 4-6)

MOLEKYLÆRE OG CELLULÆRE RESPONSER PÅ FASTE

Vi vil videre se på de to cellulære-responsene vi har valgt å fokusere på, nemlig autofagi og BDNF.

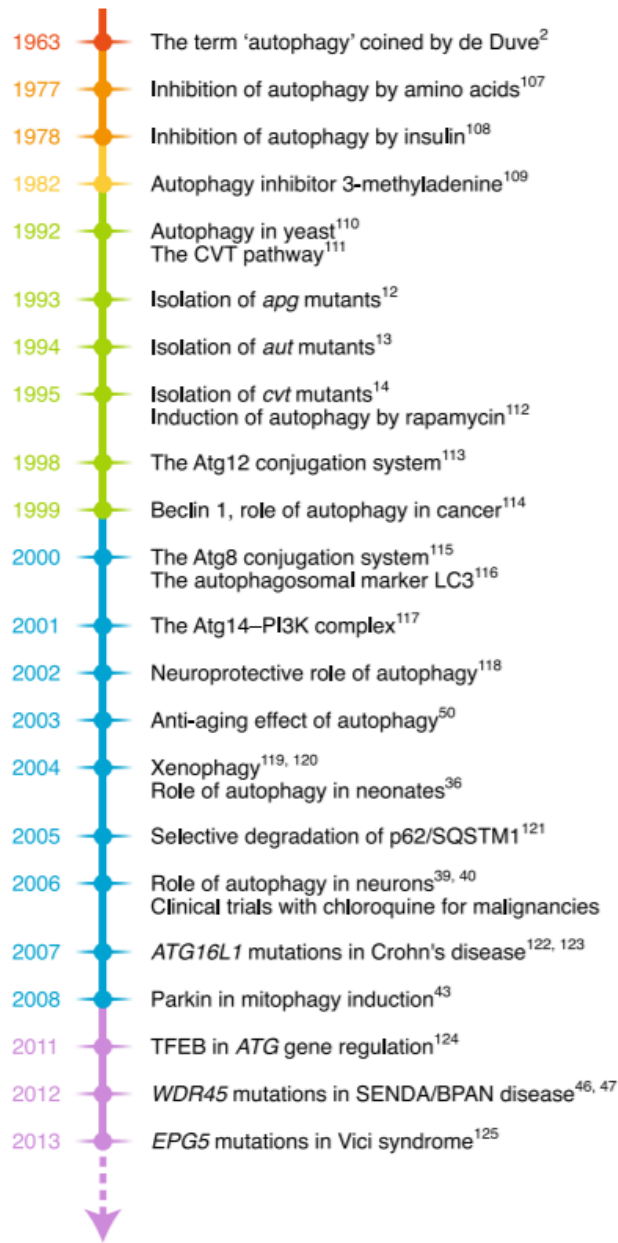
AUTOFAGI

Autofagi er en bevart prosess som finnes i alle eukaryote celler og betyr «selvspising». Cellen bruker autofagi til å resirkulere gamle og slitte organeller og makromolekyler, som brytes ned i lysosomet, slik at nedbrytningsproduktene kan benyttes som byggesteiner til nye molekyler som cellen måtte ha bruk for. Ved å bryte ned membranlipider og proteiner kan cellen generere frie fettsyrer og aminosyrer som blant annet kan brukes til å opprettholde mitokondriell ATP produksjon og proteinsyntese. Autofagi er en basal prosess som bidrar til ivaretagelse av cellens indre miljø, også ved å fjerne langlivede, aggregerte og feilfoldede proteiner og skadede organeller, som er viktig for vekstregulering og aldring. Autofagi er i tillegg involvert i mange biologiske prosesser som utvikling, celledifferensiering og forsvar mot patogener og sult. Fravær av næringsstoffer er den mest potente, kjente fysiologiske årsaken til autofagi (7).

Litt om autofagiens historie

Begrepet autofagi ble brukt allerede på 1860-tallet og henviste da til at kroppen forsyner seg selv med næring når den ikke har tilgang på mat utenifra, og på denne måten klarer mennesket å overleve ved å mates/spise av seg selv. Christian de Duve oppdaget lysosomet i 1955 og reintroduserte termen autofagi i 1963, da i kraft av sin nåværende betydning: den cellulære prosessen hvor intracellulære materialer leveres til lysosomet, eller vakuolen i gjærceller, hvor de degraderes (8). Mellom 1960-1990 ble autofagi studert ved biokjemiske teknikker, og man gjorde utbredte undersøkelser hvor man så på hvilke effekter aminosyre- eller vekstfaktordeprivasjon hadde å si for regulering av autofagi. Men man visste lite om hvilke spesifikke molekyler som var involvert i autofagiprosessen. Det store gjennombruddet kom da

den japanske forskeren Yoshinori Ohsumi begynte å studere autofagi hos gjærceller på slutten av 80-tallet og klarte å kartlegge en rekke autofagirelaterte gener, noe han ble tildelt Nobelprisen i fysiologi/medisin for i 2016. Flere ulike forskningsgrupper klarte på den samme tiden å identifisere andre gener som er viktige for autofagi, og det ble i 2003 bestemt at alle disse skulle navnes ATG, autofagirelaterte, -gener. Det er per dagsdato identifisert 42 ATG-gener, hvor 16 av dem regnes som «kjerne» ATG-gener, og disse er høyst konserverte blant eukaryote celler og har blitt sentrale i forskningen på makroautofagi, se nedenfor, i andre organismer. Den norske forskeren Per Segelen har bidratt med viktige analysemetoder for å måle autofagi i celler fra rottelever. På 2000-tallet kom det nok et gjennombrudd som viste at autofagi også er viktig for å beskytte oss mot sykdom og aldring, og at økt autofagi kan forlenge levetiden til en organisme. Oppdagelsen av ATG-genene har ført til to viktige retninger innenfor videre den videre forskningen på autofagi. For det første har bruken av produktene fra autofagi-genene som markører, gjort det mulig å oppdage spesifikke strukturer i autofagiprosessen. For det andre, har sletting av ATG-gener blitt implisert i ulike organismer, og man har slik kunnet se hvilke fysiologiske konsekvenser fravær av autofagi har. Autofagiens rolle kan grovt sett deles inn i to kategorier: degradering av produkter og intracellulær opprydning av ødelagte organeller og dysfunksjonelle molekyler. Degradering av produkter produserer nye næringsstoffer til cellen, hovedsakelig for å opprettholde cellens livsnødvendige aktivitet når tilgangen på næringsstoffer er lav, og adaptasjon til sult er antageligvis den best bevarte funksjonen til autofagi blant ulike organismer (8). Forskningen på autofagi har hatt eksponentiell vekst det siste tiåret.



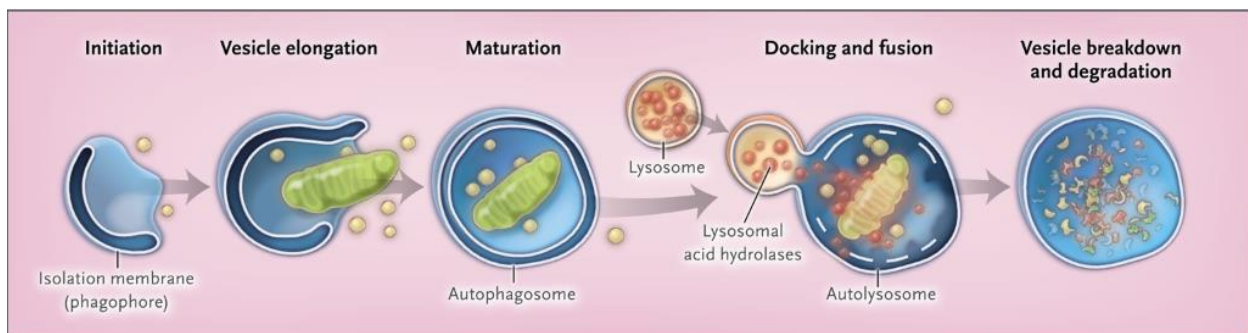
Figur 1 (8). En oversikt over viktige oppdagelser av autofagi.

