

Nobelpreis der Medizin 2016: Was bedeutet Autophagy für die Praxis?

Dr. med. Henning Sartor

Abstract

Der Zellbiologe Yoshinori Ohsumi erhielt im Dezember 2016 den Nobelpreis der Medizin für seine Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Autophagie. Das ist ein zellbiologischer Reparaturvorgang durch Entlastung und Abbau von alt oder unbrauchbar gewordenen zellinneren Molekülen und Organellen. Gestörte Autophagie wird nach aktuellen Forschungsergebnissen mit verschiedenen chronischen Erkrankungen in ursächlichen Zusammenhang gebracht. Von den chronisch entzündlichen Erkrankungen des Darmes, des Nerven- und Gefäßsystems über die Behinderung des Sauerstofftransports in die Zelle bis hin zur Störung der Mitochondrienfunktion sind destruktive Einflüsse bekannt, die auf die gestörte Regulation der Autophagie zurückgehen. Fasten bzw. „calorie restriction“ oder auch stark kohlenhydratreduzierte Kost und Sport führen zur Aktivierung der Autophagie und damit zur ursächlichen Verbesserung vieler chronischer Erkrankungen.

Einleitung

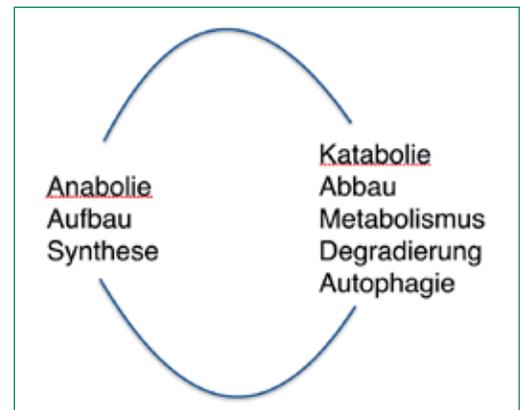
Yoshinori Ohsumi et. al erforschten in den 1990er Jahren die zweite Seite der Medaille im Zellstoffwechsel. In weiten Bereichen der Forschung konzentriert man sich sonst auf die anabole Seite. Synthese von Zellbestandteilen und Enzymen können gestört sein und damit verschiedenste Erkrankungen hervorrufen. Die Seite der Katabolie, Abbau von fehlerhaften oder zerstörten Bestandteilen wurde bisher wenig erforscht und in der Pathogenese von Erkrankungen nur unzureichend berücksichtigt. Die Tatsache, dass Enzyme, Transport- oder Stützproteine nicht dauerhaft stabil sind, mit der Zeit an verschiedenen Stellen zerstört oder verändert werden, wurde bisher nicht hinreichend hoch bewertet. Ohsumis Arbeiten am Tokyo Institute of Technology sind tatsächlich ein vorzüglicher Anteil in der zunehmenden Erkenntnis, wie relevant alte, funktionsgestörte Zellbestandteile sind im Blick auf die Entstehung chronischer und degenerativer Krankheiten.

Für seine Forschung erhielt er im Dezember 2016 den Nobelpreis der Medizin. Zurecht.

Was ist Autophagie oder Autophagozytose?

Der Ausdruck stammt vom altgriechischen αὐτός autós „selbst“, φαγεῖν phagein „fressen“ und κύτος cýtos „Zelle“ und bezeichnet den Prozess in der Zelle, mit dem diese ihre eigene Bestandteile abbaut und die Bruchstücke der Wiederverwertung zuführt.

Autophagie bezeichnet also den Prozesskomplex des zellulären Abbaus von alt oder unbrauchbar gewordenen zellinneren Molekülen und Organellen. Ähnlich der Funktion der Makrophagen im Gesamtorganismus (Organe und Matrix bzw. Interstitium) existieren auch intrazelluläre Mechanismen, um nicht mehr funktions-tüchtige Zellstrukturen und Proteine abzubauen.



Was passiert mit defekten Strukturen und Organellen?

Früher glaubte man, Proteine seien stabil [3, 4]. Experimente zeigten dann, dass die Halbwertszeit von Proteinen in vivo zwischen wenigen Minuten bis mehr als 100 Tage dauern kann [4, 5]. Ein einmal aufgebauter Stoff, z.B. ein Enzym, unterliegt Alterungsprozessen. Diese ereignen sich z.B. im Zuge von Oxidation, Glykierung, Säure-Denaturierung. Wenn bestimmte Aminosäuren nicht zum richtigen Zeitpunkt an der richtigen Stelle – also in der Nähe eines Proteinsynthese-Ribosoms – vorhanden sind entstehen schon in statu nascendi (im Moment des Entstehens) werden Proteine frisch aber defekt synthetisiert. Diese Phänomene betreffen grundsätzlich alle Makromoleküle und Strukturen der Zellen incl. der Mitochondrien – also Membranen, Gerüst-Glycoproteine aus z.B. dem endoplasmatischen Retikulum, Enzyme, Transportproteine, Regulationshormone und Signalmoleküle etc.

