



AUTOFÁGIA U KRITICKY CHORÝCH

Jozef Köppl

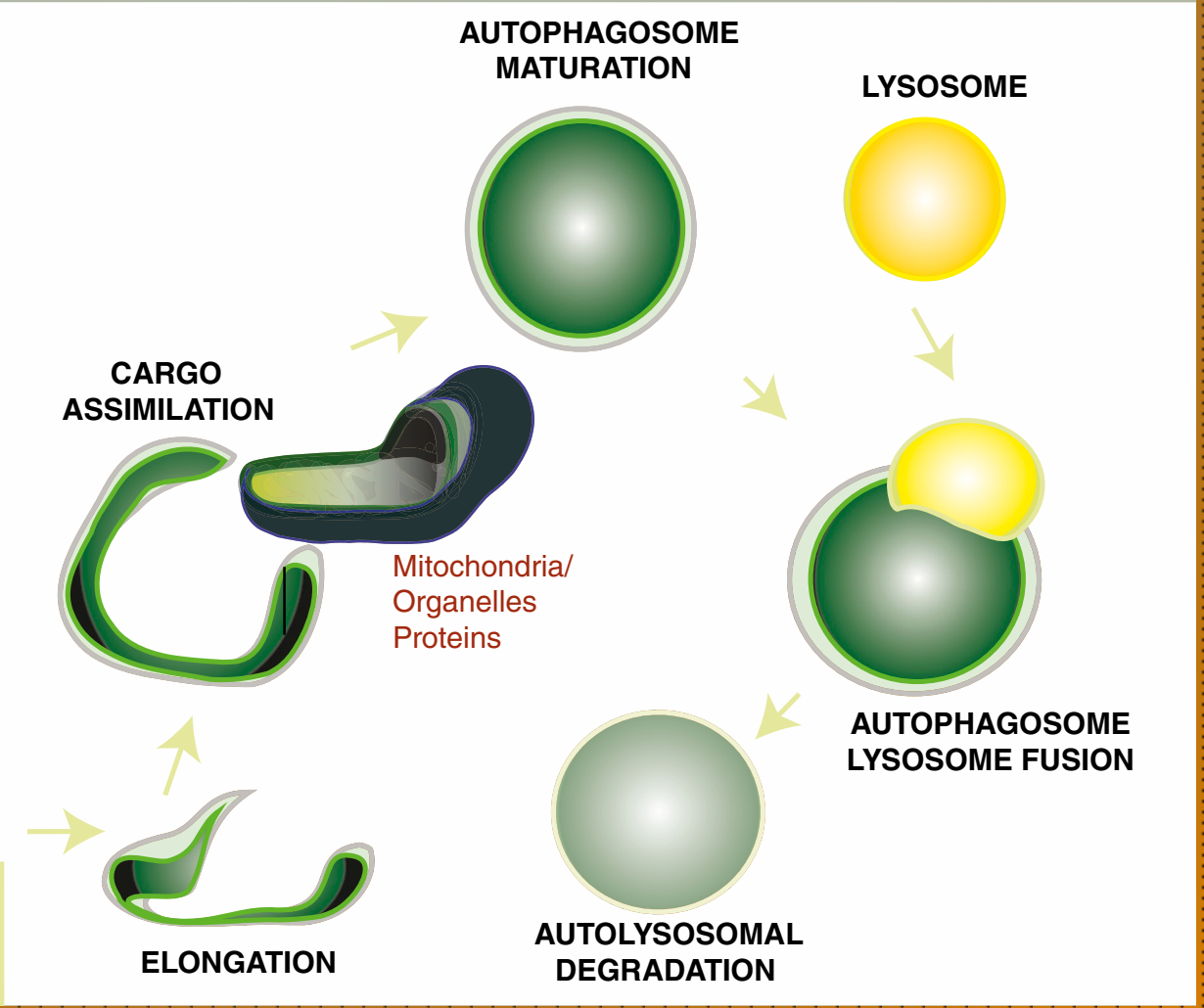
