

## AUTOFAGIA – WAŻNE ZJAWISKO ODPORNOŚCIOWE

### AUTOPHAGY – AN IMPORTANT IMMUNOLOGICAL PHENOMENON

Paulina NIEDŹWIEDZKA-RYSTWEJ, Wiesław DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych  
Uniwersytetu Szczecińskiego

*Streszczenie:* Praca dotyczy ważnego procesu biologicznego, jakim jest autofagia – filogenetycznie stary i konserwatywny mechanizm, którego rola łączy się m.in. z eliminowaniem uszkodzonych i (lub) zużytych części komórki w celu zapobiegania jej całkowitej degradacji. Proces autofagii, będąc jednym z czterech podstawowych mechanizmów śmierci komórki, wymaga działania szeregu genów i czynników wspomagających. W obrębie autofagii wyróżnia się makroautofagię, mikroautofagię, autofagię specyficzną i autofagię zależną od chaperonów. Makroautofagia polega na usuwaniu z komórki fragmentów lub organelli przez formowanie autofagosomu; mikroautofagia to proces dotyczący eliminowania mniejszych elementów komórki przez inwaginację błony lizosomalnej; autofagia specyficzną zachodzi jedynie w peroksydach, zaś autofagia zależna od chaperonów zachodzi tylko w obecności białek szoku termicznego (hsp). Zjawisko autofagii odgrywa ważną rolę w mechanizmach odporności nabytej oraz wrodzonej. Udział tego procesu zarejestrowano w zakażeniach bakteryjnych, a także wirusowych, a w procesie tych biorą udział m.in. receptory TLR. Ponadto proces autofagii odgrywa ważną rolę zarówno w stanach fizjologicznych, gdzie wykazano jego rolę w stresie i okresie okołoporodowym, jak i patologicznych w wielu schorzeniach, takich jak: choroby nowotworowe, choroby wątroby, mięśni, układu nerwowego, a także w chorobie Crohna.

*Słowa kluczowe:* autofagia, odporność wrodzona i nabyta.

*Summary:* The paper describes an important biological process, i.e. autophagy – a conservative and phylogenetically old mechanism, which role is to eliminate damaged and (or) used parts of cell, in order to avoid a complete degradation of it. The process of autophagy, being one of four basic mechanisms of cell death, demands different genes and factors to run correctly. Within autophagy one may distinguish macroautophagy, microautophagy, specific autophagy and chaperone-dependent autophagy. Macroautophagy relies on eliminating elements from the cell by forming autophagosome, microautophagy is a process of digesting smaller parts of the cell directly by the fusion with lysosome, specific autophagy takes place only in peroxysomes and chaperone-dependent autophagy is held only in the presence of heat-shock proteins (hsp). Autophagy plays a crucial role in innate and adaptive immunity. The participation of this process is registered in bacterial and viral infections, where TLR receptors are involved. Moreover, autophagy participates in physiology, for example stress and round-labour period and in pathology, like cancer, liver damage, muscle and nervous system dysfunction and Crohn's disease.

*Keywords:* autophagy, innate and adaptive immunity.

