

Az autophagia szerepe a májbetegségek kialakulásában

Werling Klára dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az autophagia a sejtek önmérsztése, amely szerepet játszik a növekedésben, differenciálódásban és a sejtműködés egyensúlyának fenntartásában, valamint éhezés vagy oxigénhiány esetén elősegíti a sejtek túlélését. Alfa-1-antitripszinhiányban hozzájárul az endoplazmás reticulumban lerakódott kóros fehérjék lebontásához. A hepatitis B- és C-vírus felhasználja az autophagiát az immunrendszer legyőzésére és a fertőzés fenntartására. Az alkoholfogyasztás csökkenti az autophagiát a májban az 5-adenozin-monofoszfát aktiválta proteinkináz aktivitásának csökkenése, a „mammalian target of rapamycin” hatásának fokozása és az autophagiás vesiculumok mozgásának gátlása révén. Az autophagia nem megfelelő működése hozzájárul a Mallory-testek képződéséhez és a sejthalálhoz. Elhízottakban és nem alkoholos zsírmájban szintén csökken az autophagia a májban, ami hozzájárul a sejtek elzsírosodásához, az endoplazmás reticulum-stressz fokozásához és a májbetegség előrehaladásához. Hepatocellularis carcinomában károsodik az autophagia működése, ami felveti tumorelleses hatását. Az autophagiában szerepet játszó Beclin-1 fehérjének prognosztikai jelentősége van májtumorban. Májbetegségekben az autophagia molekuláris mechanizmusának megismerése és szerepének tisztázása a jövőben új kezelési lehetőséget jelenthet. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1955–1961.

Kulcsszavak: autophagia, májbetegségek, kezelés

Role of autophagy in the pathogenesis of liver diseases

Autophagy is a self-digestion process that plays an important role in the development, differentiation and homeostasis of cells, helping their survival during starvation and hypoxia. Accumulated mutant proteins in the endoplasmic reticulum can be degraded by autophagy in alpha-1 antitrypsin deficiency. Hepatitis C and B virus may exploit the autophagy pathway to escape the innate immune response and to promote their own replication. Autophagy is decreased in response to chronic alcohol consumption, likely due to a decrease in 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase, increase in mTOR activity and due to an alteration in vesicle transport in hepatocytes. In obesity and alcoholic liver disease the decreased function of autophagy causes formation of Mallory-Denk bodies and cell death. The deficient autophagy can contribute to liver steatosis, to endoplasmic reticulum stress, and to progression of liver disease. Autophagy defect in hepatocellular carcinoma suggests that it can serve a tumor-suppressor function. The autophagy protein Beclin-1 levels have prognostic significance in liver tumors. Understanding of the molecular mechanism and the role of autophagy may lead to more effective therapeutic strategies in liver diseases in the future. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1955–1961.

Keywords: autophagy, liver diseases, therapy

(Beérkezett: 2011. október 15.; elfogadva: 2011. október 31.)

Rövidítések

alfa-1-AT = alfa-1-antitripszin-hiány; AMP = adenzin-monofoszfát; AMPK = AMP aktiválta proteinkináz; Atg = (autophagy-related genes) autophagiát szabályozó gének; ATZ = alfa-1-antitripszin Z mutáns gén; CMA = (chaperone-mediated autophagy) chaperon által irányított autophagia; ER = endoplazmás reticulum; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; LAMP-2A = (lysosome-associated membrane protein type 2A) lizoszó-

mamembránnal összefüggő fehérje 2A; LC3 = (microtubule-associated protein light chain 3) mikrotubulusokkal összefüggő fehérje-könnyűlánc-3; mTOR = (mammalian target of rapamycin) rapamicin-célfehérje emlősekkben; NAFLD = (nonalcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmáj; PI3K = (phosphatidylinositol 3-kinase) foszfatidilinozitol-3-kináz; PE = (phosphatidylethanolamine) foszfatidiletanolamin; PPAR- α = (peroxisome proliferator-activated receptor α) peroxiszóma-proliferátor-aktiváló receptor- α ; SHB_s = (small surface protein)

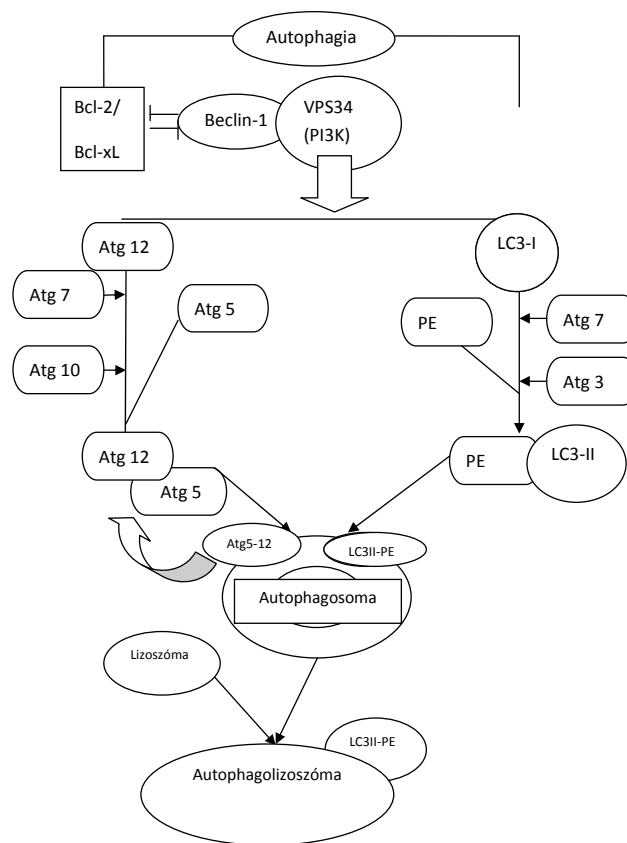
hepatitis B-vírus kis felületi fehérje; VPS34 = (class III PI-3 kinase) foszfatidilinozitol-3-kináz; ULK1 = (uncoordinated 5 1-like kinase 1) nem koordinált 5 1-szerű kináz; UPR = (unfolded protein response) sejtfehérje-válasz