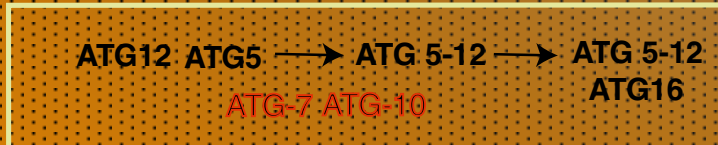
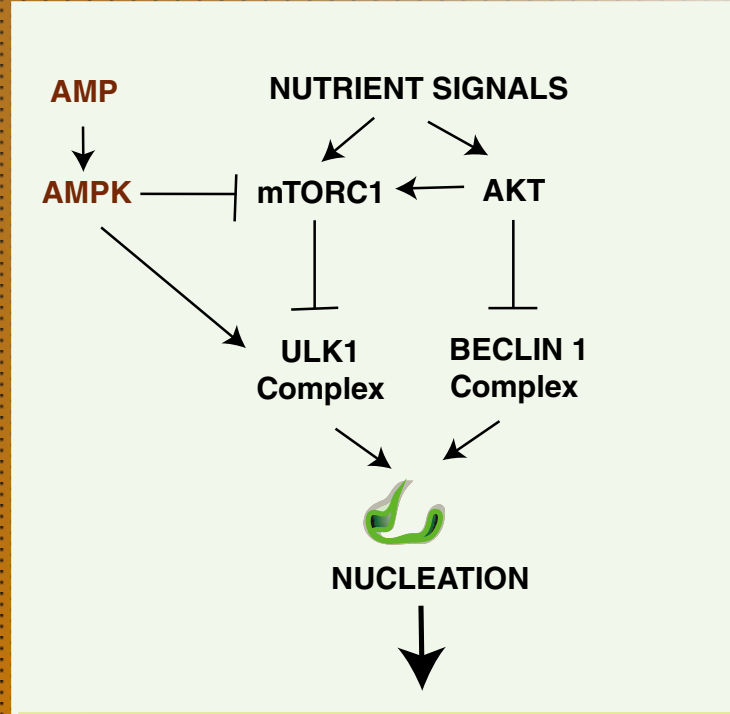
DKAIM NÚDCH Bratislava