## WPROWADZENIE

Autofagia to filogenetycznie stary i konserwatywny proces polegający na „zjedaniu” przez komórkę jej uszkodzonych lub niepotrzebnych fragmentów, w celu uzyskania nowego źródła energii lub odbudowy potrzebnych cząsteczek [5,35]. Proces ten jest niezwykle istotny dla funkcjonowania organizmu zarówno w zdrowiu, jak i w infekcjach i chorobach, jako że jest to swoisty proces zapewniający „renowację” komórki (głównie cytoplazmy) poprzez „wymiatanie” z niej części zużytych lub patologicznie zmienionych. Autofagia to jedna z czterech znanych dotychczas typów śmierci komórki oprócz apoptozy i kornifikacji (keratynizacji), czy powszechnie znanej nekrozy [17]. Autofagia w porównaniu z apoptozą, przebiega znacznie wolniej i jest kontrolowana przez inny zestaw genów, choć wspólnym ogniwem łączącym te dwa procesy na poziomie molekularnym jest aktywacja katepsyn A, B, C, L, K, S, które rozkładają białka [4,18]. Inną wspólną platformą tych procesów jest białko indukujące autofagię – Beclin 1, które wiążąc się z białkiem Bcl-2 hamującym apoptozę, zapobiega uwalnianiu się mitochondrialnego cytochromu c [6]. Trzecią z form zaprogramowanej śmierci komórkowej, poza apoptozą i autofagią, jest kornifikacja (keratynizacja). Ta forma śmierci komórki morfologicznie i biochemicznie znacznie odbiega od apoptozy i zachodzi głównie w komórkach skóry, prowadząc do obumarcia keratynocytów, które wraz z substancją międzykomórkową stanowią główną barierę zapobiegającą wnikaniu obcych substancji w głąb skóry [17]. Natomiast czwarty typ śmierci komórki to nekroza objawiająca się zwiększeniem objętości komórki, zniszczeniem cytoplazmy i naruszeniem błony komórkowej [17]. Oprócz tych czterech klasycznych typów śmierci komórki, opisano także osiem form atypowych, a są to: katastrofa mitotyczna, anoikis, ekcytotoksyczność, degeneracja Wallerian, paraptoza, pyroptoz, pyronekroza i entoza [17]. Katastrofa mitotyczna to śmierć komórki mająca miejsce po rozregulowanej, bądź niekompletnej mitozie, zaś anoikis to forma śmierci komórki wskutek braku możliwości połączenia z substancją komórkową lub innymi komórkami [17]. Natomiast ekcytotoksyczność to śmierć komórkowa zachodząca głównie w neuronach, np. na skutek działania glutaminianu [17]. Degeneracja Wallerian dotyczy także komórek układu nerwowego, kiedy to część neuronu lub aksonu podlega degeneracji, nie oddziałując na pozostałą część komórki [17]. Natomiast mianem paraptozy określono śmierć komórki indukowaną ekspresją receptora dla insulino-podobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor receptor I*), która charakteryzuje się jedynie wzmożoną wakuolizacją cytoplazmy, bez innych objawów typowych np. dla apoptozy [17]. Dalszy przykład atypowej śmierci komórki to pyroptoz – śmierć komórki zależna od kaspazy-1, która została zarejestrowana m.in. w makrofagach zakażonych bakteriami, m.in. *Salmonella (S.) typhimurium* i wirusem grypy [2,7,17]. Także pyronekroza to śmierć, którą opisano w makrofagach zakażonych *S. flexneri* i której mechanizm łączy się z obecnością kaspazy-1 oraz czynników Nalp3 (*Nacht Domain-, Leucine-Rich Repeat-, and PYD-Containing Protein 3*) i ASC (*adaptor protein, apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain*) –

CARD [17]. Ostatnią z atypowych śmierci komórki jest entoza, którą zarejestrowano w limfoblastach u pacjentów z chorobą Huntingtona, a która polega na tym, że jedna z komórek pochłania sąsiednią i ta jest w następnej kolejności fagocytowana [17].

## AUTOFAGIA JAKO PROCES BIOLOGICZNY

Omawiając jeden z podstawowych mechanizmów śmierci komórki, jakim jest autofagia, należy zauważyć, że proces ten występuje u wielu organizmów eukariotycznych i prawdopodobnie pojawił się w organizmach jednokomórkowych przed miliardem lat, jako mechanizm adaptacyjny w warunkach braku pożywienia [35]. Na poziomie komórkowym, autofagia charakteryzuje się częściową kondensacją chromatyny i brakiem fragmentacji jądra, degradacją polirybosomów, aparatu Golgiego oraz retikulum endoplazmatycznego [40]. W komórce dotkniętej autofagią zachodzi stopniowe „zjadanie” elementów cytoplazmy komórki, poczynając od najmniej przydatnych, pozostawiając tylko kluczowe składowe komórki – niezbędne do przeżycia [5,35]. Ostatnio dowiedziono, że proces ten może również dotyczyć jądra komórkowego i tym samym autofagia stała się nie tylko sposobem na pewnego rodzaju „recycling” zużytych lub uszkodzonych fragmentów cytoplazmy komórki, lecz również poprzez oddziaływanie na jądro komórkowe, zjawiskiem wpływającym na spowolnienie procesów starzenia i redukcji stresu [5,35]. Wykazano [14], że na formowanie się pęcherzyka autofagosomalnego powstającego w czasie autofagii wpływa wiele czynników, w tym: TLG2 (*T-SNARE affecting a late Golgi compartment protein 2*), VPS45 (*vacuolar protein sorting 45*), VAM3 (*vacuolar morphogenesis 3*), VAM7 (*vacuolar morphogenesis 7*), VTI1 (*vesicle transport v-SNARE protein*), YPT7 (*yeast protein 7*), VPS18 complex oraz VAM2/VP41, VAM6/VP39. Przyjmuje się zatem, że autofagia to nie tylko proces umożliwiający zachowanie homeostazy w cytoplazmie i jądrze, ale jest to także mechanizm adaptacyjny w warunkach braku pożywienia [5,35]. Proces ten bierze również udział w wewnątrzkomórkowej biogenezie surfaktantu na powierzchni pneumocytów II i biosyntezie neuromelaniny w dopaminergicznym neuronach, jak też w procesie dojrzewania erytrocytów [18].