Az autophagia görög eredetű szó, önmérsztést jelent. 1957-ben *Clark* tesz említést a sejtalkotók lebontásáról az emlőssejtekben [1]. Az autophagia folyamatát *De Duve* és *Wattiaux* írták le először 1966-ban [2]. Az autophagia részt vesz a sejtek növekedésében, differenciálódásában, és az egyensúly fenntartásában a képződött és az elpusztult alkotórészek között [3, 4]. Az elmúlt évtizedek kutatásai megállapították, hogy az autophagiának szerepe van különböző betegségek, így a májbetegségek kialakulásában is.

Az autophagiának három formája ismert: macroautophagia, microautophagia és chaperon mediálta autophagia, amelyek funkciójukban és a lizoszómához jutás módjában különböznek egymástól. A macroautophagia az eukaryotasejtek legjelentősebb lebontási folyamata, amelynek során a hosszú élettartamú fehérjék és sejtalkotók bomlanak le a lizoszómákban [3]. Macroautophagia esetén a kettős membrán bekebelezi a citoplasma egy részét, így jön létre az autophagosoma. Ez eljut a lizoszómához, egyesül vele, és a keletkezett autolizoszómában a szállított anyagok lebomlanak. A macroautophagia módja nem változott a gombáktól az emlősökig. A chaperon mediálta autophagiánál (CMA) a chaperon Hsc70 felismeri a megfelelő penta-peptidmintával rendelkező fehérjéket és elszállítja őket a lizoszómákhoz [5], ahol a LAMP-2A (lysosome-associated membrane protein type 2A) receptorhoz kötődnek és a lizoszómákban lebomlanak. A CMA-nak szerepe van a májsejtek oxidatív stresszel szembeni védekezésében [6]. Microautophagia esetén a sejtalkotók a lizoszomális membrán betüremkedésével kerülnek a lizoszómákba. A dolgozat irodalmi adatok alapján összefoglalja a macroautophagia jelentőségét májbetegségekben. (A továbbiakban az autophagia elnevezés macroautophagiára utal.)

Az autophagia molekuláris mechanizmusa

Az autophagia szabályozásában olyan gének által kódolt fehérjék játszanak szerepet, amelyek a fejlődés során nem változtak. Az Atg (autophagy-related genes) fehérjék az izolációs membrán és az autophagosoma képződéséhez szükségesek. Eddig 31 génről derült ki, hogy szerepük van az autophagiában [7]. Az autophagosoma-képződésnek három fő lépcsője van, a kezdeti szakaszban az ULK1-komplex (uncoordinated 5 1-like kinase 1) játszik szerepet, a második a Beclin-1 és a PI3K (III phosphatidylinositol 3-kinase) komplex segítségével zajlik. A harmadik szakaszban az izolációs membrán megnyúlása következik be, amelyben kulcsszerepe van



1. ábra | Az autophagia folyamata

az LC3 (microtubule-associated protein light chain 3) fehérjének (1. ábra) [8].

Az autophagia folyamatában kettő ubiquitin-fehérjrendszer vesz részt. Az Atg 12 fehérjét az Atg 7 ubiquitin enzim aktiválja és az Atg 10 szállítófehérje juttatja el az Atg 5 fehérjéhez, amellyel összekapcsolódik. Az Atg 12-5 komplex az Atg 16 fehérjével együtt a korai autophagosoma membránjához kötődik, amely az autophagia folyamatának kiindulópontja [9].