21. Colours of Sepsis, Ostrava 2019

Autofágia

- **Bunkový systém určený na degradáciu intracelulárne nepotrebných látok - proteínov i organel, za účelom ich recyklácie**
- **Počas autofágie je cytoplazmatický materiál pohlcovaný novosyntetizovanými vezikulami zvanými fagofóry, uzatvorením ktorých vznikajú autofagozómy**
- **Historicky je tento proces známy ako fyziologická odpoveď na hladovanie a nedostatočný prívod živín, kedy si bunka prostredníctvom lyzozómov recyklovala esenciálne substráty pre svoj metabolizmus**

Autofagia



Autofágia

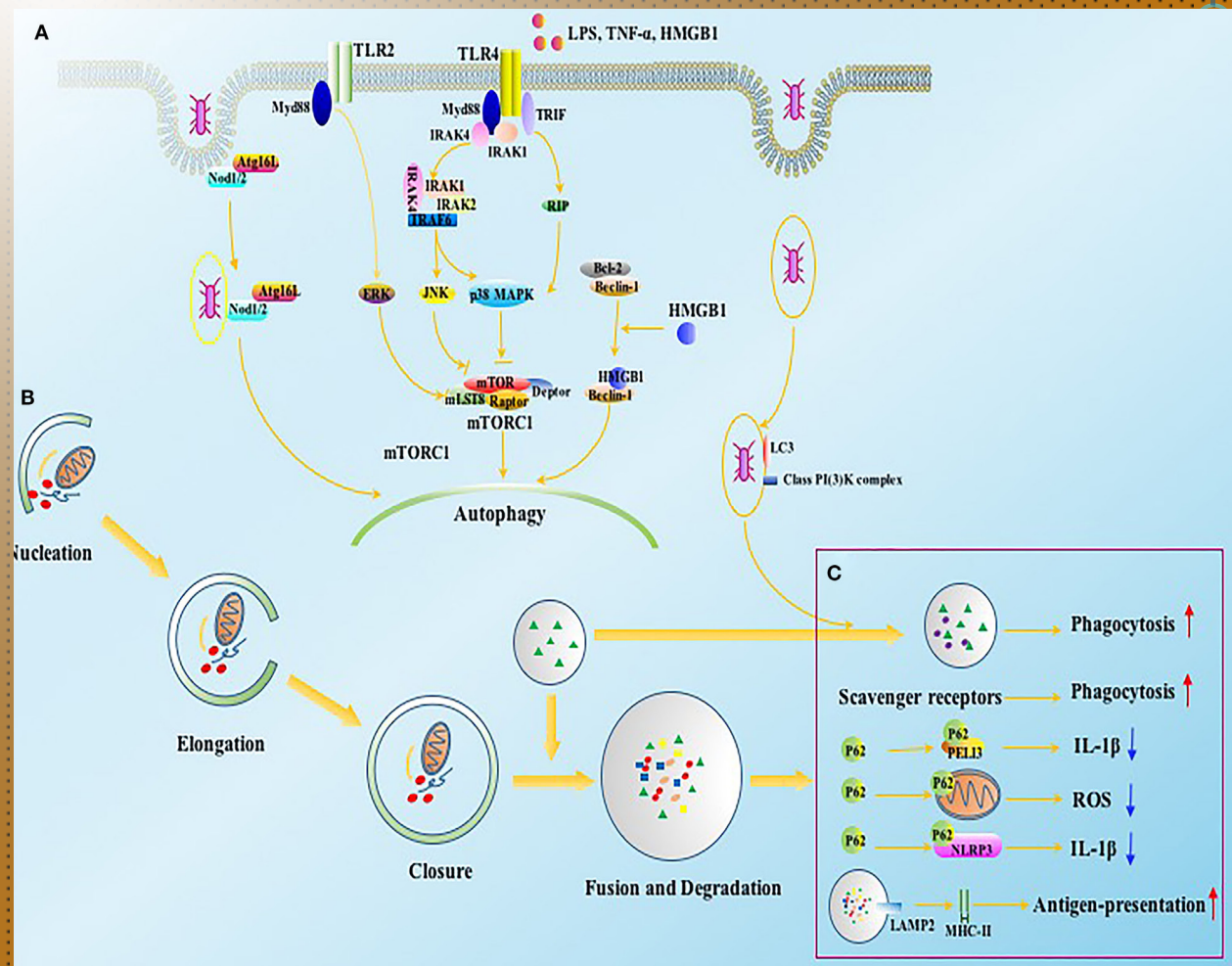
- Tento mechanizmus je súčasťou dôležitých evolúciou uchovávaných schopností adaptácie cicavcov na stres a hladovanie
- Rovnako tento mechanizmus pomáha čeliť mikrobiálnej invázii aktívnou elimináciou intracelulárnych mikróbov, zvýšením antigénovej odpovede, moduláciou imunitnej odpovede a odstraňovaním poškodených organel hostiteľských buniek (napr. mitochondria), za účelom obnovenie homeostázy, najmä v priebehu sepsy

Autofágia a sepsa

- Sepsa je v súčasnosti charakterizovaná ako stav systémovej hyperinflamácie a niekedy imunosupresie následkom infekcie. Napriek rôznym terapeutickým snahám zostáva významnou príčinou vysokej mortality a morbidity
- Pritom publikované výsledky rozličných “nádejných” a odporučených terapeutických postupov zostávajú kontroverzné
- Recentné štúdie zamerané na genómovú expresiu u kriticky chorých pacientov, poukazujú na simultánnu upreguláciu pro- a anti-inflamatorných cytokínových génov