Jak wspomniano, autofagia jest fundamentalnym mechanizmem utrzymywania homeostazy w komórce, gdyż w warunkach krytycznych dla komórki podwójna błona (fagofor) oplaszcza wybrany przeznaczony do usunięcia obszar cytozolu. Powstały autofagosom rozpoczyna „działanie” trawienne po przyłączeniu się do niego lizosomu i w ten sposób składniki „oczyszczonej” ze zniszczonych fragmentów komórki są zlikwidowane lub też mogą być ponownie wykorzystane, np. do uzyskania energii w okresie głodu [20,24,38]. Zatem autofagia nie tylko „pilnuje” porządku w obrębie komórki, ale jest także procesem warunkującym trwanie komórki. U ssaków regulacja procesu autofagii przebiega przy udziale genów ATG (*autophagy-related gene*). W procesie tym bardzo istotnym białkiem, zaangażowanym w transport substratów z wakuoli autofagicznych i indukującym autofagię np. w kulturach komórkowych

raka sutka, jest wspomniana Beklina 1 – homolog drożdżowego białka Atg6 [18]. Również kluczową rolę w kontrolowaniu autofagii spełnia ścieżka sygnałowa zależna od mTOR (*mammalian target of rapamycin*) [18]. Obecnie przyjmuje się, że w procesie autofagii bierze udział 27 różnych białek (Atg1–Atg27), których obecność udokumentowano w pełnej liczbie u jednokomórkowych drożdży [16], choć najnowsze źródła donoszą, że liczba tych białek może wynosić aż 30 [25]. Białka te u drożdży i ludzi charakteryzują się wysokim konserwatyzmem i tak Atg8 u drożdży wymagany do elongacji błony jest homologiem ludzkiego Atg8 (określonego jako LC3CA, B i C i GABARAP i GATE16), natomiast Atg9 u drożdży (jedno z białek integralnych błony) jest homologiem hAtgL1 i L2 występujących w komórkach ssaków [44]. Nadto stwierdzono, że białko Atg1 u drożdży, inicjujące kaskadę sygnałową mTOR autofagii, ma odnośnik w komórkach u ssaków [44]. Wykazano również (5), że proces autofagii jest zależny również od dwóch białek ubikwityno-podobnych i jest kontrolowany poprzez system transdukcji sygnałów jądrowych [5]. Wśród czynników indukujących autofagię wymienić można wspomniany brak pożywienia oraz niedobór hormonów wzrostu [5]. Eksperymentalnie autofagia może być wywołana przez rapamycynę, która powoduje wstrzymanie działania kinazy TOR Ser/Thr, jako że aktywacja TOR hamuje autofagię, a jej inhibicja – promuje ten proces [5].

Proces autofagii można podzielić na: makroautofagię, mikroautofagię, autofagię specyficzną (peksofagię) i autofagię zależną od chaperonów [3,22]. Proces makroautofagii polega na tym, że organelle, które mają zostać usunięte, zostają oplaszczone fagoforem i zamknięte w postaci wyspecjalizowanego fagosomu – autofagosomu [3,20,38]. Błona ta – fagofor, pozwala na „uwięzienie” zawartości cytozolu i w ten sposób dochodzi do oddzielenia „zdrowej” części komórki od jej eliminowanej zawartości [3,20,38]. Proces tworzenia autofagosomów zależny jest także od aktywności GTPaz (enzymów rozkładających guanozotryfosforan) [18], zaś elongacja i kształt autofagosomu zależy w głównej mierze od Atg8 i 12 [25]. Ponadto fuzja autofagosomu i lizosomu (tzw. *autophagic flux*) prowadzi do powstania autolizosomu [3,20,38]. Natomiast mikroautofagia to proces na mniejszą skalę, uruchamiany w komórce w chwili konieczności usunięcia niewielkich jej części i polega on na inkorporacji elementów cytoplazmatycznych przez inwaginację błony lizosomalnej [40]. Autofagia specyficzna (peksofagia) to autofagia zachodząca w peroksisomach, natomiast w czasie autofagii zależnej od chaperonów, dochodzi do dostarczania pojedynczych białek cytozolu do lizosomu, poprzez izoformy Lamp2 (Lamp2a) (*lysosomal-associated membrane protein*), w obecności białek szoku termicznego – hsp70 [3,22].