Az autophagiában szerepet játszó másik fontos ubiquitinfehérje az Atg 8, amelynek megfelelője az emlőssejtekben az LC3. Az LC3-at először az Atg4 fehérje hasítja a C-terminális részen, majd a foszfatidiletanolaminhoz (PE) kötődik. Ebben a folyamatban az Atg 7 és 3 ubiquitinfehérjék vesznek részt [10]. Az LC3-nak két formáját különböztetjük meg. Az LC3-I nem kötődik a PE-hez és a citoplazmában található, míg a PE-hez kötődő forma az LC3-II, amely az autophagosoma membránjához kapcsolódik. Az LC3 fontos szerepet játszik a membrán megnyúlásában és az autophagosoma-képződésben. Az izolációs membrán vagy phagophor körbeveszi a citoplasma egy részét, így jön létre a kettős membránnal határolt autophagosoma. Az endoplazmás reticulum és a mitokondrium külső membránja is részt vesz az autophagosoma-képződésben. Az érett autophagosoma külső membránjával kapcsolódik a lizoszómához. A keletkezett autophagolizoszómában a szál-

lított elemek lebomlanak. Az Atg 12-5 komplex leválik az érett autophagosomáról, az LC3-II a membránon marad a lizoszóma lebomlásáig, amely miatt az autophagia folyamatának megítélésére használják. Az önmérsztés során keletkezett aminosavak és kis molekulák visszajutnak a citoplazmába, hogy újrahasznosuljanak és energiát szolgáltatassanak a sejtnek. Az autophagia alapszinten minden sejtben jelen van és hozzájárul a sejt működés egyensúlyának fenntartásához [4].

Az autophagia folyamatát több tényező befolyásolja. Az elindításában és szabályozásában szerepet játszó Beclin-1 kapcsolódik a VPS 34, 15, Atg 14 komplexhez. A VP34 egy phosphoinositide-3 kináz, amely nélkülözhetetlen az autophagia folyamatának elindításában és amelynek működését a komplex irányítja. A Beclin-1 és VPS 34 szabályozzák az Atg 5-12 komplex és az LC3 eljutását a phagophorhoz [4].

Az autophagiát az AMPK (AMP-activated protein kinase) serkenti, az emlőssejtek rapamycin targetje, az mTOR gátolja. Amikor a sejteknek tápanyagra, energiára van szükségük, az mTOR gátlásával az autophagia gyorsan aktiválódik. Ez történik éhezéskor, növekedési faktorok hiányában vagy megnövekedett energiaigénynél [11].

Az elmúlt évtizedekben számos közlemény jelent meg arról, hogy az autophagiának fontos szerepe van a betegségek kialakulásában [3, 4, 5, 8, 11, 12].

Az autophagia szerepe a májsejtek működésében

Éhezéskor az autophagia fokozott működése hozzájárul a sejtben belüli anyagok lebontásához és az energiaszükséglet biztosításához. Éhezéskor a legjelentősebb fehérjelebontás a májban zajlik. Kísérletekkel igazolták, hogy egerek és patkányok az éhezés első 48 órájában a máj fehérjekészletének 25–40%-át elvesztik [13]. Az autophagia működését az inzulinhiány fokozza [14], és nyolc aminosav (Leu, Tyr, Phe, Gln, Pro, Met, Trp, His) gátolja. A glükagon autophagiát fokozó hatását a májban is igazolták [15]. A glükagon a G-receptorhoz kötődik és sejtben belüli hatását a cAMP-n és a protein-kináz A-n keresztül fejt ki. A β -agonisták aktiválják az adenil-ciklázot és növelik az autophagiát. A glükagon autophagiát fokozó hatása nem függ össze a glikogénolízissel. A májban sem a glükóz, sem a zsírsavak nem hatnak a fehérjék autophagia útján történő lebontására [14]. A májban az inzulin az mTOR aktivitásának fokozásával gátolja az autophagiát, amely hatását az I PI-3 kinázon és a PKB/Akt segítségével fejt ki.

A májsejtekben a glikogén a citoplazmában és az autophagosomákban található. Az autophagia részt vesz a glikogén és a poliszacharidok lebontásában is. A glikogén autophagiával történő lebontását a glükagon, cAMP, β -adrenerg agonisták, rapamycin fokozzák, az inzulin, β -antagonisták és az intravénán adott cukor gátolják [16]. A májban zajló glikogén-autophagiának

fontos szerepe van újszülöttek alkalmazkodásában a megváltozott körülményekhez. A hypoglykaemia a glükagon serkentésén keresztül növeli a glikogén autophagia útján történő lebontását.

Az autophagia normális körülmények között szerepet játszik a sejt alkotórészeinek megújulásában. Kóros körülmények között részt vesz a károsodott mitokondrium, endoplazmás reticulum, riboszóma, Golgi-készülék és peroxiszóma eltávolításában. A mitokondriumok eltávolítása, a mitophagia normális és kóros körülmények között egyaránt jelen van a májsejtekben. A mitokondriumok autophagiás lebontását Reye-szindrómás beteg májbiopsziás mintájában írták le [17]. Az autophagia károsodásakor a sérült vagy elöregedett mitokondriumok eltávolítása zavart szenved, felszaporodnak a reaktív oxigénvegyületek, DNS-mutáció következik be [18], ami tumorok kialakulásához vezet és szerepe van az öregedés folyamatában.