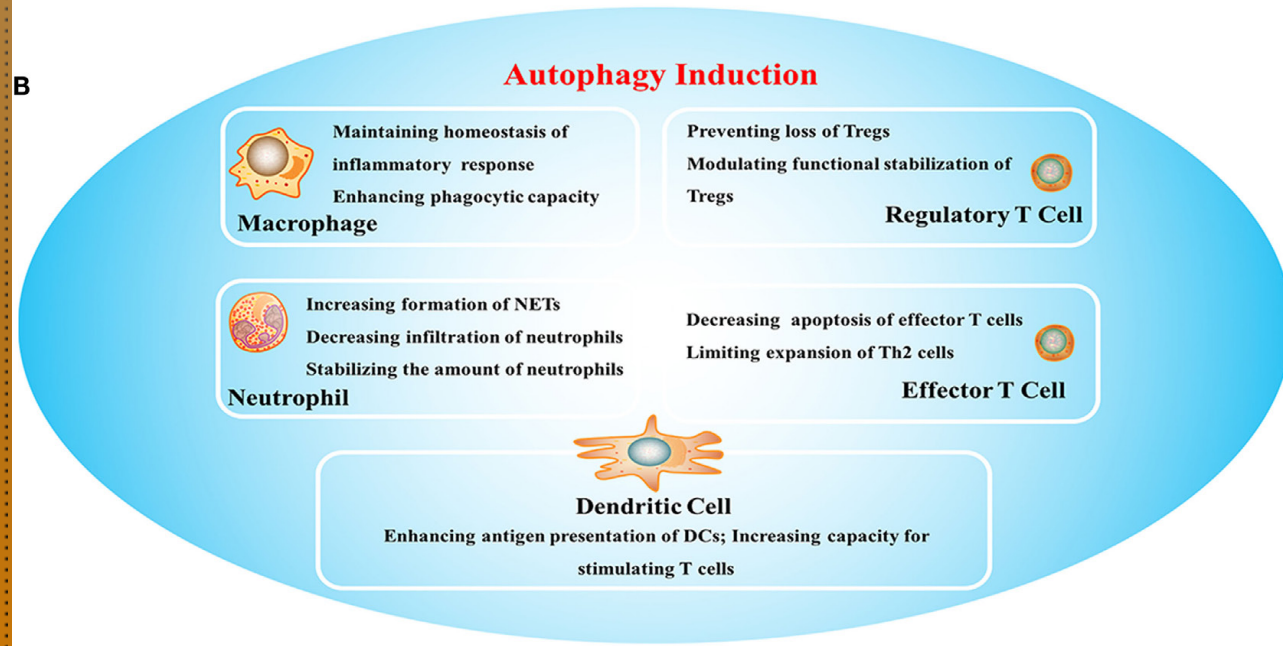
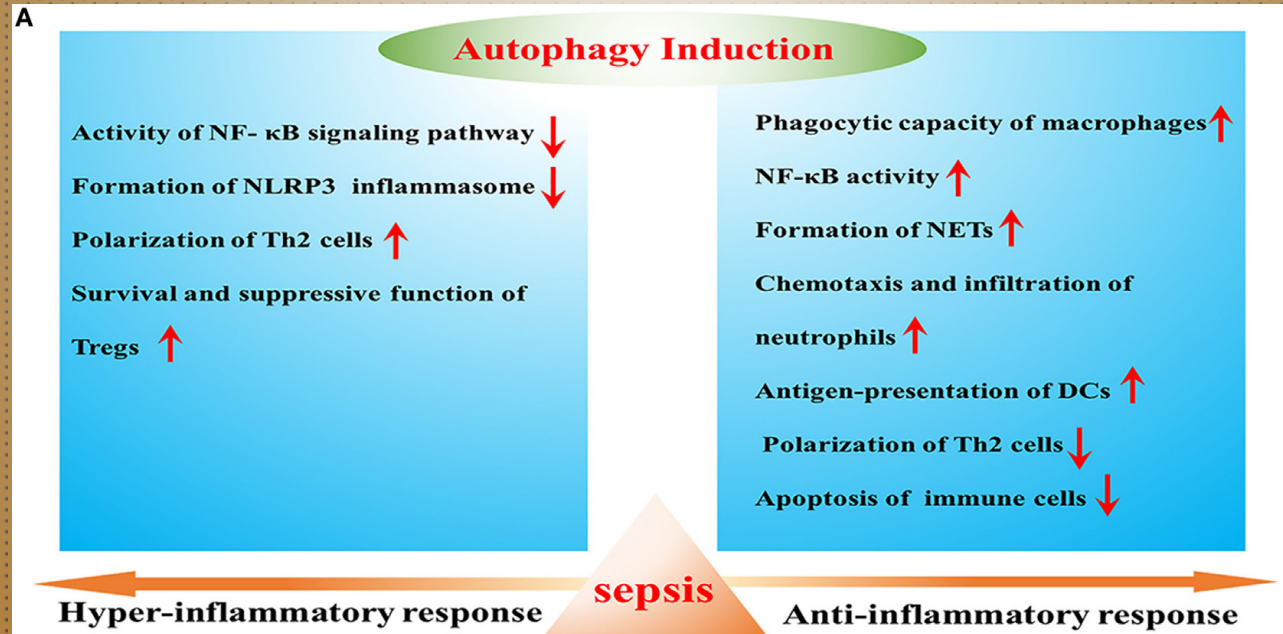
Autofágia a sepsa