## AUTOFAGIA A INFEKCJE I PROCESY IMMUNOLOGICZNE

Zjawisko to, dzięki udziałowi w mechanizmach odporności nabytej i wrodzonej, odgrywa znaczącą rolę w ochronie organizmu przed zarazkami chorobotwórczymi, w tym wirusami i bakteriami [9,30,31,34]. Proces ten dotyczy niemalże wszystkich

komórek organizmu, m.in. limfocytów B, monocytów, komórek dendrytycznych oraz komórek nabłonkowych [37]. Autofagia zapewnia w tych komórkach utrzymanie homeostazy m.in. poprzez białko Beklinę (*Atg6*), które początkowo zidentyfikowane zostało jako czynnik ochronny u myszy w encefalopatii wywołanej wirusem Sindbis (*Togaviridae*) [23]. Wykazano także [41], że wirusy z rodziny *Picornaviridae*, a także wirus Epstein-Barr (*Herpesviridae*), wykorzystują proces autofagii do tworzenia obłonionych pęcherzyków niezbędnych dla replikacji ich RNA. Wykazano, że w eksperymentalnym zakażeniu wirusem Sendai (*Paramyxoviridae*) autofagia, poprzez komórki dendrytyczne pochodzenia limfoidalnego, reguluje produkcję IFN $\alpha$  [19]. Natomiast rolę autofagii w zakażeniach bakteryjnych wykazano po raz pierwszy w komórkach polimorfonuklearnych (PMN) u świnek morskich zakażonych *Rickettsia conorii*, u których dochodzi do niszczenia tych zarazków [21]. Rolę tego procesu wykazano także w trakcie zakażenia takimi bakteriami, jak: *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica*, *Francisella tularensis* oraz pasożytem *Toxoplasma gondii* [21,30,35,39]. Ponadto zarejestrowano, że czynniki, takie jak: IRGM (*immunity-related p47 guanosine triphosphatases*) i LC3 (*light chain 3*) oraz PGRP-LE (*peptidoglycan-recognition protein*), indukują autofagię i przyczyniają się do zwalczania infekcji bakteryjnych [29,39,45]. U ludzi wykazano, że czynnik IRGM odgrywa istotną rolę w walce z wewnątrzkomórkowymi drobnoustrojami, jako że indukując autofagię, prowadzi np. do likwidacji *Mycobacterium tuberculosis* [39]. W przypadku infekcji myszy przez *Streptococcus pyogenes*, czynnikiem uruchamiającym proces autofagii jest znacznik błonowy LC3, którego forma o masie 16kD (LC3-II), wiążąc się podczas infekcji tym zarazkiem z autofagosomem, powoduje wzrost liczby autofagosomów [30]. Wykazano także, że czynnik PGRP-LE indukuje autofagię, przez co wpływa na zwiększoną przeżywalność muszek owocówek w wyniku zakażenia *Listeria monocytogenes* [46]. Inne badania [21] potwierdziły także udział autofagii u ssaków w degradacji drobnoustrojów, takich jak: wspomniana *Salmonella enterica*, *Francisella tularensis* i *Toxoplasma gondii*. Jednocześnie badania z tego zakresu wykazały [48], że myszy pozbawione białka kodowanego przez gen autofagii *Atg5* mogą być bardziej wrażliwe na zakażenia *Toxoplasma gondii* i *Listeria monocytogenes*. Zarejestrowano także [31], że w czasie zakażenia myszy *Shigella flexneri*, bakteria ta potrafi „uciec” od autofagii w drodze sekrecji typu III poprzez wydzielanie czynnika lizującego bakterie. Zarejestrowano, że makroautofagia i trawienie syntetyzowanych przez komórkę białek cytozolu pozwala także na lepszą prezentację antygenów wirusowych i nowotworowych oraz antygenów MHC klasy II komórkom T z receptorem CD4+, przez co dochodzi do aktywacji i zwiększenia odporności nabytej [5,37]. Badania wykazały również, że autofagia zależna od chaperonów wzmacnia głównie prezentację cząsteczek MHC klasy II, w wyniku czego autofagia ma także znaczenie w transplantologii [34]. Wykazano [9,11,12], że efekt działania IFN- $\gamma$ , indukującego autofagię w makrofagach oraz innych komórkach organizmu, jest częściowo związany z GTPazą i LRG47 (*IFN-inducible GTPase 47*) – czynnikiem ochronnym w zakażeniach zarazkami wewnątrz-