A gyógyszerek lebontása jelentős részben a májban zajlik, ennek során az ER (endoplazmás reticulum) károsodhat. Az autophagia részt vesz a normális ER-szerkezet helyreállításában, a működési zavar megelőzésében és a károsodott ER-membrán eltávolításában [4]. A májbetegségek egy részében az ER-stressznek jelentős szerepe van a szövettani károsodás kialakulásában. Az ER-stressz ellensúlyozására jön létre a selejtfehérje-válasz (UPR = unfolded protein response) és fokozódik az autophagia, amelyek hozzájárulnak a felszaporodott kóros fehérjék eltávolításához. ER-stressz hatására fokozódik a kalciumkiáramlás az ER-ben, amely növeli az autophagiát. Nem megfelelően működő UPR és autophagia hozzájárul az ER-stressz fokozásához, a májkárosodás kialakulásához és a betegség előrehaladásához [4].

A peroxiszómákat egyrétegű membrán határolja, amely jelentős mennyiségben tartalmaz peroxidáz és kataláz enzimet. A májban a zsírsavak oxidációja a peroxiszómákban, a mitokondriumokban és a mikroszómákban zajlik. A peroxiszómák a PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptor α) -szabályozó gén hatására számban, méretben és tartalomban is megváltoznak [4]. Ilyen folyamat játszik szerepet a máj elzsírosodásánál, steatohepatitisnél és hepatocellularis carcinománál [19]. A károsodott peroxiszómák lebontásában szintén szerepe van az autophagiának.

Összefoglalva, az autophagia három helyen játszik szerepet a máj működésében: az energia- és tápanyag-egyensúlyban, az ER-ben a selejtfehérjék eltávolításában, amellyel csökkenti az ER-stresszt, valamint részt vesz a sejtalkotók megújulásában és hozzájárul a sejt működés egyensúlyának fenntartásához.

Autophagia májbetegségekben

Az autophagia hatásait és szerepét májbetegségekben az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat | Az autophagia szerepe májbetegségekben

Májbetegség	Autophagia működése	Autophagia szerepe
Alfa-1-antitripszin-hiány	Csökkent	Kóros fehérje eltávolítása csökken
Hepatitis C-vírus	Fokozott	Vírus felhasználja az immunrendszer kivédésére, fokozza a vírusszaporodást
Hepatitis B-vírus	Fokozott	Vírus saját hasznára fordítja, vírusszaporodást fokozza
NAFLD	Csökkent	Májelzsírosodás és az ER-stressz fokozódik, hyperinsulinaemia tovább nő
Alkoholos májbetegségek	Csökkent	Kóros fehérjék és károsodott mitokondriumok eltávolítása csökken
Hepatocellularis carcinoma	Csökkent	Tumorelleses hatása van

Alfa-1-antitripszin-hiány

Az alfa-1-antitripszin a májból kerül a vérbe, ahol a neutrophil elasztáz enzimet gátolja. Az alfa-1-antitripszin mutáns Z gén (ATZ) homozigóta formája okozza ezt a genetikai betegséget, amely 2000 újszülöttről egynél fordul elő [3]. Májbetegség a homozigóták 8–10%-ában alakul ki [20]. A mutáció következtében keletkezett kóros fehérje felszaporodik az endoplazmás reticulumban, ER-stressz alakul ki, fokozódik a gyulladás, a sejthalál és daganat alakulhat ki. Az ER-ben felhalmozott fehérjék lebontásában a proteoszómák és az autophagia játszanak szerepet [21]. Alfa-1-antitripszin-(alfa-1-AT-) hiányban szenvedő betegek májsejtjeiben fokozódik az autophagia, megnő az autophagosomák száma, amelyek tartalmazzák a kóros fehérjét. Alfa-1-AT-hiányban az autophagia fokozódása fontos védekezőmechanizmus a mitokondriumok károsodásával és az apoptózissal szemben, amelyek a májbetegség kialakulását okozzák. Az autophagia fokozódásának módja eddig nem tisztázott, és nem ismert a májkárosodás kialakulásának módja sem. Állatkísérletben igazolták, hogy az autophagiát fokozó carbamazepin csökkenti az ATZ mennyiségét és a májfibrosis kialakulását [22].

Vírushepatitisek

A sejtek egyensúlyának fenntartása mellett az autophagiának szerepe van a veleszületett és szerzett immunitásban is. Nem meglepő, hogy a hepatitis C- (HCV) és B-vírusok (HBV) megváltoztatják és maguk hasznára fordítják az autophagiát [23, 24, 25]. Több tanulmány foglalkozik az autophagia szerepével HCV-fertőzésben [3, 4, 5, 25]. Autophagiafehérjék kimutatásával, elektromikroszkóppal és immunfluoreszcenciával végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy a HCV-fertőzött májsejtekben fokozódik az autophagia, amely független a genotípustól és 1, 2, 3 és 4-es genotípussal fertőzött betegekben egyaránt kimutatható [26]. A HCV képes elkerülni, hogy az autophagia felismerje és elpusztítsa a vírusfehérjéket. Immunelektromikroszkópos és immunfluoreszcens vizsgálatok azt mutatják, hogy HCV-fehérjék nincsenek vagy csak nagyon ritkán találhatók az autophagosomák közelében [27, 28]. HCV-fertőzésben nő az autophagosomák száma, de a lebontott

fehérjék mennyisége nem változik és a lizoszómák környezetében nincsenek autophagosomák [27]. A HCV megakadályozza az autophagosoma egyesülését a lizoszómákkal és ezzel meggátolja az autofagolizozómaképződést [26]. A vírusfertőzés megszüntetésével csökken az autophagosomák száma.

