



Solveig Uvsløkk

Bioingeniør og ph.d.-stipendiat ved Nordisk Institutt for Odontologiske Materialer (NIOM).

Nikotin reduserer aktiviteten av viktige cellulære funksjoner i oralt epitel

Nikotin reduserer lysosomal aktivitet som igjen påvirker autofagien. Dette kan ha konsekvenser for cellenes primære funksjoner i møte med toksiske stoffer.

Innledning

Røyking har lenge vært kjent for å gi uønskede helseeffekter. Alternative tobakksprodukter, som snus, er også forbundet med slike effekter. Dette skyldes en kombinasjon av kreftfremkallende stoffer fra ufullstendig forbrenning, som polysykliske aromatiske hydrokarboner (PAHs) og kreftfremkallende tobakksesifikke nitrosaminer (TSNA), i tillegg til nikotin. Innholdet i produktene varierer, og hva som spesifikt forårsaker hva, er fortsatt ikke fullstendig kartlagt.

Nikotin finnes både i tobakksholdige og tobakksfrie produkter, som hvit snus. Det er et vanedannende stoff forbundet med ulike uønskede helseeffekter, inkludert påvirkning på fosterutvikling under svangerskap og på hjerte- og karsystemet. Nikotin er også mistenkt å kunne ha promotoreffekter, noe som betyr at det kan fremme utviklingen av kreft som allerede er initiert av karsinogene stoffer.

Studier som har sett på effekt av nikotin på levende celler har først og fremst fokusert på reseptormedierte effekter, men nikotin er også rapportert å ha lysomotropiske egenskaper. Dette innebærer en evne til å bli fanget i lysosomene. Lysosomer er organeller som er svært viktige for intracellulær degradering via blant annet endocytose, fagocytose og autofagi. Aktiviteten til lysosomene er derfor essensiell for cel-

lulære mekanismer som detoxifisering, proteinnedbrytning og apoptose, samt forsvaret mot kjemisk og bakteriell påvirkning.

Målet med denne studien var å undersøke nikotin sin direkte påvirkning på lysosomer og signalveier som er avhengige av funksjonelle lysosomer. Hypotesen vår er at nikotin reduserer den lysosomale aktiviteten i cellen.

Metode og sentrale funn

Denne studien er utført *in vitro* i en tungeepitelcellelinje (PE/CA-PJ49). Det ble undersøkt cellulære effekter ved eksponering av 5 mM nikotin alene og i kombinasjon med 10 nM bafilomycin A1, som er en hemmer av protonpumper som blant annet finnes i lysosomer.

I celler kun eksponert for nikotin ble det observert tydelige morfologiske endringer i form av vakuolisering. Dette ble ikke observert i kontrollceller eller i celler som også var eksponert for bafilomycin A1. Celleviabiliteten til cellene ble undersøkt ved MTT assay. Her ble det kun observert en nedgang i kombinasjonseksponering av nikotin og bafilomycin A1 sammenlignet med kontroll.

Lysosomal aktivitet ble undersøkt ved hjelp av flowcytometri, hvor det ble observert en tydelig nedgang i alle celler eksponert for nikotin og bafilomycin A1.

FAKTA | Om studien

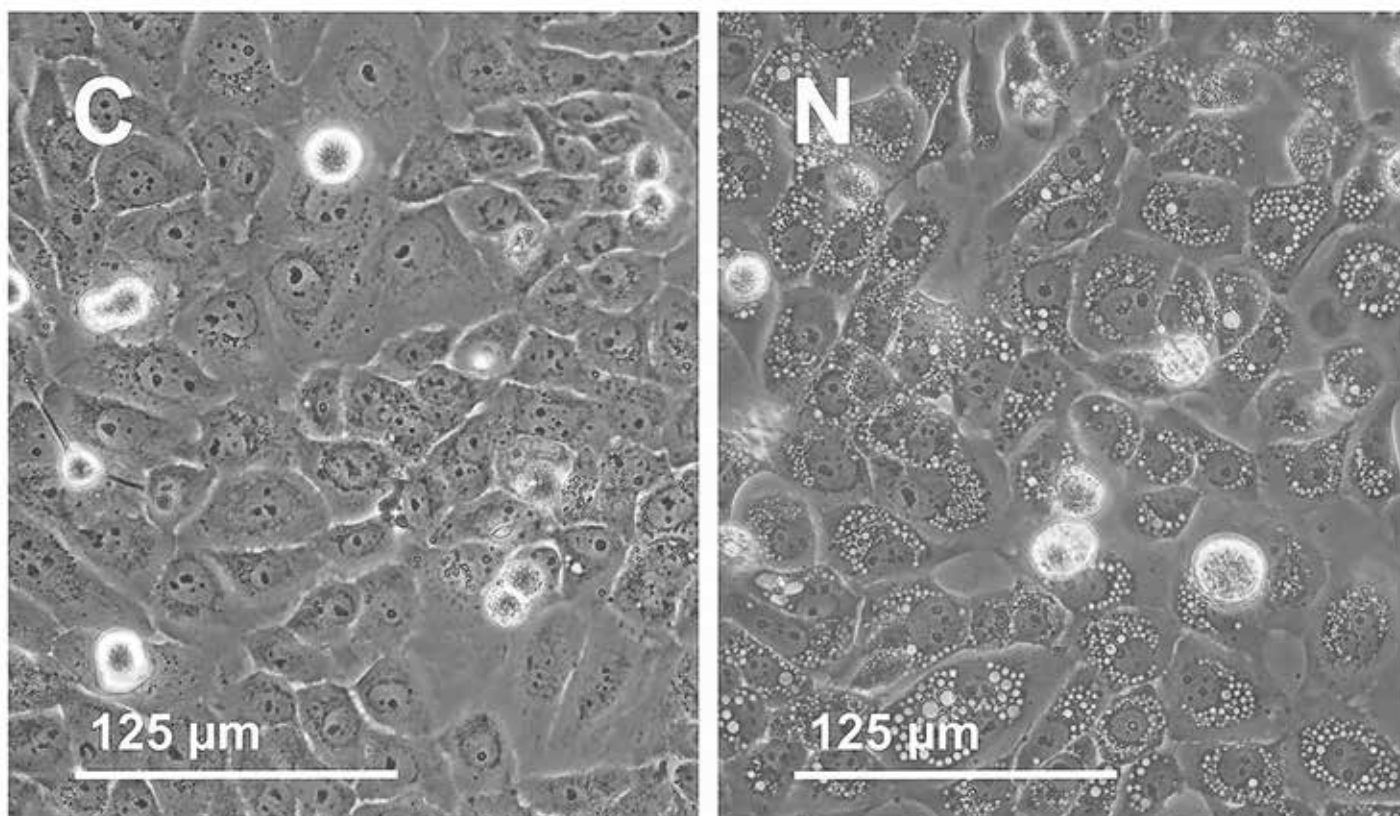
- Denne studien ble utført av ph.d.-stipendiat Solveig Uvsløkk som en del av hennes doktorgradsprosjekt ved NIOM og Universitetet i Oslo. Studien ble gjort i samarbeid med Folkehelseinstituttet og Oulu Universitet og Universitetssykehus. Artikkelen ble publisert i *Toxicology Letters* august 2025 (1).

I tillegg ble det utført western blotting for å analysere fire proteiner ved de ulike eksponeringene.

Proteinene p62/SQSTM1 og LC3-II er begge proteiner som er involvert i autofagi. Det betyr også at de vil bli brutt ned ved en fungerende autofagi og laget på nytt. Derfor vil det være et nivå av disse proteinene til stede i cellen til enhver tid. Dette ble observert i kontrollceller.

I celler eksponert for nikotin så vi en klar økning av begge disse proteinene. Dette kan tyde på at proteinene ikke blir brutt ned via autofagi eller at autofagien fungerer og at cellene har et økt behov for disse proteinene (økt syntese).

For å teste dette analyserte vi også nivåer av proteinene Nrf2 og HO-1. Nrf2 er en transkripsjonsfaktor som blant annet er assosiert med reguleringen av p62/SQSTM1 og HO-1. Ved økt p62/SQSTM1 syntese forventes det derfor at uttrykket av både Nrf2 og HO-1 øker. I våre analyser så vi ingen økning av disse proteinene, som tyder på at cellene



Bildene viser vakuoliseringen etter eksponering av 5 mM nikotin (N) i celler etter 24 timer, samt kontrollceller (C). Fasekontrastmikroskop, 20x.

ikke har økt syntesen av p62/SQSTM1. Det økte nivået av p62/SQSTM1 vi ser ved nikotineksponering skyldes sannsynligvis en opphopning av proteiner i cellene som følge av dysfunksjonell autofagi (reduert nedbrytning).

Konklusjon og betydning for fagfeltet

Resultatene våre viser at nikotin reduserer lysosomal aktivitet i tungeepitelceller ved konsentrasjonene som ble brukt i denne studien. Dette støttes også av proteinanalysene.

Det økte nivået av p62/SQSTM1 og LC3-II tyder på at autofagien i cellene ikke fungerer optimalt. Proteinnivået av NRF2 var heller ikke økt eller endret. Dette tyder på at de økte nivåene av p62/SQSTM1 ikke skyldes oppregulering av proteinet, men heller opphopning som følge av redusert nedbrytning.

I et større perspektiv kan autofagi som ikke fungerer optimalt i cellene ha betydning for blant annet sykdomsutvikling og reparasjonsprosesser i cellene. Men skjer dette også i andre celletyper? Og hva med

det kliniske bildet, er det relevant der?

For å svare på disse spørsmålene trengs flere studier. Basert på våre resultater kan vi likevel si at nikotin påvirker lysosomal aktivitet, og dermed signalveier som er avhengige av normalt fungerende lysosomer. ■

Referanse

1. Uvsløkk S, Tanner T, Becher R, Valen H, Samuelsen JT. Lysosomal changes caused by nicotine exposure in human epithelial tongue cells. *Toxicol Lett*. 2025 Aug;411:72-77.

FØLG BIOINGENIØREN!



[instagram.com/bioingenioren](https://www.instagram.com/bioingenioren)



[facebook.com/bioingenioren](https://www.facebook.com/bioingenioren)

Bioingeniøren



[bioingenioren.no](https://www.bioingenioren.no)