komórkowymi [26]. Natomiast dowiedziono, że interleukina 13 (IL-13) hamuje autofagię, ponieważ stymuluje syntezę kinazy typu I – PI3-K (*phosphoinositide 3-kinase*), co prowadzi do aktywacji kaskady mTOR i w konsekwencji dochodzi do regulacji transkrypcji i translacji w komórce [1]. Przyjmuje się, że także IL-4 może podobnie działać na autofagię jak IL-13, gdyż tak jak po stymulacji tą ostatnią, tak i po stymulacji IL-4 pojawia się receptor prowadzący do aktywacji PI3-K typu I. Ostatnio wykazano także [6,36], że autofagosomy powstałe podczas tego zjawiska są istotnym elementem „prezentowania” patogenów receptorom TLR, szczególnie w przypadku stymulacji TLR7 przez wirusowe ssRNA. Ponadto dowiedziono [32], że LPS bakteryjny indukuje *in vivo* autofagię w makrofagach myszy poprzez receptor TLR4, zaś *in vitro* aktywność tych komórek [25] zachodzi poprzez receptory TLR3, TLR4, TLR7.

## AUTOFAGIA W ZDROWIU I CHOROBIE

Jak wspomniano już wcześniej, autofagia jest procesem przypominającym pewnego rodzaju „mechanizm sprząający” w komórce. Toteż przyjmuje się, że proces ten jest pozytywnym zjawiskiem nie tylko w przypadku głodu komórki i niedostępności składników odżywczych, ale jest niezwykle przydatny u ssaków m.in. w stresie i w okresie okołoporodowym [35]. Wykazano, że noworodek, który w okresie płodowym miał wystarczającą ilość składników odżywczych, po przyjściu na świat musi przystosować się do zupełnie nowego sposobu odżywiania i proces autofagii w wielu komórkach jest mu w tym czasie bardzo pomocny [35]. Wykazano [42], że jest on bardzo ważny w procesie zagnieżdżenia się zarodka w macicy oraz pierwszych jego podziałach u myszy, jako że zaobserwowano, że u tych zwierząt, u których oocyty były pozbawione białka Atg5 (*autophagy 5*), zarodek rozwijał się tylko do 4–8 podziałów komórki. Stwierdzono także, że proces autofagii ma także swoją rolę w regulacji starzenia, co wykazano u nicienia *Caenorhabditis elegans*, jako że zablokowanie genu *bec-1* skraca jego życie [10,28]. Natomiast u muszki owocówki zarejestrowano, że ekspresja genu *Atg8* w układzie nerwowym wydłuża jej życie o 50% [43]. Udział procesu autofagii w pełni udokumentowano także w gruczole mlekowym bydła, gdzie stwierdzono, że nasila się on w czasie ważnego procesu fizjologicznego u tych zwierząt, jakim jest okres zmniejszonej czynności gruczołu mlekowego przed porodem, choć łączy się to ze spadkiem wydzielania hormonów podtrzymujących laktację [8,29,47].

W stanach chorobowych także potwierdzono rolę tego zjawiska [18,27]. Proces autofagii może być istotnym elementem w walce z chorobami nowotworowymi. Łączy się to z faktem, iż lizosomy mogą przyczyniać się do powstawania lekooporności komórek nowotworowych i zablokowania procesu autofagii [18]. Takie zjawisko zarejestrowano w badaniach dotyczących raka sutka, w których wykazano [18], że komórki nowotworowe kumulują kwasowe organelle pęcherzykowe AVO (*acidic vesicular organelles*), których obecność wskazuje na zachodzenie procesu autofagii, a które to pęcherzyki stanowią formę samoobrony komórek rakowych na

promieniowanie. Jednakże blokowanie formowania AVO, a więc i blokowanie autofagii, zwiększa wrażliwość komórek nowotworowych na napromieniowanie. Jednocześnie przyjmuje się [13], że gen kodujący białko Beklina 1 podlega delecji u wielu osób z rakiem jajnika, piersi i prostaty i to najprawdopodobniej może być przyczyną powstawania tych nowotworów. Ponadto stwierdzono [18], iż w przypadku mutacji genów promotorowych apoptozy, autofagia może rekompensować deficyt tego procesu, co korzystnie wpływa na leczenie nowotworów. Wykazano [38], że proces autofagii może wpływać korzystnie i niekorzystnie na różne schorzenia. I tak w przypadku chorób nowotworowych stwierdzono, iż do pozytywnych skutków wywieranych przez proces autofagii można zaliczyć fakt, iż autofagia oddziałuje supresorowo na guz poprzez ograniczenie wielkości komórek rakowych i eliminację uszkodzonych, zmutowanych części komórki, które mogłyby wzmacniać proces mutagenyzy [38]. Jednocześnie autofagia może wpływać niekorzystnie na rozwój choroby nowotworowej, jako że pozwala na przeżywanie komórek rakowych nawet w obliczu ubogiego w składniki odżywcze środowiska guza, a ponadto proces autofagii może chronić komórki nowotworowe przed wpływem niektórych leków chemioterapeutycznych [38].