A HCV felhasználja az autophagiát a saját replikációjához. Az autophagia fehérjei segítik a vírust a transzlációs rendszerhez való eljutásban és a transzláció folyamatában [29], de a vírus sejtbe történő bejutásában és a kiválasztásban nincs szerepük [28, 29]. Egyes vizsgálatok azt mutatják, hogy az autophagiafehérjék a HCV-replikáció kezdeti szakaszánál is fontosak [26]. A legújabb kutatási eredmények szerint a HCV az ER-stressz és az UPR fokozásán keresztül növeli az autophagiát, majd ezeket használja fel a veleszületett immunválasz gátlására és a saját szaporodása elősegítésére [24].

A HBV fokozza az autophagosoma-képződést a májsejtekben, amelyet in vitro, in vivo és HBV-fertőzött betegekben is igazoltak [30]. Ellentétben a HCV-vel, a HBV fokozza az autofagolizozómaképződést, de a fertőzött sejtekben a fehérjék lebontása nem nő. A HBx fontos szerepet játszik az autophagia fokozásában, amelyhez a fehérje expressziója is elegendő [30, 31]. A HBx kötődik a PI3K III-hoz (phosphatidylinositol 3-kinase class III), amely az autophagia fontos szabályozója, valamint serkenti a Beclin-1 transzkripcióját [30, 31]. A HBV kis felületi fehérje (SHB_s = small surface protein) az LC3 fehérjén keresztül segíti elő az autophagia növelését [32].

A HCV-hez hasonlóan a HBV is megfordítja az autophagiát, de ennek módja eltérő. HBV-fertőzésben az autophagia fokozza a vírus-DNS-replikációt, de kevésbé befolyásolja a transzkripciót [30]. Egyelőre nem ismert, hogy az autophagia miként fokozza a vírus replikációját.

Nem alkoholos eredetű zsírmáj

Az intracellulárislipid-raktározást a citoplazmában lévő lipáz mellett az autophagia is szabályozza. Ezt a folyamatot autolypophagiának nevezzük [33]. Fiziológiai körülmények között az autophagia bekebelezi a lipid-cseppeket, így keletkezik a kettős membránnal határolt autolypophagosoma, amely elszállítja a lipideket a lizo-

szómákhoz, ahol zsírsavakra bomlanak. Az autophagia így biztosítja a lipidek kicserélődését és lebontását [34]. A csökkent autophagia hozzájárul a májban az elzsírosodás kialakulásához. Nem alkoholos zsírmájban (NAFLD) az autophagia csökkenését írták le, amelyben több tényező játszik szerepet. A NAFLD összefügg az elhízással és a hyperinsulinaemiával, amelyek hozzájárulnak az autophagia csökkenéséhez. Fiziológiai körülmények között az inzulin gátolja mind a lipolízist, mind az autophagiát [4, 12, 33]. A rövid ideig tartó gátlóhatását az mTOR-komplexen keresztül, a tartós gátlóhatását transzkripciós faktorokon keresztül fejt ki [35].

Elhízottakban az autophagia csökkenésének több oka van. Az egyik a kalciumdependens proteáz calpain-2 szintjének növekedése, amelynek hatására csökken az Atg 7 és az autophagia [36]. Elhízott egyének májában fokozódik az mTOR aktivitása, amely gátolja az autophagiát [37]. Elhízottakban a jelentős tápanyag- és energiabevitel ER-stressz kialakulásához vezet. ER-stresszben a felszaporodott kóros fehérjék eltávolítását az UPR és az autophagia végzi. Az autophagia csökkenése tovább növeli az ER-stresszt, és hozzájárul az elzsírosodás fokozódásához, a gyulladás és fibrosis kialakulásához [36, 38]. Az ER-stressz és az autophagia csökkenése tovább rontja az inzulinrezisztenciát [36]. Az autophagia helyreállításával, az Atg7 expressziójának fokozásával csökken az elhízás okozta ER-stressz ob/ob egerek májában, helyreáll az inzulin jelátviteli rendszere a sejtekben, csökken az inzulinszint a vérben, javul a glükóztolerancia, az inzulinérzékenység növekedése következtében csökken a máj glükóztermelése, fokozódik a glükózfelhasználás a perifériás szövetekben, a májban csökken a zsírsavak és a triglicerid mennyisége [36].

NAFLD-ben az ER-stressz fokozását, nem megfelelő UPR-t és az autophagia csökkenését figyelték meg, amelyek együtt szerepet játszanak a betegség kialakulásában és előrehaladásában [39, 40].