- Stúpa množstvo dôkazov, ktoré naznačujú, že autofágia hrá protektívnu úlohu pri krtických stavoch a sepse - smer testovania nových terapeutických agens cielene modulujúcich autofágiu



Sepsou indukovaná autofágia

- **Autofágia je indukovaná po septickom inzulte väzbou špecifickej mikrobiálnej štruktúry rozoznanej toll-like receptorom**
- **To vedie k aktivácii rôznych intracelulárnych procesov zvyšujúcich autofágovú aktivitu buniek - väzba lipopolysacharidov z G- baktérii na TLR4**
- **Inými vplyvmi indukujúcimi autofágiu sú akcentácia endoplazmatického retikula a prítomnosť poškodených mitochondrií**

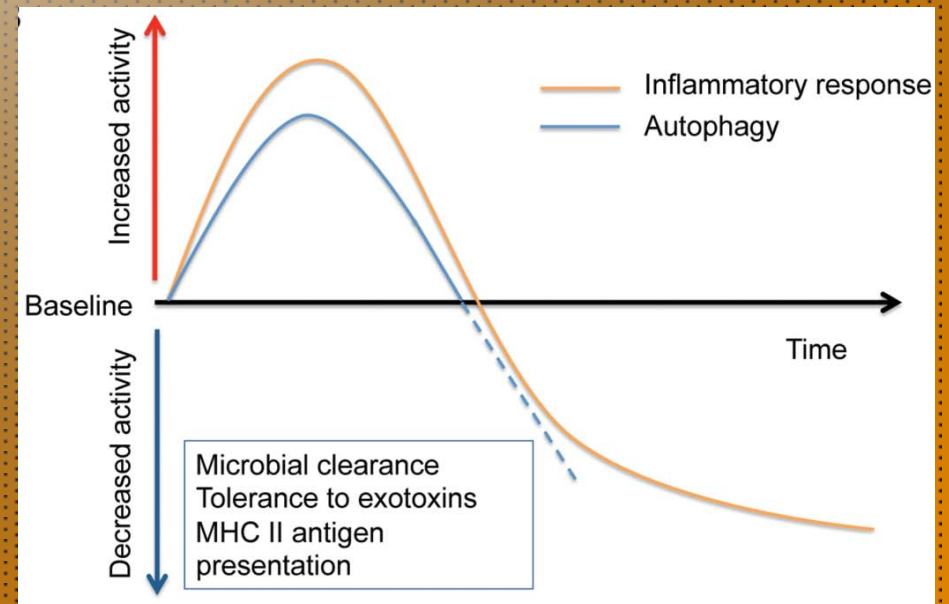


Sepsou indukovaná autofágia

- **Iniciácia autofágie idukovaná stretom s mikróbom je významným typom vrodenej imunitnej odpovede podobne ako proteíny, ktoré túto odpoveď modulujú**
- **Na základe animálnych štúdií sa zistila orgánovo špecifická diferenciacia v aktivácii autofágie v jednotlivých vitálne dôležitých orgánoch**
- **Najvyššia úroveň aktivácie sa pozorovala v bunkách pečene, srdca a sleziny - hepatocyty a kardiomyocyty sa zdajú byť predominantnými typmi buniek pre sepsou indukovanú autofágiu**

Kinetika autofágie v seipse

- Sepsa je charakterizovaná iníciaľne nadmernou produkciou pro-inflamatorných cytokínov s následnou imunosupresiou
- Na základe animálnych štúdií sa hromadia dôkazy o tom, že autofágová aktivita sa zvyšuje v hyperdynamickej fáze sepsy nasledovaná jej poklesom
- Zvýšená aktivita hodnotená množstvom autofagozómov počas iníciaľných 4 - 6 hodín s poklesom od 8 hodiny a ďalších 24 hodín



Kinetika autofágie v sepe

- Práve tento postupný pokles aktivity autofágie môže byť oveľa dôležitejší ako akútna fáza pri determinovaní klinického výsledku pri sepe - **chýbajú údaje**