Podobnie dobre i złe strony procesu autofagii zarejestrowano w schorzeniach wątroby [15,38], w których proces ten usuwa z wątroby niefunkcjonalną siateczkę śródplazmatyczną, która powstała na skutek akumulacji  $\alpha$ 1-antytrypsyny, ale także może wzmacniać objawy schorzenia ze względu na wzmożoną aktywność mitochondrium w tym procesie [15,38]. Ponadto wykazano znaczenie autofagii w prawidłowym funkcjonowaniu mięśni, bo z jednej strony przyczynia się ona do niwelowania wadliwej pracy lizosomów, a z drugiej zaś strony wzmożona lub niekompletna autofagia może prowadzić do kumulowania się autofagosomów w komórce, co wyklucza jej funkcjonowanie [15,38]. Ostatnio [33,44] doniesiono także o roli procesu autofagii w chorobie Crohna, której etiologia nie jest do końca poznana. Jednakże badania nad procesem autofagii u myszy wykazały, że pozbawienie tych zwierząt genu *ATG16L1* zaburza prawidłowe funkcjonowanie komórek Panetha – ważnej populacji komórek znajdujących się na dnie krypt jelitowych, których rola polega na wydzielaniu wielu peptydów przeciwbakteryjnych, takich jak: angiogeniny, defensyny, kryptydiny i RegIII, oraz enzymów, takich jak lizozym i fosfolipaza. W wyniku mutacji tego genu ilość ziarnistości wydzielanych przez komórki Panetha maleje, co w konsekwencji może prowadzić do poważnych zaburzeń funkcjonowania jelita, jako że wykazano, że jedną z przyczyn choroby Crohna mogą być namnażające się nadmiernie w jelicie bakterie, których liczba na skutek niedostatecznej ilości ziarnistości w komórkach Panetha nie ulega skutecznej regulacji.

## PODSUMOWANIE

Po raz kolejny dowiedziono, że organizmy żywe dysponują dobrymi, stosunkowo mało poznanymi i konserwatywnymi mechanizmami obronnymi. Wydaje się, że m.in. dokładne przeanalizowanie genów odpowiedzialnych za autofagię może przyczynić