Alkoholos májbetegségek

Az autophagia védőszerepet játszik az alkohol okozta májkárosodásokkal, elzsírosodással szemben, mert eltávolítja a károsodott mitokondriumokat, a felgyülemlt zsírcseppeket és ezzel megelőzi az oxidatív stresszt és a májkárosodás kialakulását. A vizsgálatok azt mutatják, hogy krónikus alkoholfogyasztás során csökken a májsejtekben az autophagia, amelyet alkoholos steatohepatitis betegekben igazoltak [41, 42]. Az autophagia csökkenésének módja nem ismert, de valószínű, hogy több tényező együttesen játszik benne szerepet. Az alkohol csökkenti az adenosin-monofoszfát aktiválta proteinkináz (AMPK) aktivitását a májban, amely az mTOR-útvonalon keresztül az autophagia csökkenését eredményezi [43]. A májban megváltozik az autophagiás vesiculumok mozgása, amely szükséges az autophagosoma képződéséhez. Az autophagia nem megfe-

lelő működése hozzájárul az alkohol okozta szövettani eltérések kialakulásához. Az autophagia részt vesz a kóros fehérjék eltávolításában, amennyiben a működése csökken, a fehérjék felszaporodnak a májsejtekben. Ezt mutatják a Mallory-testek, amelyek a csökkent fehérjelebontás következményei. A Mallory-testek citokeratin 8/18 tartalma kimutatható az autophagiás vakuólumokban [41]. Az alkohol által károsított mitokondriumokat az autophagia bekebelezéssel távolítja el a sejtekből. Amennyiben ez nem történik meg, fokozódik az oxidatív foszforiláció és bekövetkezik a sejthalál [43].

Hepatocellularis carcinoma

Az autophagia szerepe a tumorok kialakulásában pontosan nem tisztázott. Az autophagia részt vesz a stresszhelyzetekhez való alkalmazkodásban és mint ilyen, segítheti a tumorok fennmaradását [44]. Másrészt régebb óta ismert, hogy vannak olyan gének, amelyek mind az autophagia szabályozásában, mind a karcinogenezisben szerepet játszanak. Ez a tény felveti az autophagia tumorokat gátló hatását [45]. A sejten belüli jelátviteli rendszerben is van átfedés a két folyamat között. In vitro vizsgálatokban az autophagia gátolta a tumorok kialakulását. A Beclin-1 gén károsodása esetén az autophagia csökken és gyakrabban fejlődnek ki daganatok, beleértve a hepatocellularis carcinomát (HCC) is [45]. Az autophagiagének (Atg5, Atg7, Beclin-1) kifejeződésének a csökkenését észlelték HCC-sejtvonalon [45]. Ugyanabból a betegből származó mintákban a HCC-s szövetben alacsonyabb a Beclin-1 mRNA- és fehérjeszintje, mint a környező nem tumoros szövetben [46]. Agresszív HCC-sejtvonalon és szövetekben jelentősebben csökken az autophagia működése, mint a kevésbé agresszíveken [46]. Műtét során eltávolított tumoros májszövetben vizsgálták a Beclin-1 mRNS-kifejeződését 300 betegnél. Az eredmények azt mutatták, hogy a Beclin-1-expresszió szignifikánsan összefüggött a tumor differenciálódásával és a tumormentes túléléssel Bcl-xl-pozitív esetekben, amely arra utal, hogy az eltérések az autophagia és az apoptózis működésében összefüggnek egymással és szerepet játszanak a tumor előrehaladásában és a rosszabb prognózisban [46].

A vizsgálati eredmények alapján felmerült az a lehetőség, hogy az autophagia fokozása kedvező hatású lehet a tumorok gyógyításában. Az autophagia növelése kiváló eredményt mutatott in vitro vizsgálatban [47]. 2002 és 2009 között májtranszplantáción átesett betegeket kezeltek rapamycinnel az immunszuppresszív kezelés mellett. A rapamycin autophagiát fokozó hatása jól ismert. 2491 esetben HCC miatt, 12 167 betegnél egyéb okból történt májátültetés. Rapamycin adása mellett javult a betegek túlélése HCC esetében, érdekes módon a nem tumoros betegekben ez nem következett be. A szerzők javasolják a rapamycinnel kiegészített immunszuppresszív kezelés alkalmazását HCC miatt májtranszplantált betegekben [48].

Az autophagia tumorokat gátló hatásának módja nem ismert, de valószínűleg több tényező játszik benne szerepet [3]. Az autophagia csökkenti a kromoszóma-instabilitást, megelőzi az onkogén mutációk létrejöttét, csökkenti a tumoron belüli gyulladást és nekrozist. Az onkogének aktivitását az oxidatív stressz fokozza. Az autophagia az oxidatív stressz csökkentésével gátolja a tumorok kialakulását [44, 49].

Következtetések

A májsejtekben az autophagia hozzájárul a tápanyag- és energia-egyensúly fenntartásához, a selejtféherjék eltávolításához, az ER-stressz feloldásához és a sejtműködés egyensúlyának fenntartásához, a túléléshez. Az autophagiának jelentős szerepe van májbetegségekben, csökkent működése hozzájárul a májkárosodás kialakulásához alfa-1-AT-hiányban, alkoholos és nem alkoholos eredetű zsírmájban. A hepatitiszvírusok az autophagiát saját hasznukra fordítják és felhasználják a veleszületett immunrendszer gátlásához és szaporodásuk fokozásához. Az autophagia nem megfelelő működése hozzájárulhat a daganatok kialakulásához. Az autophagia molekuláris mechanizmusának megismerése és szerepének tisztázása májbetegségekben új kezelési lehetőséget jelenthet a jövőben.