Hvordan foregår autofagi?

På det basale planet regulerer autofagi omsettingen av proteiner og organeller inne i cellen. I pattedyrsceller kjenner vi i dag tre hovedformer for autofagi: mikroautofagi, makroautofagi og chaperonmediert autofagi. Selv om prosessene er ulike ender de alle med at last fra cellens indre miljø til slutt føres inn i lysosomer hvor det brytes ned og byggeklossene kan anvendes på

nytt. Ved mikroautofagi invagineres membranen til lysosomet og bestanddelene som skal brytes ned tas opp direkte ved membranen (9). Ved chaperonmediert autofagi gjenkjennes en viss aminosyrerekkefølge i proteinene som skal brytes ned av spesielle chaperoner, de foldes ut og transporteres gjennom membranen til lysosomet. Ved makroautofagi samles materialet som skal brytes ned i autofagosomer, som er dobbeltmembran vesikler, og smelter siden sammen med lysosomet. Lysosomets enzymer fasiliterer nedbrytningen av den utvalgte lasten. Blant de tre typene, er makroautofagi den foretrukne veien for cellen til å bryte ned ødelagte organeller og annen debris (9) . Det kan derfor tenkes at mikroautofagi og chaperonmediert autofagi er reserveløsninger som trer inn ved langvarig sult. Makroautofagi er den formen som omtales videre (heretter kalt autofagi).

Autofagi er med i omsetningen av mitokondrier, gjennom den selektive prosessen mitofagi, og andre organeller som for eksempel endoplasmatisk retikulum og perioksosomer. Autofagi har også blitt implisert som regulator ved lipidmetabolisme, og kalles da lipofagi (10). Vi vil nå se på hvordan autofagi forgår og hvilke faktorer som stimulerer eller hemmer denne prosessen.



FIGUR 2 (10, 11): Autofagi skjer i flere trinn: dannelsen av autofagosomet ved først å lage en membran kalt fagofor, utvelgelse av cargo, forlengelse og lukking av fagoforen slik at autofagosomet oppstår, sammensmelting med et lysosom og degradering av innholdet.

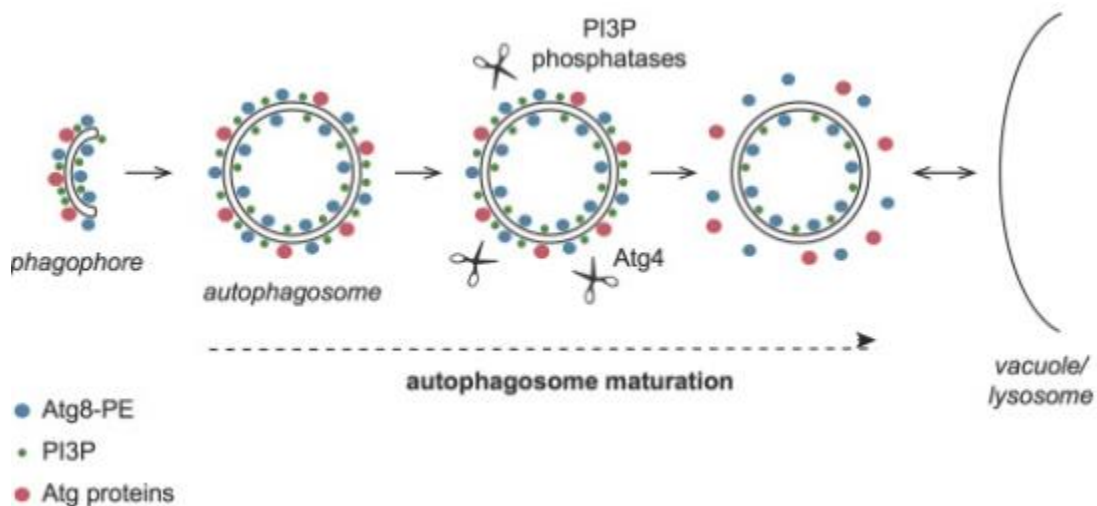
Hvordan oppstår autofagosomet?

Makroautofagi begynner ved at det dannes en dobbelmembran struktur, kalt en fagofor, som ved lukking danner en vesikkel, kalt et autofagosom, som leverer proteinaggater og andre cytosoliske komponenter til lysosomet.

Membranen til autofagosomet, fagoforen, oppstår de novo og selv om det fremdeles ikke er helt klart hvor lipidene i membranen kommer fra, er det enighet om at endoplasmatisk retikulum og Golgi-apparatet er viktige bidragsyttere (12). Det er i tillegg studier som viser at også mitokondrier, endosomer og cellemembranen kan bidra med byggestener til den nye membranen som skal dannes. Autofagosomet dannes ved hjelp av autofagirelaterte proteiner og rundt 40 ATG-gener transkriberes i denne prosessen (13). I gjær samles Atg-proteinene på et spesifikt sted kalt phagophore assembly site (PAS), mens autofagosomer dannes fra flere steder i pattedyrceller. Inaktivering av mammalian target of rapamycin (mTOR), en kinase som når den er aktiv fremmer cellevekst (se senere), er viktig for induksjon av autofagi ved sult. Inhibering av mTOR fører til aktivering av Atg1/ULK kinasen, som fosforylerer Atg13 og FIP200, samt seg selv ved autofosforylering. Aktivering av ULK-komplekset fører til rekruttering av flere Atg proteiner og klasse-III phosphatidylinositol 3-kinase komplekset (PI3K), som blant annet består av lipid kinasen *VPS34* og *Beclin-1* (2). *VPS34* danner PI3P ved å fosforylere fosfatidyl inositol. PI3P er essensiell for rekruttering av andre Atg-proteiner og dannelsen av fagoformembranen. PI3K og Atg-proteinene fører til aktivering av to ubiquitin-liknende konjugasjonssystemer, Atg12-Atg5-Atg16 og Atg8-phosphatidylethanolamine/LC3-II komplekset, som sammen med *Atg9*, *Atg2* og *Atg18* bidrar til forlengelse og utvidelse av fagoformembranen, hvilket til slutt resulterer i en fisjon av endene slik at det dannes et lukket autofagosom med en indre og ytre membran. Det har lenge vært usikkerhet rundt hvilke proteiner som bidrar til den endelige lukkingen av fagoforen, men i fjor kom det forskning som viser at prosessen låner proteiner fra et annet system, nemlig fra det endosomale sorteringsanlegget, ESCRT (endosomal sorting complex required for transport). Et endosom er en membranavgrenset blære inne i cellen som oppstår ved endocytose, hvor cellen lager en innbuktning i yttermembranen som tilslutt avsnøres og innhold fra utsiden transporteres inn i cellen inne i endosomet. Forskerne viste ved

levende celle fluorescensmikroskopi at en subenhet fra ESCRT-III, CHMP4B, ble forbigående rekruttert til begynnende autofagosomer ved sult induisert autofagi og mitofagi. De viste også at den samme subenheten, CHMP4B, ble innhentet på et av de siste stegene i mitofagosomdannelsen og at tiden for å danne et autofagosom økte betraktelig når de slettet den regulatoriske subenheten CHMP2A (14). PI3K komplekset og Beclin-1 er også involvert i regulering av endocytose og celledød. Reguleringen av PI3K-komplekset skjer i all hovedsak via proteiner som interagerer med Beclin-1 (9). Analyse av genuttrykk i hjernen til eldre personer sammenlignet med yngre individer viste en nedregulering av autofagigener som ATG5, ATG7 og BECN1 med alderen, og dette kan være grunnen til mangelfull autofagi i aldringsprosessen (10).