Einmal falsch entstanden oder destruiert liegt das Protein oder die Organelle in der Zelle und wird als nicht funktionstüchtig wahrgenommen. Wichtige intrazelluläre Stoffwechselprozesse und Molekülbewegungen werden so behindert, z. B. der Sauerstofftransport zu den Mitochondrien.

Identifizierung und Abbau sind notwendig, um eine Überflutung der Zelle mit Zellmüll zu vermeiden. Einige erkenntnisfähige Moleküle sind in den letzten Jahren beschrieben worden. Zu diesen gehören z. B. die Chaperone. Einmal erkannt wird ein Einschleusen in die Müllverwertungsanlage der Zelle gestartet.

Tatort: Lysosome

Diese Dieses Einschleusen funktioniert auf verschiedene Weise:

- Einkapseln in eine Phagophore (Makroautophagie)
- direktes Einschleusen an der Membran der Lysosome (Mikroautophagie)
- Erkennung und Einschleusung über Chaperone (Chaperon-vermittelte Autophagie, CMA)
- Cytoplasma-Vakuolenbildung (Ape1-Komplex-Vakuolen, Cvt)
- Einhüllen von defekten Mitochondrien in Vakuolen (Mitophagie)

Diese Vorgänge bezeichnet man insgesamt als Autophagie oder Autophagozytose.

Beispielsweise lebt ein Mitochondrium einer Leberzelle durchschnittlich zehn Tage. Dann wird es als alt erkannt und durch Autophagozytose (Mitophagie) abgebaut.

Ohne Reparatur geht irgendwann nichts mehr in der Zelle

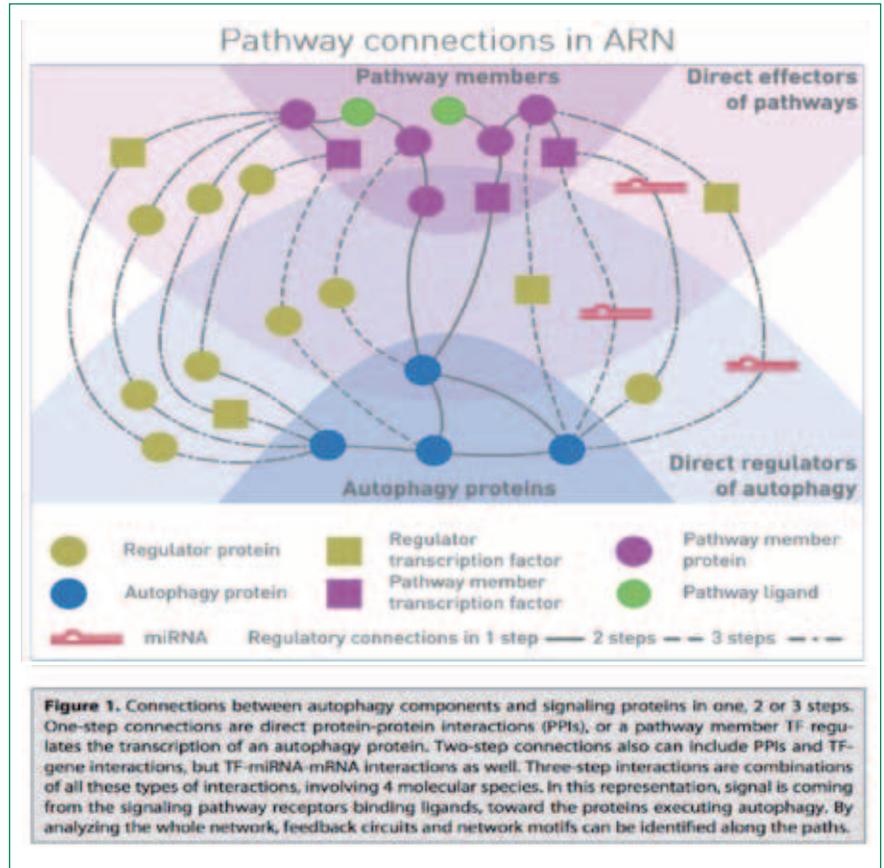
Gleichgewicht

Für die Gesundheit jeder Zelle ist ein Gleichgewicht zwischen der Produktion neuer und dem Abbau alter Zellbestandteile notwendig.

Kommt es zu einer Störung dieses Gleichgewichts, wird die Zelle angefüllt mit unbrauchbarem Inhalt und die Funktionen werden entsprechend behindert und kommen mehr und mehr zum Erliegen (Funktionslaese). Dies äußert sich in den verschiedenen Organen entsprechend unterschiedlich.

Aktuelle Forschung

Ohsumi publizierte einige seiner Grundlagenforschungsergebnisse hochkarätig in NATURE [1, 2]. Zum Thema Autophagy fand man im Februar 2017 27.667 Veröffentlichungen in PubMed.

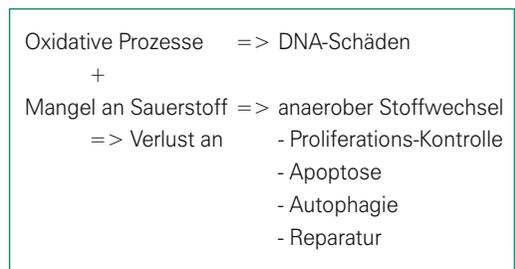


Quelle: Autophagy 11:1, 155-165; January 2015

Aufgrund der Aktualität und Relevanz wurde eine eigene Zeitschrift „Autophagy“ benannt. Besonders lohnenswert ist das Studium von Ohsumis Review in Cell Research 2014 [3].

Onkogenese

Mariani fasste die Pathogenese des kolorektalen Karzinoms wie folgt zusammen:



Diese Mechanismen treten nicht nur im Darm in Richtung Proliferation und Onkogenese auf. In entsprechender Weise gelten diese Grundsätze auch für Immunologische und degenerative Erkrankungen [6].

CED

Wird die Apoptose behindert, sterben die Darmwandzellen über einen Nekroptose-Vorgang. Auch dadurch entstehen chronisch entzündliche Darmerkrankungen und es kommt neben den massiven Einflüssen des

Mikrobioms auch zu einer direkten Störung der Apoptose-Regulation [7].

Diabetes melitus

In den β -Zellen des Pankreas führt eine verminderte Autophagie ebenfalls zur Ansammlung nicht funktionierender Metabolite und damit zunächst zur Leistungsminderung (latenter Insulinmangel) und dann im weiteren Verlauf zum totalen Versiegen der Insulinproduktion. Also auch in der Pathogenese des Insulin-Mangel-Diabetes spielt die Autophagie-Regulation eine entscheidende Rolle mit [8, 9].

Von Ning Zhang et al. wurde gezeigt, dass die Autophagie auch die Insulinresistenz maßgeblich mit beeinflusst durch sogenannten endoplasmatischen Stress [10].

Was regt die Autophagie an?

Mariño et al. beschrieben im Februar 2014 den Mechanismus wie die Menge an Acetyl-CoA im Endoplasma, Cytosol die Autophagie hoch oder herunterreguliert:

Auf der Stoffwechsel-Autobahn-Kreuzung zwischen Fetten, Kohlenhydraten und Proteinen spielt Acetyl-CoA die berühmte „Dreh- und Angelrolle“. Und hier ist der Punkt, an dem jetzt klar gezeigt wurde, wo und wie das Fasten intrazellulär eingreift. Fastet man, sinkt die Menge an Acetyl-CoA im Cytosol. Das bewirkt ein Hochregulieren der Autophagie und damit die „Reinigung“ der Zelle von Müll. Umgekehrt: Fastet man nie, unterliegen die Körperzellen einer dauernd ungenügenden Elimination von hemmenden bzw. toxischen Metaboliten [11, 12].

Mangelnde Autophagie macht silent inflammation - wie oben gezeigt. Das bedeutet: Nicht-Fasten bzw. ununterbrochen üppige Ernährung erhöht das Risiko für chronisch entzündliche Erkrankungen – auch Darmerkrankungen (CEDs).

Hier bekommt der Begriff „housekeeping“ eine neue Bedeutung. Räumt man nicht regelmäßig auf, droht das Chaos.

Das zeigte Paola Maycotte et al. im August 2014 am Beispiel von Brustkrebs [13].

Hier wird deutlich, dass in der Initialphase von Tumoren, also im Bereich der Prävention und den ersten beiden (von vier) Stadien von Krebs, die Initialisierung von Autophagie tumorsuppressiv – in den höheren Stadien jedoch -progressiv wirkt. Dies deckt sich sehr gut mit der langjährigen Beobachtung der F. X. Mayr-Ärzte, die Patienten mit höheren Stadien von Krebs nicht fasten lassen sondern heute schonend hochkalorisch ketogen ernähren [14].

Autophagie ist ein von der Entwicklung der Zellen über die Jahrtausende erhaltener Mechanismus zur Entsorgung und Recycling von alten oder defekten Zellbestandteilen und Proteinen [15].

Fasten erhöht die Lebenserwartung

Eisenberg T. et al. beschrieb den Zusammenhang zwischen Fasten und Lebensdauer auf zellulärer Ebene: Zitat: „Gesundes Altern hängt vom Entfernen von defekten Zellbestandteilen ab, das zum Großteil durch Autophagie vermittelt wird. ... Unsere Ergebnisse erklären die Diätabhängigkeit der Lebenserwartung und die Regulation der Autophagie.“ [16].

In diesen Arbeiten werden also die Phänomene

- Autophagie
- chronisch latente, intrazellulärer Hypoxie
- chronisch anaerobe Glykolyse
- chronisch metabolischer Azidose
- silent inflammation
- erworbener mitochondrialen Dysfunktion
- vorzeitigem Versagen des Zellstoffwechsels
- vorzeitiges Altern
- reduzierte Lebenserwartung bei chronischen Erkrankungen

in einen sinnvollen ursächlichen Zusammenhang gebracht. Welches Organ zeitlich zuerst als symptomatisch in Erscheinung tritt, ist wiederum von vielen äußeren Faktoren abhängig.

Bestätigt wird, dass lebenslang üppige Ernährung zum Behindern der Autophagie, eine lebenslang eher karge Ernährung eine gut hochregulierte Autophagie bewirkt. Ergebnis ist eine dauerhaft „saubere“, aufgeräumte Zelle und so ein unbehinderter Metabolismus.

Damit sind alle Fasten-Kuren auf Basis des Zellstoffwechsels als kurativ wirksam wissenschaftlich belegt.

Diagnostik im Praxis-Alltag

Einen direkten, in der Praxis unmittelbar aussagekräftigen Nachweis – idealerweise sogar als Verlaufsparmeter geeignete Marker gibt es derzeit noch nicht.

In allen Organen findet man zunächst nur geringe Abweichungen von der idealen Funktionstüchtigkeit. Bei Sportlern entdeckt man das im Sinne eines Leistungsknicks. Viele Patienten kommen zum Therapeuten mit dem Symptom der Erschöpfung. Es fehlt die optimale Kraftentfaltung in allen Zellen.

Diagnostisch sind hier insbesondere die Marker der silent inflammation und der mitochondrialen Dysfunktion interessant und zielführend.

Therapeutische Konsequenzen

Wie lassen sich Erkrankungen durch die Aktivierung der Autophagie therapeutisch verbessern?

Beschrieben werden alle Zustände, die in der Zelle das Substanzgleichgewicht in vom Überschuss in einen relativen Mangel verschieben. Prinzipiell kann man dazu die Zufuhr drosseln (calorie restriktion, Fasten) oder den Verbrauch erhöhen (Sport, Kaffee). Dies führt zu einem Überschuss an Abbau-Enzymen gegenüber der in dem Moment vorhandenen Substratmenge. Folge ist, dass defekte Zellbestandteile optimal repariert oder recyclet werden können.

Sport

Soll der Sport die Autophagie fördern, sind folgende Voraussetzungen zu erfüllen:

- Nüchternzustand (insbes. niedriger Zucker- und Insulinspiegel)
- Aerobe Versorgung der Mitochondrien [17]

Kaffee

erhöht die Autophagie in vivo [18].

Calorie restriction bzw. Fasten als Heilprinzip?

Ja!

In der Urzeit des Menschen gehörten Hungerzeiten in vielen Regionen der Erde zum natürlichen Rhythmus von Reifung und Ernte. Die Hochkulturen machten dann die Not zur Tugend weil man sah, dass nach einer Hungerzeit der Gesundheitszustand besser war als vorher.

Aristoteles: „Wer stark, gesund und jung bleiben und seine Lebenszeit verlängern will, der sei mäßig in allem, atme reine Luft, treibe täglich Hautpflege und Körperübung, halte den Kopf kalt, die Füße warm und heile ein kleines Weh eher durch Fasten als durch Arznei.“
 Franz Xaver Mayr (1875–1965) postulierte das Prinzip Schonung als erstes und wichtigstes Heilprinzip für den Darm und die gesamte Gesundheit. Schonung bedeutet in der daraus entwickelten MayrPrevent-Therapie die Schonung des Darmes und gleichzeitig das Fasten (oder bei Untergewichtigen auch hochkalorische, ketogene Kost) zur Entlastung der Zellen und der Zellzwischenräume, d. h. Matrix bzw. Interstitium.

Fazit

Fasten bewirkt – mit mittlerweile ausgezeichneter Evidenz – bei den meisten chronischen Erkrankungen und zur Prävention ein Anstoßen von kurativen Korrekturprozessen im gesamten menschlichen Organismus. Im Gegensatz zu den meisten pharmakologischen Akut-Interventionen – die selbstverständlich korrekt und nötig sind – handelt es

sich bei der MayrPrevent- bzw. Fasten-Therapie um eine kostengünstige, ursächlich und nachhaltig kurative Behandlungsform.

Auf der Basis der genannten zellbiologischen Erkenntnisse sollte dringend in weitere klinische Forschung in diesem Bereich investiert werden.

Es wäre nur konsequent, würde man diese neuen Erkenntnisse in die Leitlinien der Ärzteschaft und damit auch in die Grundausbildung aufnehmen.

Dr. med. Henning Sartor

Dannebergplatz 6/8

1030 Wien | Österreich

www.mayrprevent.com

Literatur

- [1] Ohsumi Y. et al., A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature* 395, 395–398 (24 September 1998) | doi:10.1038/26506
- [2] Ohsumi Y. et al., A ubiquitin-like system mediates protein lipidation. *Nature* 408, 488–492 (23 November 2000) | doi:10.1038/35044114
- [3] Ohsumi Y., Historical landmarks of autophagy research *Cell Research* (2014) 24:9-23. doi:10.1038/cr.2013.169; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879711/pdf/cr2013169a.pdf>
- [4] Ganschow RE, Schimke RT., Independent genetic control of the catalytic activity and the rate of degradation of catalase in mice. *J Biol Chem* 1969; 244:4649–4658
- [5] Kalish F, Chovick N, Dice JF., Rapid in vivo degradation of glycoproteins isolated from cytosol. *J Biol Chem* 1979; 254:4475–4481
- [6] Mariani F. et al., Inflammatory pathways in the early steps of colorectal cancer development *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 7;20(29):9716–31
- [7] Dannappel M. et al., RIPK1 maintains epithelial homeostasis by inhibiting apoptosis and necroptosis. *Nature* 2014 Sep 4;513(7516):90–4
- [8] Fujitani Y. et al., The role of autophagy in pancreatic beta-cell and diabetes. *Autophagy (Impact Factor: 11.42).* 03/2009; 5(2):280–2
- [9] Fujitani Y. et al., Minireview: Autophagy in pancreatic β -cells and its implication in diabetes. *Mol Endocrinol.* 2015 Mar;29(3):338–48
- [10] Ning Zhang et al., Autophagy regulates insulin resistance following endoplasmic reticulum stress in diabetes. *Journal of physiology and biochemistry* 01/2015; DOI: 10.1007/s13105-015-0384-1
- [11] Mariño et al., Regulation of autophagy by cytosolic acetyl-coenzyme A *Molecular Cell, Volume 53, Issue 5, 710–725, 20 February 2014*

- [12] Schroeder S. et al., *Acetyl-coenzyme A: a metabolic master regulator of autophagy and longevity*. *Autophagy*. 2014 Jul;10(7):1335–7
- [13] Paola Maycotte et al., *Targeting autophagy in breast cancer*. *World J Clin Oncol*. 2014 August 10; 5(3): 224–240
- [14] Türei D. et al., *Autophagy Regulatory Network – A systems-level bioinformatics resource for studying the mechanism and regulation of autophagy*. *Autophagy* 11:1, 155–165; January 2015
- [15] Noguchi M. et al., *The links between AKT and two intracellular proteolytic cascades: ubiquitination and autophagy*. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Aug 7. pii: S0304–419X(14)00066-3
- [16] Eisenberg T. et al., *Nucleocytosolic depletion of the energy metabolite acetyl-coenzyme a stimulates autophagy and prolongs lifespan*. *Cell Metabolism* 19, 431–444, March 4, 2014
- [17] Ghareghani P. et al., *Aerobic endurance training improves nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) features via miR-33 dependent autophagy induction in high fat diet fed mice*. *Obes Res Clin Pract*. 2017 Feb 2. pii: S1871–403X(17)30004-2
- [18] Pietrocola F. et al., *Coffee induces autophagy in vivo*. *Cell Cycle*. 2014;13(12):1987–94