Irodalom

- [1] Clark, S. L. Jr.: Cellular differentiation in the kidneys of newborn mice studied with the electron microscope. *J. Cell Biol.*, 1957, 3, 349–362.
- [2] De Duve, C., Wattiaux, R.: Functions of lysosomes. *Annu. Rev. Physiol.*, 1966, 28, 435–492.
- [3] Rautou, P. E., Mansouri, A., Lebre, D. és mtsai: Autophagy in liver disease. *J. Hepatol.*, 2010, 53, 1123–1134.
- [4] Yin, X. M., Ding, W. X., Gao, W.: Autophagy in the liver. *Hepatology*, 2008, 47, 1773–1785.
- [5] Czaja, M. J.: Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease. *Gastroenterology*, 2011, 140, 1895–1908.
- [6] Wang, Y., Singh, R., Xiang, Y. és mtsai: Macroautophagy and chaperone-mediated autophagy are required for hepatocyte resistance to oxidant stress. *Hepatology*, 2010, 52, 266–277.
- [7] Klionsky, D. J.: Autophagy: from phenomenology to molecular understanding in less than a decade. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007, 8, 931–937.
- [8] Mehrpour, M., Esclatine, A., Beau, I. és mtsai: Autophagy in health and disease. 1. Regulation and significance of autophagy: an overview. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2010, 298, C776–C785.
- [9] Ohsumi, Y.: Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like systems. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2001, 2, 211–216.
- [10] Kabeya, Y., Mizushima, N., Ueno, T. és mtsai: LC3: a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J.*, 2000, 19, 5720–5728.
- [11] Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, A. M. és mtsai: Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature*, 2008, 451, 1069–1075.
- [12] Levine, B., Kroemer, G.: Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*, 2008, 132, 27–42.
- [13] Addis, T., Poo, L. J., Lew, W.: The quantities of protein lost by the various organs and tissues of the body during a fast. *J. Biol. Chem.*, 1936, 115, 111–118.
- [14] Mortimore, G. E., Poso, A. R.: Intracellular protein catabolism and its control during nutrient deprivation and supply. *Annu. Rev. Nutr.*, 1987, 7, 539–564.
- [15] Arstila, A. U., Trump, B. F.: Studies on cellular autophagocytosis. The formation of autophagic vacuoles in the liver after glucagon administration. *Am. J. Pathol.*, 1968, 53, 687–733.
- [16] Kotoulas, O. B., Kalamidas, S. A., Kondomerkos, D. J.: Glycogen autophagy. *Microsc. Rev. Tech.*, 2004, 64, 10–20.
- [17] Partin, J. C., Schubert, W. K., Partin, J. S.: Mitochondrial ultrastructure in Reye's syndrome encephalopathy and fatty degeneration of the visceral. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 285, 1339–1343.
- [18] Zhang, Y., Qi, H., Taylor, R. és mtsai: The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient *S. cerevisiae* strains. *Autophagy*, 2007, 3, 337–346.
- [19] Rao, M. S., Reddy, J. K.: PPARalpha in the pathogenesis of fatty liver disease. *Hepatology*, 2004, 40, 783–786.
- [20] Sveger, T., Eriksson, S.: The liver in adolescents with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Hepatology*, 1995, 22, 514–517.
- [21] Kamimoto, T., Shoji, S., Hidvegi, T. és mtsai: Intracellular inclusions containing mutant alpha1-antitrypsin Z are propagated in the absence of autophagy activity. *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 4467–4476.
- [22] Hidvegi, T., Ewing, M., Hale, P. és mtsai: An autophagy-enhancing drug promotes degradation of mutant α_1 -antitrypsin Z and reduces hepatic fibrosis. *Science*, 2010, 329, 229–232.
- [23] Deretic, V., Levine, B.: Autophagy, immunity, and microbial adaptations. *Cell Host Microbe*, 2009, 5, 527–549.
- [24] Ke, P. Y., Chen, S. S.: Activation of the unfolded protein response and autophagy after hepatitis C virus infection suppresses innate antiviral immunity in vitro. *J. Clin. Invest.*, 2011, 121, 37–56.
- [25] Ke, P. Y., Chen, S. S.: Autophagy: a novel guardian of HCV against innate immune response. *Autophagy*, 2011, 7, 533–555.
- [26] Rautou, P. E., Cazals-Hatem, D., Feldmann, G. és mtsai: In vivo evidence of altered hepatocyte autophagy response in livers from patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 2009, 50, 943A.
- [27] Sir, D., Chen, W. L., Choi, J. és mtsai: Induction of incomplete autophagic response by hepatitis C virus via the unfolded protein response. *Hepatology*, 2008, 48, 1054–1061.
- [28] Tanida, I., Fukasawa, M., Ueno, T. és mtsai: Knockdown of autophagy-related gene decreases the production of infectious hepatitis C virus particles. *Autophagy*, 2009, 5, 937–945.
- [29] Dreux, M., Gastaminza, P., Wieland, S. F. és mtsai: The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 14046–14051.
- [30] Sir, D., Tian, Y., Chen, W. L. és mtsai: The early autophagic pathway is activated by hepatitis B virus and required for viral DNA replication. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 4383–4388.
- [31] Tang, H., Da, L., Mao, Y. és mtsai: Hepatitis B virus X protein sensitizes cells to starvation-induced autophagy via up-regulation of beclin 1 expression. *Hepatology*, 2009, 49, 60–71.
- [32] Li, J., Liu, Y., Wang, Z. és mtsai: Subversion of cellular autophagy machinery by hepatitis B virus for viral envelopment. *J. Virol.*, 2011, 85, 6319–6333.
- [33] Singh, R., Kaushik, S., Wang, Y. és mtsai: Autophagy regulated lipid metabolism. *Nature*, 2009, 458, 1131–1135.
- [34] Czaja, M. J.: Autophagy in health and disease: 2. Regulation of lipid metabolism and storage by autophagy: pathophysiological implications. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2010, 298, 973–978.
- [35] Liu, H. Y., Han, J., Cao, S. Y. és mtsai: Hepatic autophagy is suppressed in the presence of insulin resistance and hyperinsulinaemia: inhibition of FoxO1-dependent expression of key au-