się i umożliwić rozwój badań, choćby dotyczących leków stymulujących ten proces, które mogą mieć znaczenie w zwalczaniu wielu chorób nieinfekcyjnych i infekcyjnych, w tym także nowotworowych.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] ARICO S, PETIOT A, BAUVY C, DUBBELHUIS, MEIJER AJ, CODOGNO P, OGIER-DENIS E. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *J Biol Chem* 2001; **27**: 35243–35246.
- [2] BERGSBAKEN T, FINK SL, COOKSON BT. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol* 2009; **7**: 99–109.
- [3] CUERVO AM. Autophagy: many paths to the same end. *Mol Cell Biochem* 2004; **263**: 55–72.
- [4] DEPTUŁA W, TOKARZ-DEPTUŁA B, STOSIK M. Immunologia dla biologów. Wyd. nowe. US Szczecin, Szczecin 2008.
- [5] DERETIC V. Autophagy in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol* 2005; **2**: 523–528.
- [6] DERETIC V, KLIONSKY DJ. Komórki sprzątają własne podwórko. *Świat Nauki* 2008; **10**: 30–37.
- [7] FINK SL, COOKSON BT. Apoptosis, pyroptosis, and necrosis: mechanistic description of dead and dying eukaryotic cells. *Inf Immun* 2005; **73**: 1907–1916.
- [8] GAJEWSKA M, GAJKOWSKA B, SOBOLEWSKA A, MOTYL T. Autofagia w przebudowie gruczołu mlekowego bydła. *Medycyna Wet* 2007; **63**: 1412–1416.
- [9] GUTIERREZ MG, MASTER SS, SINGH SB, TAYLOR GA, COLOMBO MI, DERETIC V. Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and *Mycobacterium tuberculosis* survival in infected macrophages. *Cell* 2004; **119**: 753–766.
- [10] HARS ES, QI H, RYAZANOV AG, JIN S, CAI L, HU C, LIU LF. Autophagy regulates ageing in *C. elegans*. *Autophagy* 2007; **3**: 93–95.
- [11] INBAL B, BIALIK S, SABANAY I, SHANI G, KIMCHI A. Essential roles of Atg5 and FADD in autophagic cell death: dissection of autophagic cell death into vacuole formation and cell death. *J Biol Chem* 2005; **280**: 20722–20729.
- [12] INBAL B, BIALIK S, SABANAY I, SHANI G, KIMCHI A. DAP kinase and DRP-1 mediate membrane blebbing and the formation of autophagic vesicles during programmed cell death. *J Cell Biol* 2002; **157**: 455–468.
- [13] KARANTZA-WADSWORTH V, WHITE E. Role of autophagy in breast cancer. *Autophagy* 2007; **3**: 610–613.
- [14] KIM J, KLIONSKY DJ. Autophagy, cytoplasm-to-vacuole targeting pathway, and pexophagy in yeast and mammalian cells. *Annu Rev Biochem* 2000; **69**: 303–342.
- [15] KLIONSKY DJ. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 2000; **290**: 1717–1721.
- [16] KLIONSKY D, CREGG J, DUNN W, EMR S, SAKAI Y, SANDOVAL I, SIBIRNY A, SUBRAMANI S, THUMM M, VEENHUIS M. A unified nomenclature for yeast autophagy-related genes. *Dev Cell* 2003; **5**: 539–545.
- [17] KROEMER G, GALLUZZI L, VANDENABEELE P, ABRAMS J, ALNEMRI ES, BAEHRECKE EH, BLOGOSKLONNY MV, EL-DEIRY WS, GOLSTEIN P, GREEN DR, HENGARTNER M, KNIGHT RA, KUMAR S, LIPTON SA, MALORI W, NUNEZ G, PETER ME, TSCHOPP J, YUAN J, PIACENTINI M, ZHIVOTOVSKY B, MELINO G. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death and Differentiation* 2009; **16**: 3–11.
- [18] LAMPARSKA-PRZYBYSZ M, MOTYL T. Autofagia – narzędzie przeżycia czy śmierci komórki nowotworowej. *Post Biol Kom* 2005; **32**: 13–22.
- [19] LEE HK, LUND JM, RAMANATHAN B, MIZUSHIMA N, IWASAKI A. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. *Science* 2007; **315**: 1398–1401.
- [20] LEVINE B. Eating oneself and uninvited guests; autophagy-related pathways in cellular defense. *Cell* 2005; **120**: 159–162.
- [21] LEVINE B, DERETIC V. Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2007; **7**: 767–777.