- Práve spomalenie autofágovej aktivity môže prispieť k apoptóze leukocytov a následne k zníženiu ich odpovede na mikrobiálne stimuly, či aktiváciu latentných vírusov - **odstránenie autofágových génov signifikantne znížilo počet cirkulujúcich T a B lymfocytov**
- Útlm autofágie môže viesť k vylúčeniu autofagozómov z bunky, proinflamatornej reakcii a neschopnosti odstrániť dysfunkčné a poškodené mitochondrie

Autofágia a orgány

Srdce

- **Ovplyvnenie autofágie môže viesť k dysfunkcii kontraktility a apoptotickej bunkovej smrti kardiomyocytov**
- **Zároveň je jedným z dôležitých faktorov sepsy vzostup NOS2 aktivity, ktorá inhibuje autofágiu a zároveň priamym účinkom vedie k atrofii buniek myokardu a redukcii kontraktility**
- **Koinhibícia autofágie spoločne s reaktívnymi kyslíkovými radikálmi indukuje kontraktilnú dysfunkciu**

Autofágia a orgány

Imunitný systém

- Náhla nadprodukcia pro-inflamatórných cytokínov vedie k edému tkanív a početnému orgánovému poškodeniu
- Interaguje s týmito sepsou navodeninými mechanizmami - redukuje produkciu niektorých so zápalom asociovaných interleukínov (NLRP3/NALP3), čím chráni mitochondrie pred poškodením
- Predpokladá sa, že jej ochranný vplyv môže byť nezávislý od cytokínov, samotným zapojením do regulácie aktivácie zápalu, uvoľňovania cytokínov ako aj iných zápalových látok

Autofágia a orgány

Pečeň

- **Aktivácia autofágie v hepatocytoch počas sepsy odstraňuje poškodené mitochondrie a pôsobí tak preventívne voči tvorbe mitochondriálnych ROS a iniciácii poškodenou mitochondriou spusteného procesu apoptózy**
- **Vyšetrením post-mortem vzoriek pečene septických pacientov bolo dokázané významné nahromadenie autofágových vakuol**

Autofágia a orgány

Pľúca

- Respiračné zlyhanie sa obvykle objavuje vo veľmi skorých fázach sepsy
- Zhodne s tým, expresia s autofágiou spojených proteínov klesá veľmi skoro (za 4 hodiny) a pokračuje kontinuálne do 24 hodín
- Tento pokles je spojený so zvýšením expresie pro-apoptických proteínov
- Experimentálna indukcia autofágie zmiernila apoptózu a produkciu pro-inflamatorných cytokínov v pľúcach

Autofágia a orgány

Obličky

- Zníženie autofágie súčasne zvýšilo apoptózu renálnych tubulárnych buniek

Svalstvo

- Počas sepsy sa v svalových bunkách pravidelne vyskytuje poškodenie mitochondrií
- Experimentálne bol dokázaný negatívny vplyv endotoxémie na autofágiu skeletálneho svalstva
- Avšak, strata svalovej hmoty u kriticky chorých pacientov, spájaná s autofágiou vyžaduje ďalší výskum

Autofágia a orgány

Mozog

- Encefalopatia je spojená so zvýšeným rizikom mortality a morbidity pri sepe
- Je charakterizovaná poškodením hemato-encefalickej bariéry, zvýšením úrovne oxidatívneho stresu a zvýšením apoptózy
- V experimente bol dokázaný vzostup autofagozómových formácii a lyzozómovej aktivity v hipokampe pri navodenom septickom šoku

Mitofágie v seipse

- V experimente bolo dokázané poškodenie membrán mitochondrií spôsobené nárastom peroxidových radikálov a vzostup apoptózy
- Mitofágia hrá dôležitú úlohu pri eliminovaní poškodených mitochondrií z cytozólu, čím chráni hostiteľa proti oxidatívnejmu poškodeniu rovnako ako pred zápalovou odpoveďou
- V prospektívnej štúdii mali pacienti s postraumatickou sepsou vyšie hladiny mitochondriálnej DNA v plazme, v porovnaní s pacientami bez septickej komplikácie

Škodlivosť supresie autofágie v seipse

- Bolo dokázané, že po krátkej transientnej iniciálnej aktivácii autofágie pri septickom inzulte dochádza k jej prolongovanej deklinácii, vplývajúcej na orgánovú dysfunkciu
- Možné mechanizmy môžu zahŕňať hyperaktivitu počas iniciálneho štádia stretu s mikrobiálnym patogénom, vedúcu k náhlemu uvoľneniu esenciálnych autofágových prekursorov - **overexpresia LC3 môže úspešne obnoviť autofágovú insuficienciu v septických pľúcach**
- Supresia procesu odstraňovania baktérií, toxínov, udržiavania mitochondriálnej integrity a kontroly uvoľňovania cytokínov by mohla byť práve príčinou zlého outcome pri seipse

Klinické implikácie

- **Autofágia hrá protektívnu úlohu najmä ochranou integrity mitochondrie, prevenciou apoptózy a zvýšením antigénovej prezentácie**
- **Redukcia autofágovej aktivity je spojená s orgánovým poškodením**
- **To naznačuje, že modulácia neskorej aktivity autofágie počas sepsy môže byť sľubnou terapeutickou stratégiou**
- **Samozrejme, čaká nás ešte dlhá cesta vo vývoji látok, ktoré dokážu vhodne a v správny moment ovplyvniť autofágiu u kriticky chorého pacienta**

Klinické implikácie

- **Autofágia je historicky známy proces ako fyziologická odpoveď na hladovanie a nedostatočný prívod živín, kedy si bunka prostredníctvom lyzozómov recyklovala esenciálne substráty pre svoj metabolizmus**
- **Známe sú práce o pozitívnom vplyve stratégie permissívneho “underfeedingu” na outcome kriticky chorých pacientov**
- **To naznačuje, že udržiavanie stavu mierneho hladovania na udržanie autofágovej aktivity môže redukovať morbiditu pri sepe**

ĎAKUJEM VÁM ZA POZORNOST