Den forseglede vesikkelen har fremdeles nesten alle Atg-proteinene sittende fast på overflaten, og disse resirkuleres for å kunne brukes på nytt. Man anser to steg i prosessen som nøkkelen til å definere autofagosomet som en unik organelle: konjugeringen av det ubiquitin-liknende proteinet Atg8/LC3 til fosfatidylethanolamine(PE) (kalt LC3-II når bundet til PE) og dannelsen av PI3P. Mange av Atg-proteinene binder til LC3-II på autofagosom-membranen via en spesiell LC3-interagerende region (LIR). Etter lukkingen av fagoforen, kløyves LC3-II fra den ytre membranen ved proteasen Atg4. Også de-fosforlyring av PI3P fører til destabiliseres av Atg proteiner, som frigjøres for ny bruk (figur 3).



FIGUR 3 (15): Den blå prikken symboliserer Atg8-PE/ LC3-II, og er det mest brukte molekylet for å måle nivået av autofagi i en celle.

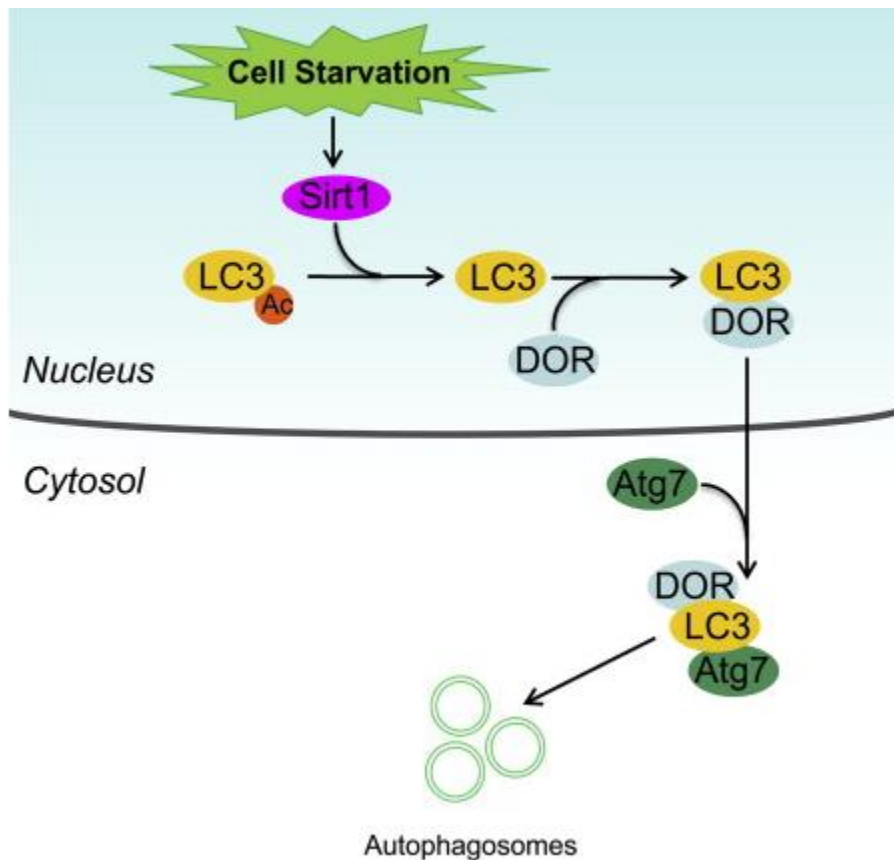
Etter at autofagosomet er dannet, smelter den ytre membranen sammen med den lysosomale membranen og det dannes et autofagolysosome. LC3-II er bundet til både den indre og den ytre membranen av autofagosomet, og er det eneste proteinet som binder spesifikt til fagoforen, autofagosomet og autofagolysosomet. Mengden av LC3-II er sterkt korrelert med nivået av autofagosomer i cellen, og LC3-II er den mest brukte markøren for å måle autofagi (16). Mikrotubuli er viktig for transport av autofagosomer til lysosomer for fusjon. Det er demonstrert at forbindelser som hemmer mikrotubuli-funksjoner også fører til redusert mengde autofagolysosomer i cellen, mens mengden autofagosomer øker siden de da ikke kan fraktes til lysosomet (16).

Hva induserer autofagi?

Autofagiprosessen er en nøye regulert signalvei som forsterkes under tilstander som fører til økt cellulært stress. Eksempler på cellulært stress er sult, mangel på vekstfaktor (GF), hypoksi, frie oksygen radikaler, virale infeksjoner, DNA skade, proteinaggregater eller ødelagte organeller. Under slike forhold fører autofagi til at cellen klarer å tilpasse seg de nye forhold ved at den bidrar med byggeklosser som er essensielle i syntesen av nødvendige makromolekyler gjennom nedbrytningen av mindre viktige strukturer (16).

Fravær av næringsstoffer fører, som tidligere nevnt, til autofagi. I kultiverte pattedyrsceller oppstår autofagi i løpet av minutter når det ikke er næring tilstede, og maksimale nivåer av autofagi skjer hvis det samtidig også er fravær av vekstfaktorer (17). Vi har sett at LC3-II er en viktig markør for autofagi, og det er vist at LC3 i velernærte celler befinner seg inne i cellekjernen, mens LC3 oppholder seg ute i cytoplasma når cellen sult. Sirtuins 1, en NAD-avhengig deacetylase, deacetylerer LC3 inne i kjernen og tillater dermed at LC3 binder seg til proteinet DOR og de returnerer sammen til cytoplasma hvor LC3 kan bindes til Atg7 og andre

autofagifaktorer. Deretter konjugeres LC3 til PE i fagofor membranen og autofagiprosessen er i gang (18). Mus med knockout for Sirt1-genet viser en phenotype som står i samsvar med forringet autofagi: opphoping av p62, et substrat for autofagi, samt ødelagte organeller, forstyrret energihomeostase og perinatal død. Sirt1 deacetylerer også transkripsjonsfaktoren FOXO3, som går inn i nucleus og oppregulerer multiple autofagirelaterte gener, som ULK2, Beclin1, VPS34, ATG12, LC3 og mange flere (17).



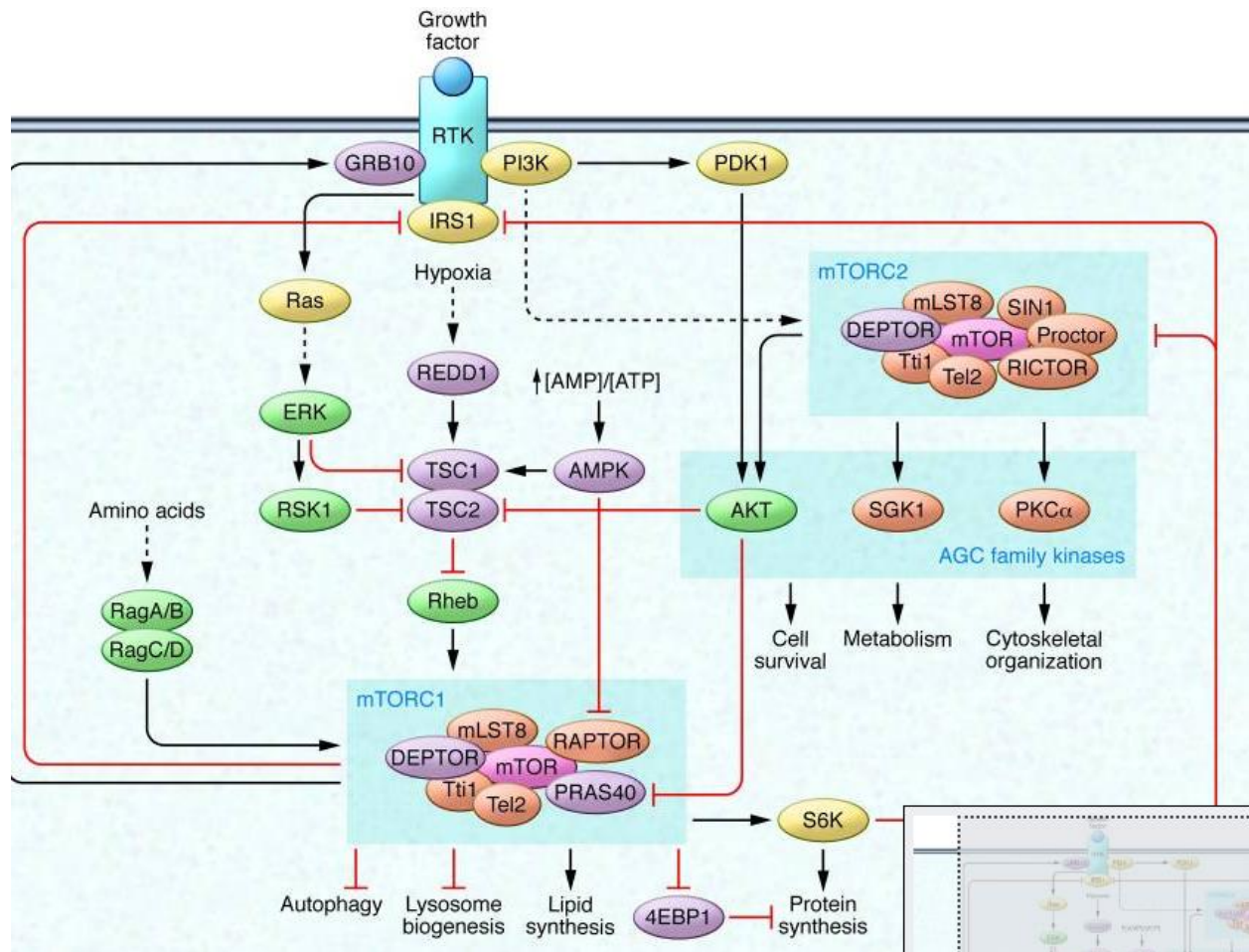
FIGUR 4 (18): LC3 befinner seg inne i cellekjernen under velernærte forhold, men deacetyleres av Sirt1 og beveger seg ut til cytosol når cellen ikke lenger har tilgang på næring. LC3 bidrar der til oppretting av autofagosomet, konjugert til PE.

5'AMP aktivert protein kinase, AMPK

AMPK er en cellulær energisensor og responderer på lave ATP-nivåer i cellen. AMPK oppregulerer signalveier som fyller opp igjen forsyninger til ATP-syntese, inkludert oksidasjon av fettsyrer og autofagi. Sirt1 og AMPK samarbeider i en positiv tilbakemeldings-sløyfe som igangsetter autofagi ved fravær av næringsstoffer. Inhibering av mTOR er en viktig måte AMPK igangsetter autofagi på.

mTOR

«Mammalian target of rapamycin», mTOR, er en serin/threonin-kinase, det vil si at den fosforylerer en OH-gruppe på sidekjeden til en serin- eller threonin-aminosyre i et protein eller polypeptid. mTOR former to ulike signaliseringskomplekser, mTOR complex 1 (mTORC1) og mTORC2, som bindes til multiple samarbeids-proteiner. De to kompleksene har forskjellige substrater og utfører derfor ulike nedstrøms-signalveier for å påvirke cellens funksjon.



FIGUR 5 (19): Viser det komplekse samspillet rundt mTOR, og at mTOR hemmer autofagi og heller fremmer nydannelse av proteiner.

Serin/threonin-kinase reseptorene har mange forskjellige funksjoner, blant annet regulerer de celleproliferasjon, programmert celledød (apoptose), celledifferensiering og utvikling av embryo. Næringsstoffer, vekstfaktorer og cellulært energinivå er avgjørende for cellevekst og mTOR er hovedregulatoren av cellulær metabolisme. mTOR integrerer ulike stimuli og signaler til å igangsette syntese av proteiner, lipider og nukleotideri (19). mTOR stimuleres oppstrøms av vekstfaktor/PI3K/AKT-signalveien, eksempler på vekstfaktorer er insulin og insulin-like-growth factor, IGF. Aminosyrer, som er essensielle komponenter i proteinsyntese, er også avgjørende regulatorer av mTOR og mTORC1 aktiveres når det finnes aminosyrer tilstede.

Yoshinori Ohsumi og Takeshi Noda fant på slutten av 90-tallet ut at Tor er involvert i kontrollen av autofagi hos gjærtypen *Saccharomyces cerevisiae*. Når rapamycin, en inhibitor av Tor, ble tilført gjærcellene, ble autofagi igangsatt selv om det fantes næringsstoffer tilstede. Det ble også undersøkt hva som skjedde i celler med muterte Tor-proteiner som var temperatur-sensitive når temperaturen var ugunstig. Autofagi ble også da induert selv med næringsstoffer tilgjengelig. Disse resultatene indikerer at Tor negativt regulerer induksjonen av autofagi og Tor er det første molekylet som ble vist at har en sentral rolle i sult-signaliseringsveien som fører til autofagi (20).

BRAIN DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR

BDNF er en vekstfaktor som er relativt ny i en evolusjonær sammenheng. Genene som koder for BDNF og dens reseptor TrkB finnes i virveldyr, men ikke i ormer, fluer og lavere arter. Det antas derfor at BDNF og andre nevrotroner er essensielle for utviklingen av virveldyrenes nervesystem. (21)

STRUKTUR

BDNF tilhører nevrotrofinfamilien, og ligner strukturelt på nerve growth factor (NGF) og neurotrophin 3,4,5 og 6. (NT 3-6). BDNF syntetiseres i endoplasmatiske retikulum som et 32-35 kDa forløperprotein (proBDNF), som bearbeides i golgiapparatet. Den siste versjonen av proBDNF kløyves av et bestemt protein (konvertase enzym) til biologisk aktivt modent 13kDa BDNF (mBDNF). Strukturelt ligner BDNF NGF og NT3,4 og 5. Neurotrofinene består av en ikke-kovalent bundet homodimer med et signalpeptid etter initieringskodon og proregion med et N-bundet glykosyleringssete. (22, 23)

SIGNALVEIER

Reseptoren for BDNF er tropomyocin reseptor kinase B (TrkB), som sammen med BDNF er uttrykt i stor grad i hjernen. Signalering med nevrotrofin regulerer nervecellers overlevelse, proliferasjon og axon og dendrittvekst via TrkB reseptorer. Aktiverning av TrkB regulerer G proteiner, inkludert MAP kinase og Ras, PI3-kinase og fosfolipase C. Når BDNF aktiverer TrkB aktiveres ulike intracellulære reaksjonsveier, som fører til nevralt plastisitet, nevrogenese, økt stresstoleranse og overlevelse av cellen (24).

FUNKSJON

BDNFs funksjoner er å stimulere nevrogenese, modning av synapser under utvikling, og funksjonell og strukturell synaptisk plastisitet i CNS. BDNF virker både på nerveceller og også enkelte typer gliaceller. (23)

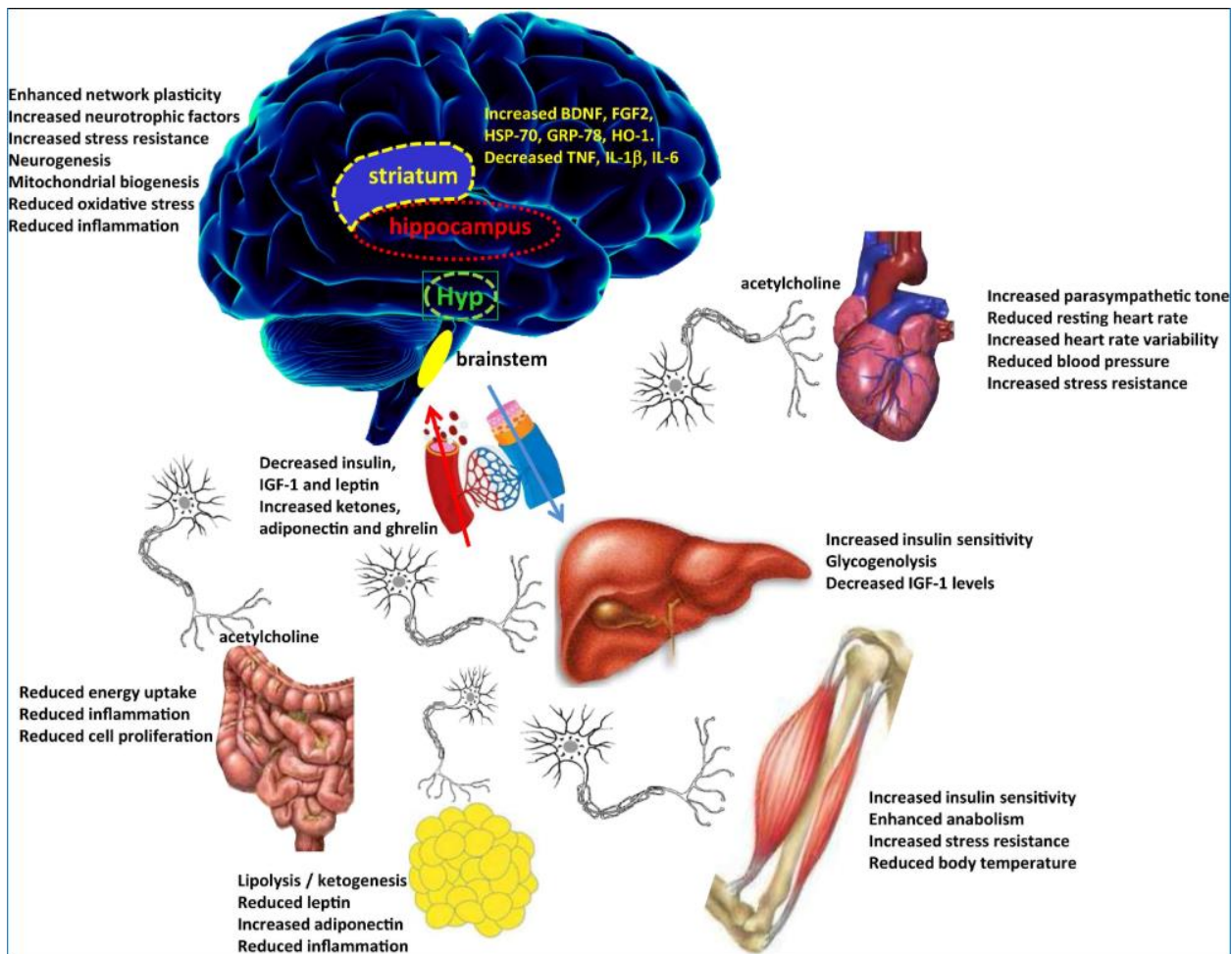
Presynaptisk fører signallerings med BDNF/TrkB-komplekset til økt frigjøring av neurotransmitterer. Postsynaptisk fører komplekset til økt funksjon av ionotrope glutamatreseptorer. BDNF som mediator kan også bidra til langtidspotensiering via vedvarende TrkB-aktivering som kan påvirke for eksempel lokal proteinsyntese, remodellering av spinae og gentranskripsjon, og er dermed viktig for læring og hukommelsesprosesser (25, 26).

FASTE OG BDNF

Intermitterende fasting resulterer i økt produksjon av BDNF. (27) Studier gjort på rotter og mus har vist at IF øker uttrykk av BDNF i flere regioner av hjernen, og at BDNF medierer IF-indusert forbedring av synaptisk plastisitet, nevrogenese og nevronal motstand mot sykdom og skade. (28) I studier hvor man har analysert genuttrykk ved CR og ADF har man funnet økt uttrykk av en rekke gener som koder for proteiner som promoterer cellers overlevelse, deriblandt BDNF. (27)

To nylige studier viste at BHB induserer BDNF i hippocampus og cortikale nevroner in cellekulturer og in vivo (29, 30) Disse tyder på at BHB i seg selv er et signal som alarmerer nevronene i hjernen om at den metabolske veksling har skjedd.

FASTE OG HJERNEN



FIGUR 6: Fasting påvirker hjernen og hjernen påvirker igjen alle deler av kroppen som er involvert i metabolismen. Oversiktsbilde over virkning av intermitterende faste på nervesystemet og hvilke konsekvenser dette har for resten av organismen (28).

Intermitterende faste modifiserer nevrokjemi og aktiviteten i nevralt nettverk på måter som optimaliserer hjernens funksjon og den perifere energimetabolismen. Fire regioner av hjernen er spesielt viktige i adaptive responser på IF, inkludert hippocampus (kognitiv prosessering), striatum (kontroll over kroppsbevegelser), hypothalamus (kontroll over matinntak og kroppstemperatur) og hjernestammen (kontroll over det kardiovaskulære systemet og

fordøyelsessystemet). IF øker parasymptisk aktivitet mediert ved acetylkolin i nevroner som innerverer tarm, hjerte og arterier, hvilket resulterer i bedret tarmmotilitet og redusert hjerterefrekvens og blodtrykk. Ved å tømme leverens glykogenlagre bidrar faste også til lipolyse og generering av ketonlegemer, som resulterer i redusert mengde kroppsfett. IF øker insulinsensitiviteten i muskel og leverceller og reduserer IGF-1 produksjon. IGF-1 påvirker nesten alle cellene i kroppen, og er den kraftigste aktivatoren av AKT-signalveien, som stimulerer cellevekst og proliferasjon (dannelse av nye celler). Når cellene ikke stimuleres til å dele seg, har de tid til å blant annet kontrollere og reparere DNAet sitt bedre før de deler seg, noe som igjen vil være kreftforebyggende. Under oksidativ fosforylering, dannelsen av ATP, hopper elektroner via ulike bærere i elektrontransportkjeden og tas tilslutt i mot av et oksygenmolekyl. Dette er kalles, som tidligere nevnt, for den indre celleåndingen. Noen ganger vil antall elektroner overskride antall positive ladninger i mottakermolekylet, og det oppstår oksygenradikaler. Et oksygenradikal er en felles betegnelse på oksygenatomer og molekyler som inneholder oksygen, og hvor oksygenet har et uparet elektron i det ytterste skallet. Det vil gi molekylet en negativ ladning, og gjøre det sterkt reaktivt. Oksygenradikaler kan inngå i oksidasjon av cellemembraner og forårsake celledød. Oksidativt stress vil si en ubalanse mellom produksjon og nøytralisering av oksygenradikaler fra celleåndingen, og er forbundet med sykdomsbilder som kreft, aterosklerose og diabetes. Serummarkører for oksidativt stress og inflammasjon reduseres etter to til fire uker hos pasienter som står på en form for kalori restriksjon (28).

Perifere signaler

Mange neuroaktive signalmolekyler frigjøres til blodbanen fra perifere organer under faste. I tillegg til BDNF (se eget avsnitt) kan vi nevne ghrelin som er et hormon produsert i celler i magesekken. Ghrelin frigjøres til blodstrømmen under faste hvor det transporteres inn til hjernen og påvirker sultsenteret i hypothalamus for å indusere sultfølelse. Senere forskning har vist at ghrelin også produseres av hjernen, jejunum, duodenum, kolon, lungene, leveren, fettvev, placenta og lymfoid-vev (31). Matinntak inhiberer ghrelinfrigjøring. Ghrelin påvirker plastisitet og resiliens i nevralt nettverk, inkludert nettverk involvert i motivasjon og kognisjon

(32, 33). I tillegg undertrykker ghrelin cytokin-utskillelse og motvirker dermed inflammasjon (31).

Hjernen og ulike former for redusert inntak av næring

Tre faktorer er avgjørende for hjernens optimale funksjon: intermitterende faste, daglig fysisk aktivitet og intellektuelle utfordringer (5). I dagens samfunn blir vi møtt med mange intellektuelle utfordringer, men for de færreste er fysisk aktivitet og intermitterende faste en del av dagliglivet, slik det var en del av hverdagen tidligere i menneskets historie.

	Kalorirestriksjon	Intermitterende faste
Kognisjon	Bedret hukommelse	Bedret hukommelse
Motorisk funksjon	Bedret	Bedret
Nevrogenese	Ingen endring	Økning
Smerteterskel	Økt	-
BDNF, GDNF	Ingen endring eller økning	Økning

FIGUR 7: Tabellen er hentet fra Mattson, M. P. Energy intake, meal frequency and health, A neurobiological perspective, og viser effekten av kalorirestriksjon og intermitterende faste på ulike funksjoner i hjernen. (27)

Nevrale nettverk og cellulære signalveier som medierer adaptive responser på faste i hjernen

Nevroner i hippocampus spiller en viktig rolle i læring og hukommelse, og er sårbare for dysfunksjon og degenerasjon i Alzheimers sykdom, slag, traumatisk hjerneskade og epilepsi. Gyrus dentatus inneholder nevroner som mottar input fra nevroner i entorhinalcortex som tjener som et ledningssystem for sensorisk informasjon fra høyere cerebrale kortikale regioner involvert i respons på sensorisk input og kognitive prosesser som er generert internt. Ved faste, økes aktiviteten i disse nevronene, hvilket fører til økt produksjon av BDNF som promoterer vekst og vedlikehold av dendritter og synapser, og også øker produksjon og overlevelse av nye nevroner fra nevrale stamceller (28).

FASTE SOM TERAPI I NEVROLOGISKE SYKDOMMER

Faste forebygger og motvirker metabolsk syndrom (en fellesbetegnelse for en samling av riskikofaktorer for hjerte- og karsykdom og diabetes type 2, hvor man typisk ser høyt blodtrykk, overvekt, økt midjemål, ugunstig lipidprofil og utskillelse av proteiner i urinen) som er en av hoved risikofaktorene for neurodegenerative lidelser. I dyremodeller har faste vist seg å bedre kognisjon, hindre aldersrelatert kognitivt tap, redusere hastigheten av neurodegenerasjon, redusere hjerneskade og forbedre gjenoppretting av funksjon etter slag, og dempe de patologiske og kliniske egenskapene av epilepsi og multippel sklerose (34)

Tre til fem dagers faste reduserer blodglukose med 30%-40%, inhiberer glykolyse, reduserer vekstfaktoren IGF-1 med 60%, øker fem til ti ganger IGFBP1 som binder IGF-1. Dette forsinker mitose og gir cellen bedre tid til å gå over og reparere eventuelt skadet DNA før den deler seg. Derfor forebygger faste utviklingen av kronisk, overflødig og potensielt dysregulert glukosemetabolisme, og opprettholder insulinsensitivitet og vekstfaktorsignalling, som igjen påvirker nevronenes energiomsetting positivt.

Faste reduserer inflammasjon ved å redusere uttrykk av proinflammatoriske cytokiner som IL-6 og TNF α . Siden inflammatoriske prosesser underbygger mange ulike neurologiske sykdommer, kan man tenke seg at fastingens evne til å redusere inflammasjon (både systemisk og nevralt), forhindrer neurologiske sykdommer. (28)

Intermitterende fasting har rapportert å forbedre funksjon og retardere molekylære og cellulære sykdomsprosesser i dyremodeller av Alzheimers sykdom, Parkinsons sykdom, Huntingtons sykdom og slag. (5)

Stillesittende livsstil med overinntak av næring i forhold til metabolsk behov, og med manglende metabolsk veksling utelukker optimal hjernehelse. Det hurtig økende overvektsprommetet i befolkningen har de siste 40 årene bidratt til en epidemi av kognitiv svekkelse og demens, som trolig vil intensiveres i tiårene framover. (35, 36)

FASTE OG NEVRODEGENERATIVE LIDELSER

FASTE OG ANDRE SYKDOMMER SOM RAMMER HJERNEN

SLAG

Et hjerneslag er en iskemisk tilstand som skyldes en plutselig forstyrrelse i hjernens blodtilførsel, enten forårsaket av en blodpropp (90% av tilfellene) eller av en hjerneblødning (10% av tilfellene). Dette kan føre til tap av nevroner, nevroinflammasjon og funksjonell nevralt reorganisering.

FASTE OG SLAG

Studier på dyr har vist at faste før et iskemisk slag reduserer hjerneskade og bedrer gjenoppretting av funksjon. Gnagere som ble satt på ADF i forkant av okkludering av ACM viste mindre hjerneskade og bedre funksjon i etterkant sammenlignet med gnagere som fikk spise ad.lib. (55) Mus som ble satt på TRF tre måneder før ACM okklusjon viste økt nevrogenese i hippocampus og subventrikulære soner, og infarktene ble bare halvparten så store som hos mus som spiste ad.lib. (56) Rotter som ble satt på TRF tre måneder før og 70 dager etter global cerebral ischemi viste vedvarende forbedringer i spatial hukommelse sammenlignet med kontrollgruppen. (57) Det er nærliggende å tenke at økte nivåer av BHB og BDNF, samt bedret mitokondriefunksjon, aktiverte stress-signalveier og redusert nevroinflammasjon er viktige årsaker.

Foreløpig finnes det ingen studier på direkte effekter av faste ved slag, men faste reduserer nivåene av pro-inflammatoriske faktorer, som C-reaktivt protein, IL-6 og homocystein, som kan hindre formasjonen av aterosklerotiske plakk, som er en av hovedårsakene til slag hos mennesker.(58)

DEPRESJON

Depresjon er en psykisk lidelse som karakteriseres av nedtrykthet, tristhet, tomhetsfølelse, redusert initiativ og interesse for andre og tidligere gledesfylte aktiviteter, oppgang eller nedgang i vekt, økt eller redusert appetitt, søvnforstyrrelser, skyldfølelse, selvbefridelse, konsentrasjonsproblemer og selvmordstanker- eller planer. Årsakene til depresjon kan være kroppslige sykdommer eller bivirkninger av medikamenter, og depresjon kan også komme uten en fysiologisk grunn. Basert på effekten av antidepressive medikamenter, antar man at serotonin-nivåene i hjernen kan ha noe med depresjon å gjøre.

Stress-relatert sykdom, inkludert depresjon korresponderer til redusert hippocampusvolum i pasienter (59). Hippocampus mottar input fra hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen som modulerer stress-responser og er viktig i emosjonell kognisjon og hukommelse. BDNF og TrkB-nivåer er redusert i hippocampus i vev tatt post mortem fra suicidpasienter og pasienter med MDD (26). Gitt at uttrykk av BDNF er redusert ved stress, kan strukturelle endringer i hippocampus relatert til depresjon tilskrives reduksjonen av BDNF og TrkB.

Prefrontal cortex, som også er viktig for emosjonell prosessering har også blitt undersøkt i forhold til en mulig relasjon til depresjon. I pasienter med depresjon har man funnet redusert volum av prefrontal cortex, som henger sammen med redusert uttrykk av BDNF og TrkB.

Serotonin kan forbedre humøret og beskytte nevroner mot degenerasjon blant annet gjennom å stimulere produksjon av BDNF. BDNF kan igjen forbedre overlevelse og vekst av serotonerge nevroner. (60)

Artikkelen «BDNF a key transducer of antidepressant effects» tar for seg hvordan aktiveringen av BDNF er avgjørende for den anxiolytiske og antidepressive virkningen av de konvensjonelle antidepressive midlene selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI) og serotonin og adrenalin reopptakshemmere (SNRI) (4) så vel som behandling med ketamin. De spør seg om aktiveringen av BDNF er en tilleggsfaktor, eller selve hovedmekanismen bak den antidepressive effekten (61)

AKUTT HJERNESKADE

I forsøk på rotter viste det seg at å faste i 24 timer etter traumatisk hjerneskade minsker hjerneskade og kognitivt tap (62) Dette kan tyde på at repeterende sykluser av en metabolsk utfordring (IMS), enten i form av faste eller fysisk aktivitet, beskytter nevroner og forbedrer resiliensen etter skade. (4) IMA må føre til aktivitet som er tilstrekkelig til å tømme leverens glykogenlagre og elevere sirkulerende ketonnivåer, etterfulgt av en gjenopprettingsperiode med spising, hvile og søvn.

OPPSUMMERING FASTE OG SYKDOM

I en artikkel i tidsskriftet Nutrients fra 2019 fant vi denne oversikten over evidens for faste som terapi i forebygging og behandling av vanlige neurologiske sykdommer (i både mennesker og dyr) (34). Tabellen er her oversatt til norsk.

SYKDOM	EVIDENS I DYR	EVIDENS I MENNESKER
Metabolsk syndrom (en hovedrisikofaktor for utviklingen av neurologisk sykdom)	Reduserer fedme Øker insulinsensitivitet Reduserer hypertensjon	Reduserer fedme Øker insulinsensitivitet Reduserer hypertensjon
Kreft (inkludert kreft som involverer hjernen)	Forebygger sannsynligvis formasjon av tumorer, og kan muligens behandle allerede etablerte tumorer Bedrer tumorers respons på kjemoterapi	Reduserer kjemoterapirelaterte bivirkninger Kan beskytte normale celler mot kjemoterapi
Nevrodegenerasjon	Forbedrer kognisjon, bremser aldersrelatert kognitiv nedgang, bremser nevrodegenerasjon	Ikke noe direkte evidens (kun indirekte evidens fra fordelene ved ketogen diett)
Slag	Reduserer hjerneskade Bedrer gjenoppretting av funksjon	Ikke noe direkte evidens
Epilepsi	Minsker sannsynligvis alvorlighetsgrad og hyppighet av anfall	Minsker alvorlighetsgrad og hyppighet av anfall

Multipel sklerose

Demper patologi og symptomer på eksperimentell autoimmune encephalomyelitt	Ikke noe direkte evidens. (Kun indirekte preliminær evidens fra fordelene av FMD)
--	---

Tabellen viser at det kan finnes muligheter for å behandle ulike sykdommer hos mennesket ved fasting, men vi at vi per dags dato mangler tilstrekkelige beviser for å bekrefte at funnene hos gnagere også gjelder organismen vår.

Ved å studere publisert litteratur har vi funnet ut at det er mye som tyder på at det er helsebringende å redusere inntak av mat, og at induksjon av autofagi og dannelse av BDNF er medvirkende årsaker til den helsebringende effekten. I en tid med stigende helsekostnader og økt prevalens av neurologiske sykdommer, vil introduksjon av et selvstyrt, kostnadsfritt og effektivt terapeutisk alternativ være svært velkomment. Vi gleder oss til å følge forskningen videre og håper vi kan være med på å introdusere fasting som et alternativ til behandling i vår fremtidige praksis.

ORDLISTE

A β Beta-amyloid

Arteria Cerebri Media (ACM)

Alternate day fasting (ADF)

B-Hydroxybutyrat (BHB)

Dette er et ketonelegeme generert fra fettsyrer under faste og forlenget fysisk aktivitet, som fungerer som en cellulær energireserve, og er et signalmolekyl som induserer uttrykk av brain derived neurotrophic factor.

Caloric restriction (CF)

Intermittent fasting (IF)

Intermittent metabolic switching (IMS) *Intermitterende metabolsk veksling*

Brain-derived neurotrophic factor. (BDNF) *Hjernerderivert nevrotrof factor*

Et protein som produseres og frigjøres fra nevroner som respons på synaptisk aktivitet, fysisk aktivitet og faste, som forbedrer synaptisk plastisitet og cellulær motstand mot stress.

Mitokondriell biogenese

Proliferasjon av mitokondrier i nevroner i respons på metabolske utfordringer og nevrotrofiske faktorer til å produsere nye mitokondrier som promoterer synaptisk plastisitet og cellulær motstand mot stress.

Deacetylase

Et enzym som fjerner en acetylgruppe fra lysinresidualer av substratproteiner. SIRT1 og SIRT3 er deacetylasen som spiller viktige roller i adaptive responser på metabolske utfordringer i nevroner.

ARBEIDSFORDELING:

Vi har sammen skrevet forordet, definisjonene av de ulike typene faste og oppsummeringen.

Ragnhild har skrevet kapittelet om metabolisme og autofagi.

Torunn har skrevet om BDNF, faste og hjernen, faste og nevrodegenerative sykdommer, samt faste og andre sykdommer som rammer hjernen.

REFERANSER

1. Mattson MP. Energy intake and exercise as determinants of brain health and vulnerability to injury and disease. *Cell Metab.* 2012;16(6):706-22.
2. Shulman GI, Petersen KF. Metabolism. In: Boron WF, Boulapaep EI, editors. *Metabolic physiology*, third edition. Philadelphia: Elsevier; 2017. p. 1170-98.
3. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev.* 2017;39:46-58.
4. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(2):63-80.
5. Mattson MP. Lifelong brain health is a lifelong challenge: from evolutionary principles to empirical evidence. *Ageing Res Rev.* 2015;20:37-45.
6. Mattson MP. An Evolutionary Perspective on Why Food Overconsumption Impairs Cognition. *Trends Cogn Sci.* 2019;23(3):200-12.
7. Ravanan P, Srikumar IF, Talwar P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses. *Life Sci.* 2017;188:53-67.
8. Mizushima N. A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease. *Nat Cell Biol.* 2018;20(5):521-7.
9. Parzych KR, Klionsky DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxid Redox Signal.* 2014;20(3):460-73.
10. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1845-6.
11. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med.* 2013;368(7):651-62.
12. Simonsen A, Tooze SA. Coordination of membrane events during autophagy by multiple class III PI3-kinase complexes. *J Cell Biol.* 2009;186(6):773-82.
13. Wang J, Davis S, Zhu M, Miller EA, Ferro-Novick S. Autophagosome formation: Where the secretory and autophagy pathways meet. *Autophagy.* 2017;13(5):973-4.
14. Zhen Y, Spangenberg H, Munson MJ, Brech A, Schink KO, Tan KW, et al. ESCRT-mediated phagophore sealing during mitophagy. *Autophagy.* 2019:1-16.
15. Reggiori F, Ungermann C. Autophagosome Maturation and Fusion. *J Mol Biol.* 2017;429(4):486-96.
16. Pierzynowska K, Gaffke L, Cyske Z, Puchalski M, Rintz E, Bartkowski M, et al. Autophagy stimulation as a promising approach in treatment of neurodegenerative diseases. *Metab Brain Dis.* 2018;33(4):989-1008.
17. Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell.* 2010;40(2):280-93.
18. Huang R, Xu Y, Wan W, Shou X, Qian J, You Z, et al. Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation. *Mol Cell.* 2015;57(3):456-66.
19. Kim YC, Guan KL. mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation. *J Clin Invest.* 2015;125(1):25-32.
20. Noda T, Ohsumi Y. Tor, a phosphatidylinositol kinase homologue, controls autophagy in yeast. *J Biol Chem.* 1998;273(7):3963-6.
21. Chao MV. Trophic factors: An evolutionary cul-de-sac or door into higher neuronal function? *J Neurosci Res.* 2000;59(3):353-5.

22. Bothwell M. Functional interactions of neurotrophins and neurotrophin receptors. *Annu Rev Neurosci.* 1995;18:223-53.
23. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Arch Med Sci.* 2015;11(6):1164-78.
24. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol.* 2000;10(3):381-91.
25. Sasi M, Vignoli B, Canossa M, Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch.* 2017;469(5-6):593-610.
26. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev.* 2012;64(2):238-58.
27. Mattson MP. Energy intake, meal frequency, and health: a neurobiological perspective. *Annu Rev Nutr.* 2005;25:237-60.
28. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014;19(2):181-92.
29. Marosi K, Kim SW, Moehl K, Scheibye-Knudsen M, Cheng A, Cutler R, et al. 3-Hydroxybutyrate regulates energy metabolism and induces BDNF expression in cerebral cortical neurons. *J Neurochem.* 2016;139(5):769-81.
30. Sleiman SF, Henry J, Al-Haddad R, El Hayek L, Abou Haidar E, Stringer T, et al. Exercise promotes the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) through the action of the ketone body beta-hydroxybutyrate. *Elife.* 2016;5.
31. Baatar D, Patel K, Taub DD. The effects of ghrelin on inflammation and the immune system. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;340(1):44-58.
32. Ferrario CR, Labouebe G, Liu S, Nieh EH, Routh VH, Xu S, et al. Homeostasis Meets Motivation in the Battle to Control Food Intake. *J Neurosci.* 2016;36(45):11469-81.
33. Andrews ZB. The extra-hypothalamic actions of ghrelin on neuronal function. *Trends Neurosci.* 2011;34(1):31-40.
34. Phillips MCL. Fasting as a Therapy in Neurological Disease. *Nutrients.* 2019;11(10).
35. Stranahan AM. Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes. *Neuroscience.* 2015;309:125-39.
36. O'Brien PD, Hinder LM, Callaghan BC, Feldman EL. Neurological consequences of obesity. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):465-77.
37. Onyango IG, Khan SM, Bennett JP, Jr. Mitochondria in the pathophysiology of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2017;22:854-72.
38. Austin S, St-Pierre J. PGC1alpha and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 21):4963-71.
39. de la Monte SM. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(12):1954-60.
40. Li L, Wang Z, Zuo Z. Chronic intermittent fasting improves cognitive functions and brain structures in mice. *PLoS One.* 2013;8(6):e66069.
41. Duan W, Guo Z, Jiang H, Ware M, Li XJ, Mattson MP. Dietary restriction normalizes glucose metabolism and BDNF levels, slows disease progression, and increases survival in huntingtin mutant mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(5):2911-6.
42. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. *J Neurosci Res.* 1999;57(2):195-206.
43. Halagappa VK, Guo Z, Pearson M, Matsuoka Y, Cutler RG, Laferla FM, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2007;26(1):212-20.

44. Vivar C, Peterson BD, van Praag H. Running rewires the neuronal network of adult-born dentate granule cells. *Neuroimage*. 2016;131:29-41.
45. Wlodarek D. Role of Ketogenic Diets in Neurodegenerative Diseases (Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease). *Nutrients*. 2019;11(1).
46. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(6):311-22.
47. Levivier M, Przedborski S, Bencsics C, Kang UJ. Intrastratial implantation of fibroblasts genetically engineered to produce brain-derived neurotrophic factor prevents degeneration of dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson's disease. *J Neurosci*. 1995;15(12):7810-20.
48. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017;169(2):361-71.
49. Nixon RA. The role of autophagy in neurodegenerative disease. *Nat Med*. 2013;19(8):983-97.
50. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*. 2009;460(7253):392-5.
51. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. *Nature*. 2006;441(7095):880-4.
52. Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, et al. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*. 2006;441(7095):885-9.
53. Xilouri M, Brekk OR, Stefanis L. Autophagy and Alpha-Synuclein: Relevance to Parkinson's Disease and Related Synucleopathies. *Mov Disord*. 2016;31(2):178-92.
54. Li Q, Liu Y, Sun M. Autophagy and Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol*. 2017;37(3):377-88.
55. Arumugam TV, Phillips TM, Cheng A, Morrell CH, Mattson MP, Wan R. Age and energy intake interact to modify cell stress pathways and stroke outcome. *Ann Neurol*. 2010;67(1):41-52.
56. Manzanero S, Erion JR, Santro T, Steyn FJ, Chen C, Arumugam TV, et al. Intermittent fasting attenuates increases in neurogenesis after ischemia and reperfusion and improves recovery. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(5):897-905.
57. Roberge MC, Messier C, Staines WA, Plamondon H. Food restriction induces long-lasting recovery of spatial memory deficits following global ischemia in delayed matching and non-matching-to-sample radial arm maze tasks. *Neuroscience*. 2008;156(1):11-29.
58. Aksungar FB, Topkaya AE, Akyildiz M. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann Nutr Metab*. 2007;51(1):88-95.
59. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000;157(1):115-8.
60. Mamounas LA, Blue ME, Siuciak JA, Altar CA. Brain-derived neurotrophic factor promotes the survival and sprouting of serotonergic axons in rat brain. *J Neurosci*. 1995;15(12):7929-39.
61. Bjorkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;102:72-9.
62. Davis LM, Pauly JR, Readnower RD, Rho JM, Sullivan PG. Fasting is neuroprotective following traumatic brain injury. *J Neurosci Res*. 2008;86(8):1812-22.