- tophagy genes by insulin. *J. Biol. Chem.*, 2009, *284*, 31484–31492.
- [36] Yang, L., Li, P., Fu, S. és mtsai: Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metabol.*, 2010, *11*, 467–478.
- [37] Codogno, P., Meijer, A. J.: Autophagy: a potential link between obesity and insulin resistance. *Cell Metabol.*, 2010, *11*, 449–451.
- [38] Hotamisligil, G. S.: Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease. *Cell*, 2010, *40*, 900–917.
- [39] Amir, M., Czaja, M. J.: Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, *5*, 159–166.
- [40] Rinella, M. E., Siddiqui, M. S., Gardikiotes, K. és mtsai: Dysregulation of the unfolded protein response in db/db mice with diet-induced steatohepatitis. *Hepatology*, 2011, Jul 11., doi:10.1002/hep.24553.
- [41] Poso, A. R., Hirsimäki, P.: Inhibition of proteolysis in the liver by chronic ethanol feeding. *Biochem. J.*, 1991, *273*, 149–152.
- [42] Harada, M.: Autophagy is involved in the elimination of intracellular inclusions, Mallory bodies, in hepatocytes. *Med. Mol. Morphol.*, 2010, *43*, 13–18.
- [43] Donohue, T. M. Jr.: Autophagy and ethanol-induced liver injury. *World J. Gastroenterol.*, 2009, *15*, 1178–1185.
- [44] Morselli, E., Galluzzi, L., Kepp, O. és mtsai: Anti- and pro-tumor function of autophagy. *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, *1793*, 1524–1532.
- [45] Qu, X., Yu, J., Bhagat, G. és mtsai: Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J. Clin. Invest.*, 2003, *112*, 1809–1820.
- [46] Ding, Z. B., Shi, Y. H., Zhou, J. és mtsai: Association of autophagy defect with a malignant phenotype and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.*, 2008, *68*, 9167–9175.
- [47] Chang, C. P., Yang, M. C., Liu, H. S. és mtsai: Concanavalin A induces autophagy in hepatoma cells and has a therapeutic effect in a murine in situ hepatoma model. *Hepatology*, 2007, *45*, 286–296.
- [48] Toso, C., Merani, S., Bigam, D. L. és mtsai: Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2010, *51*, 1237–1243.
- [49] Mathew, R., Karantza-Wadsworth, V., White, E.: Role of autophagy in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, 2007, *7*, 961–967.

(Werling Klára dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: werling@freemail.hu)



AKADÉMIAI KIADÓ

ELŐFIZETŐI AKCIÓ A 2012-ES ÉVRE

Rendelje meg az
Orvosi Hetilap + MediArt
csomagot

15% KEDVEZMÉNNYEL



ORVOSI HETILAP

A legújabb magyar orvosi
sajtótermék, kiemelkedő szakmai
színvonalat képvisel, gyakorlati tudást ad.
A klinikai és kísérletes orvostudomány
területéről származó eredeti munkákat
és összefoglaló tanulmányokat közöl.

Megjelenés: 52 füzet/év

Előfizetési bónusz: előfizetőként online
hozzáfér a korábbi lapszámokhoz is.

Előfizetési díj: 22 900 Ft

MEDIART

Az orvossalak kulturális folyóirata.

Témája az orvoslás kultúrtörténete,
a tudomány és művészet kölcsönhatása.
Hiánypótló, szórakoztató kiadvány,
a magyar sajtó egyedülálló színfoltja.

Megjelenés: 4 füzet/év

Előfizetési díj: 5196 Ft



EGYÜTTES ELŐFIZETÉS ESETÉN 28 096 HELYETT 23 880 FT

Megrendelését a journals@akkrt.hu
e-mail címen, vagy a (06-1) 464 8221 fax
számon várjuk.

Kérjük, hogy megrendelésében
jelezzé, ha már 2011-ben is előfizette
valamelyik kiadványt!

AKADÉMIAI KIADÓ
Tudományos, Műszaki és Orvosi Szerkesztőség
1519 Budapest, Pf. 245