- [22] LEVINE B, KLIONSKY DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell* 2004; **6**: 463–477.
- [23] LIANG XH, KLEEMAN LK, JIANG HH, GORDON G, GOLDMAN JE, BERRY G, HERMAN B, LEVINE B. Protection against fatal Sindbis virus encephalitis by beclin, a novel Bcl-2-interacting protein. *J Virol* 1996; **72**: 8586–8596.
- [24] LUM JJ, BAUER DE, KONG M, HARRIS MH, LI C, LINDSTEN T, THOMPSON CB. Growth factor regulation of autophagy and cell survival in the absence of apoptosis. *Cell* 2005; **120**: 237–248.
- [25] LÜNEMANN JD, MÜNZ C. Autophagy in CD4+ T-cell immunity and tolerance. *Cell Death Different* 2009; **16**: 79–85.
- [26] MACMICKING JD, TAYLOR GA, MCKINNEY JD. Innate control of tuberculosis by IFN- $\gamma$ -inducible LRG-47. *Science* 2003; **302**: 654–659.
- [27] MARX J. Autophagy: is it cancer's friend or foe? *Science* 2006; **312**: 1160–1161.
- [28] MELÉNDEZ A, TALLÓCZY Z, SEAMAN M, ESKELINEN EL, HALL DH, LEVINE B. Autophagy genes are essential for dauer development and life-span extension in *C. elegans*. *Science* 2003; **301**: 1387–1391.
- [29] MOTYL T, ZARZYŃSKA J, GAJEWSKA M, GAJKOWSKA B. Regulacja programowanej śmierci komórki w przebudowie gruczołu mlekowego u bydła. *Folia Univ Agric Stetin* 2006; **250**: 57–66.
- [30] NAKAGAWA I, AMANO A, MIZUSHIMA N, YAMAMOTO A, YAMAGUCHI H, KAMIMOTO T, NARA A, FUNAO J, NAKATA M, TSUDA K, HAMADA S, YOSHIMORI T. Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science* 2004; **306**: 1037–1040.
- [31] OGAWA M, YOSHIMORI T, SUZUKI T, SAGARA H, MIZUSHIMA N, SASAKAWA C. Escape of intracellular *Shigella* from autophagy. *Science* 2005; **307**: 727–731.
- [32] ORVEDAHL A, LEVINE B. Eating the enemy within: autophagy in infectious diseases. *Cell Death Different* 2009; **16**: 57–69.
- [33] PACKEY CD, SARTOR RB. Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *J Intern Med* 2008; **263**: 597–606.
- [34] PALUDAN C, SCHMID D, LANDTHZALER M, VOCKERODT M, KUBE D, TUSCHL T, MÜNZ C. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. *Science* 2005; **307**: 593–596.
- [35] REGGIORI F, KLIONSKY DJ. Autophagy in the eucariotic cell. *Eukaryotic Cell* 2002; **1**: 11–21.
- [36] SANJUAN MA, DILLON CP, TAIT SWG, MOSHIACH S, DORSEY F, CONNELL S, KOMATSU M, TANAKA K, CLEVELAND JL, WITHOFF S, GREEN DR. Toll-like receptor signalling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis. *Nature* 2007; **450**: 1253–1257.
- [37] SCHMID D, MÜNZ C. Immune surveillance via self digestion. *Autophagy* 2007; **3**: 133–135.
- [38] SHINTANI T, KLIONSKY DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science* 2004; **306**: 990–995.
- [39] SINGH SB, DAVIS AS, TAYLOR GA, DERETIC V. Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular *Mycobacteria*. *Science* 2006; **313**: 1438–1441.
- [40] STEPIEŃ A, IZDEBSKA M, GRZANKA A. Rodzaje śmierci komórki. *Post Hig Med Dośw* 2007; **61**: 420–428.
- [41] TAYLOR MP, KIRKEGAARD K. Potential subversion of autophagosomal pathway by picornaviruses. *Autophagy* 2008; **4**: 286–289.
- [42] TSUKAMOTO S, KUMAA, MURAKAMI M, KISHI C, YAMAMOTO A, MIZUSHIMA N. Autophagy is essential for preimplantation development of mouse embryos. *Science* 2008; **321**: 117–120.
- [43] VELLAI T. Autophagy genes and ageing. *Cell Death Different* 2009; **16**: 94–102.
- [44] YAMADA T, CARSON AR, CANIGGIA I, UMEBAYASHI K, YOSHIMORI T, NAKABAYASHI K, SCHERER SW. Endothelial nitric-oxide synthase antisense (NOS3AS) gene encodes an autophagy-related protein (APG9-like2) highly expressed in trophoblast. *J Biol Chem* 2005; **280**: 18283–18290.
- [45] YANO T, KURATA S. An unexpected twist for autophagy in Crohn's disease. *Nat Immunol* 2009; **2**: 134–136.
- [46] YANO T, MITA S, OHMORI H, OSHIMA Y, FUJIMOTO Y, UEDA R, TAKADA H, GOLDMAN WE, FUKASE K, SILVERMAN N, YOSHIMORI T, KURATA S. Autophagic control of *Listeria* through intracellular innate immune recognition in *Drosophila*. *Nature Immunol* 2008; **9**: 908–915.

- [47] ZARZYŃSKA J, GAJKOWSKA B, WOJEWÓDZKA U, DYMNICI E, MOTYL T. Apoptosis and autophagy in involuting bovine mammary gland is accompanied by up-regulation of TGF- $\beta_1$  and suppression of somatotropic pathway. *Pol J Vet Sci* 2007; **10**: 1–9.
- [48] ZHAO Z, FUX B, GOODWIN M, DUNAY IR, STRONG D, MILLER BC, CADWELL K, DELGADO MA, PONPUAK M, GREEN KG, SCHMIDT RE, MIZUSHIMA N, DERETIC V, SIBLEY LD, VIRGIN HW. Autophagosome-independent essential function for the autophagy protein Atg5 in cellular immunity to intracellular pathogens. *Cell Host Microbe* 2008; **4**: 458–469.

*Redaktor prowadzący – Barbara Płytycz*

*Otrzymano: 20.04. 2009 r.*

*Przyjęto: 25.06.2009 r.*

*Paulina Niedźwiedzka-Rystwej, dr n. biol.*

*Wiesław Deptuła, prof. dr hab.*

*Katedra Mikrobiologii i Immunologii*

*Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego*

*ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin*

*e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl*