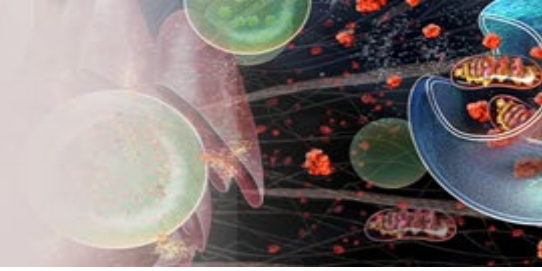


# AUTOFAGIE

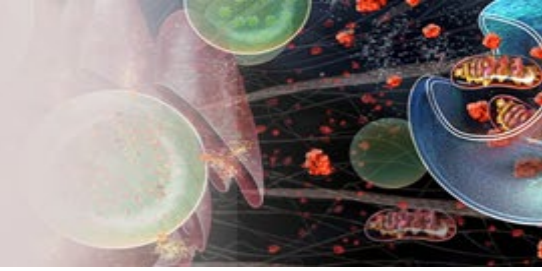
## u kriticky nemocných

Roman Kula, KARIM FN&LFOU Ostrava

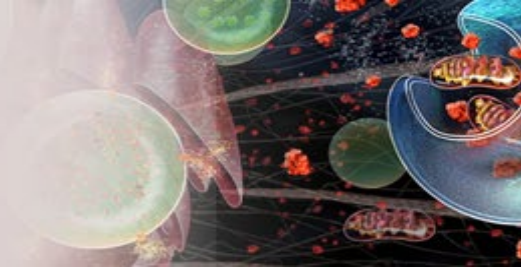
# SOUVISLOSTI ...



# SOUVISLOSTI ... co mne trápí

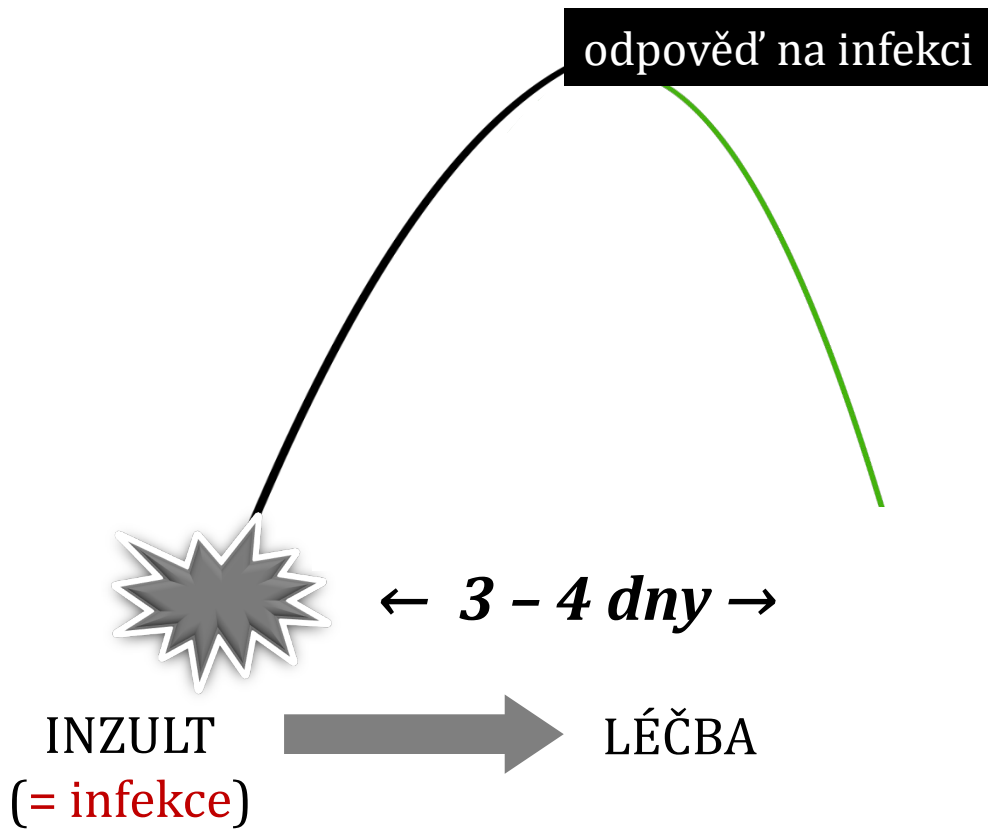
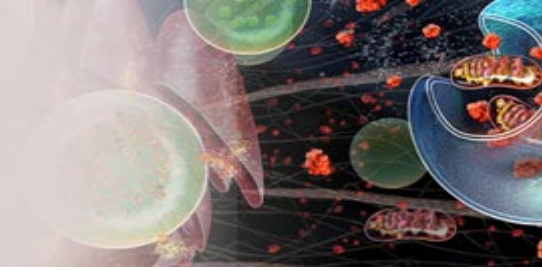


# SOUVISLOSTI ... co mne trápí

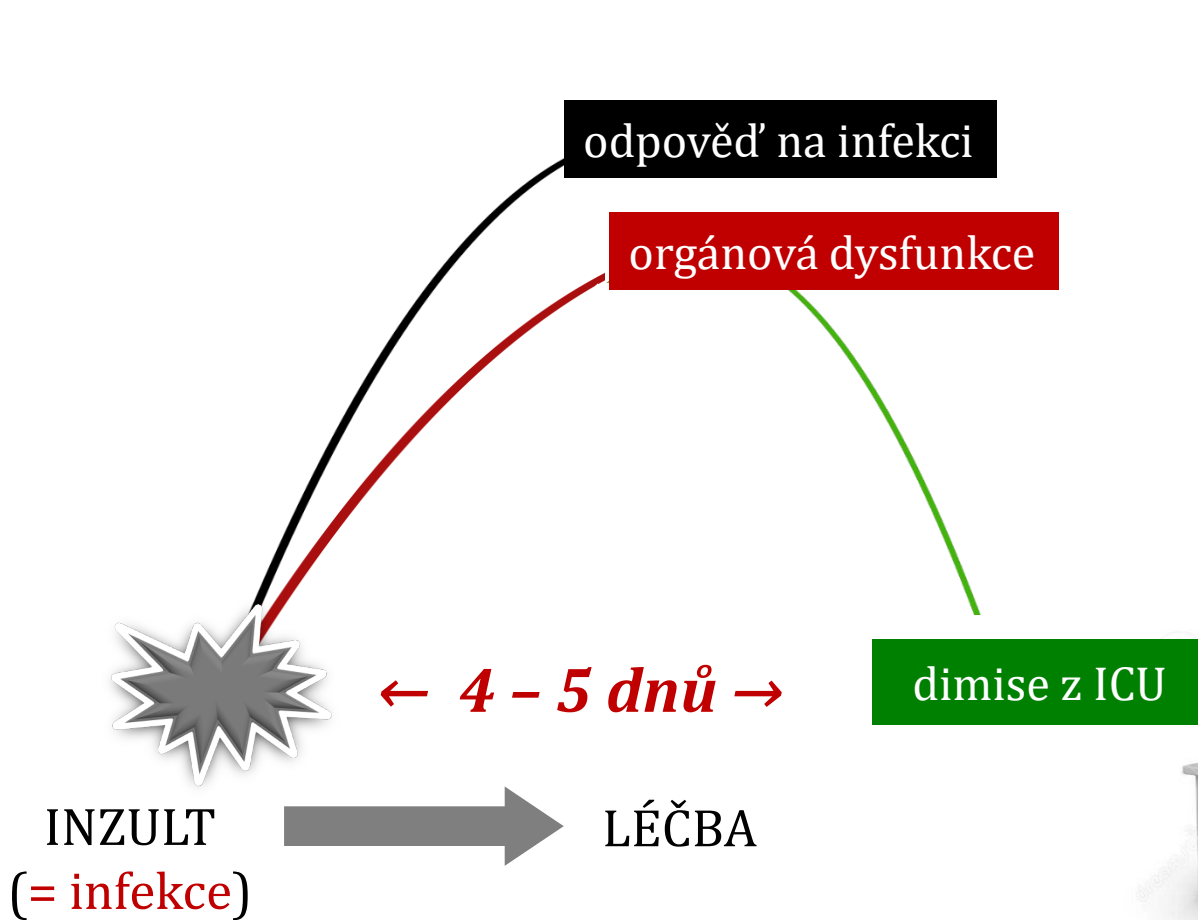
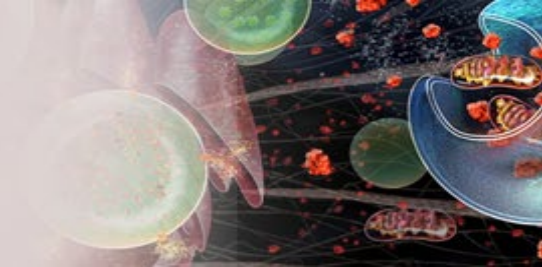


- **řadě našich pacientů se nevede dobře**, navzdory tomu, že jsme **bravurně zvládli** extrémně dysregulovanou zánětovou odpověď, jakou je septický šok
  - ... my nesporně **umíme ATB léčbu** → **PCT u většiny pacientů klesá** (na 4-5 den lze ATB EX)
  - ... my nesporně **umíme podporu krevního oběhu** → **NOR u většiny pacientů klesá** (na 3-4 den lze NOR EX)
  - ... my nesporně **umíme ovlivnit zánět** → **IL-6 u většiny pacientů klesá** (na 3-4 den lze HCT EX)

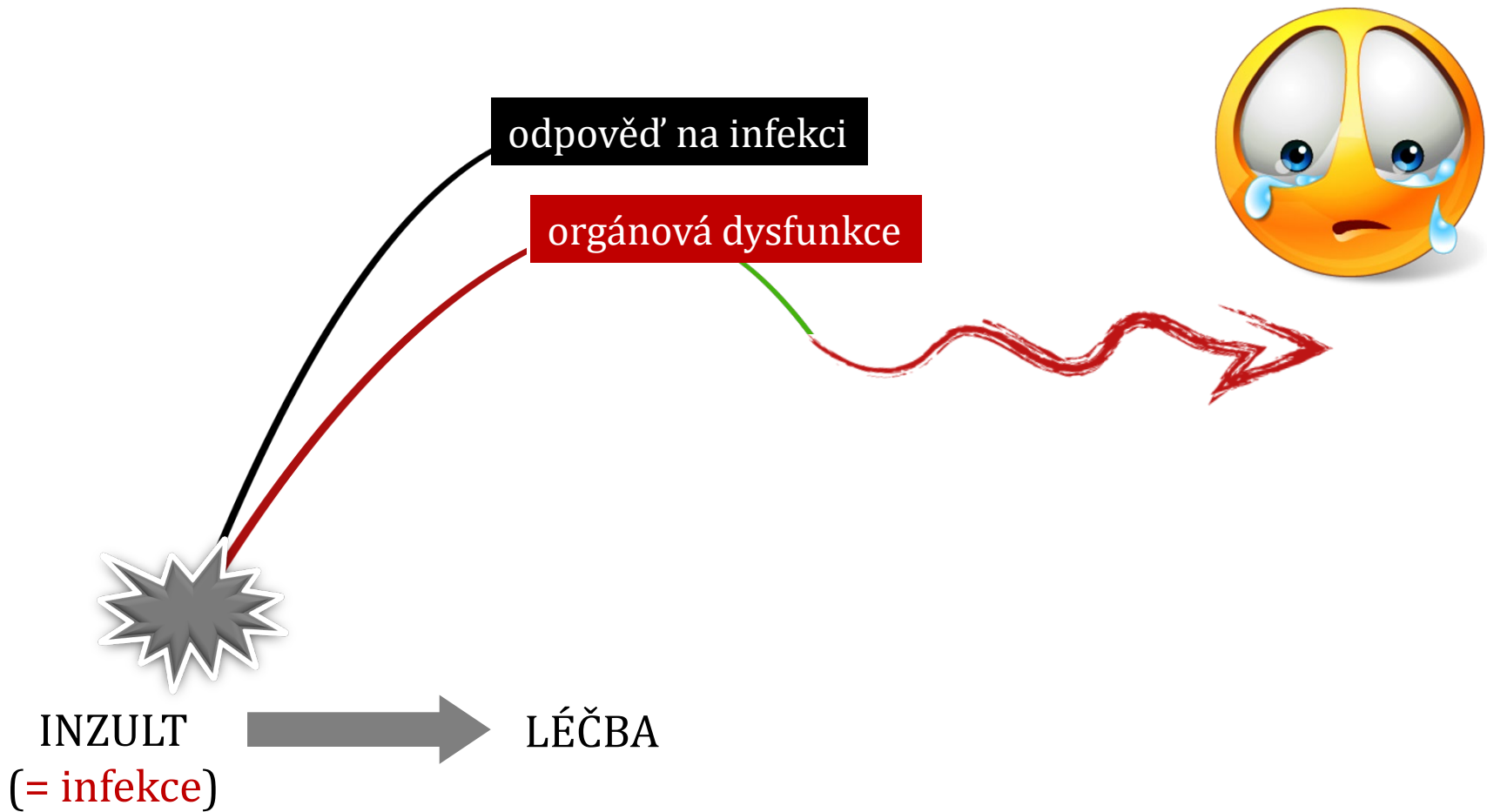
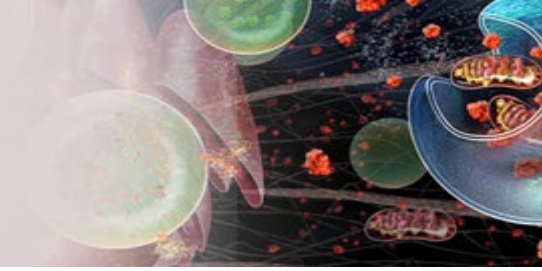
# SOUVISLOSTI ... co mne trápí



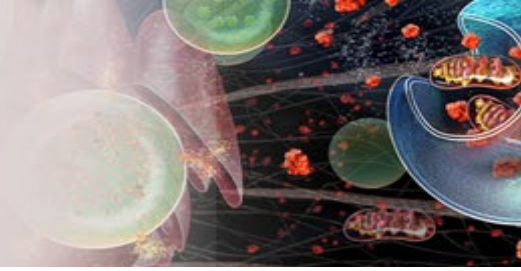
# SOUVISLOSTI ... co mne trápí



# SOUVISLOSTI ... co mne trápí



# SOUVISLOSTI ... co mne trápí



- **řadě našich pacientů se nevede dobře**, navzdory tomu, že jsme **bravurně zvládli** extrémně dysregulovanou zánětovou odpověď, jakou je septický šok

*... špatně se budí*

*... špatně se odpojují od ventilátoru*

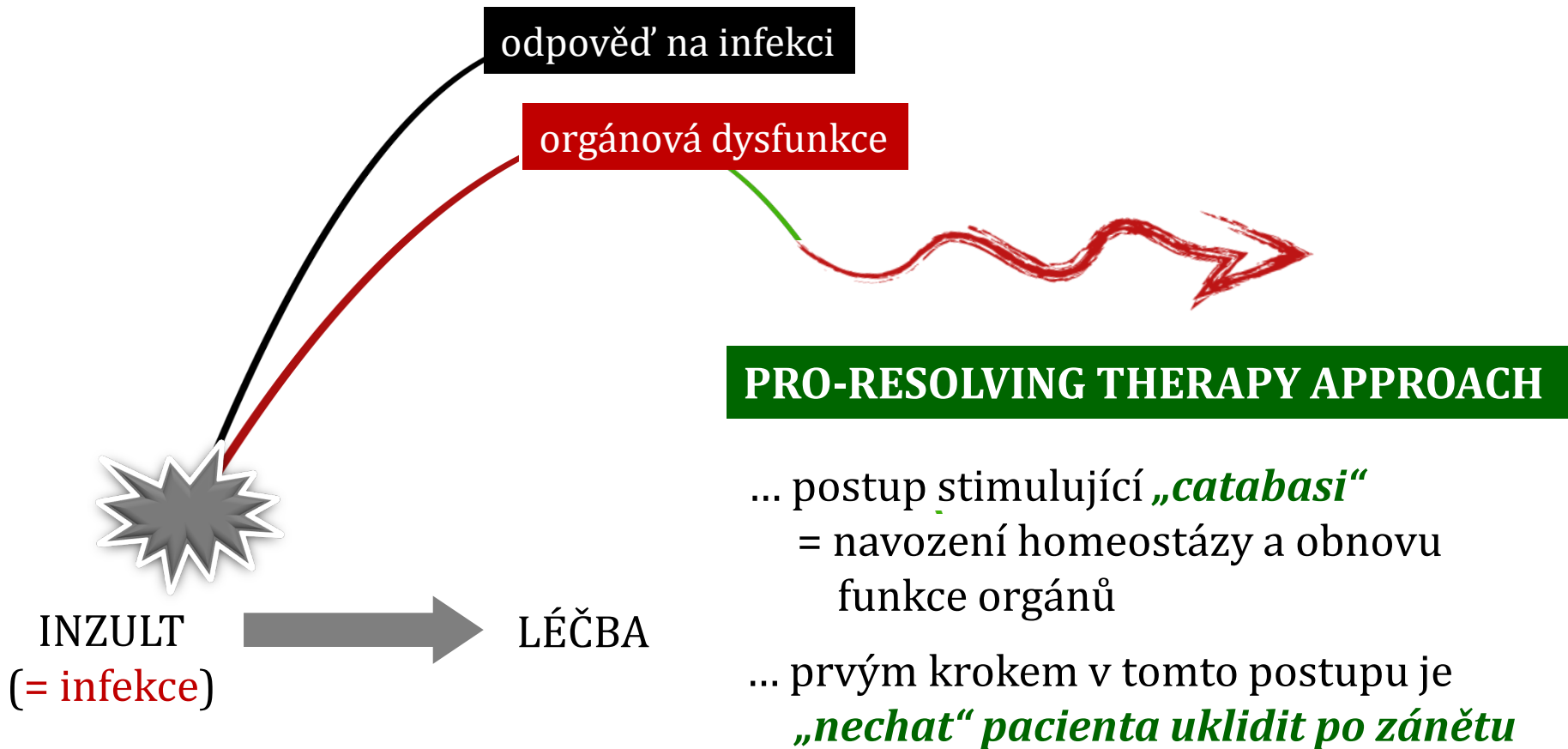
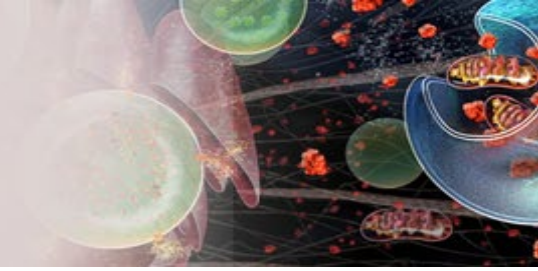
*... bez diuretik si neudrží tekutinovou bilanci*

*... netolerují enterální výživu*

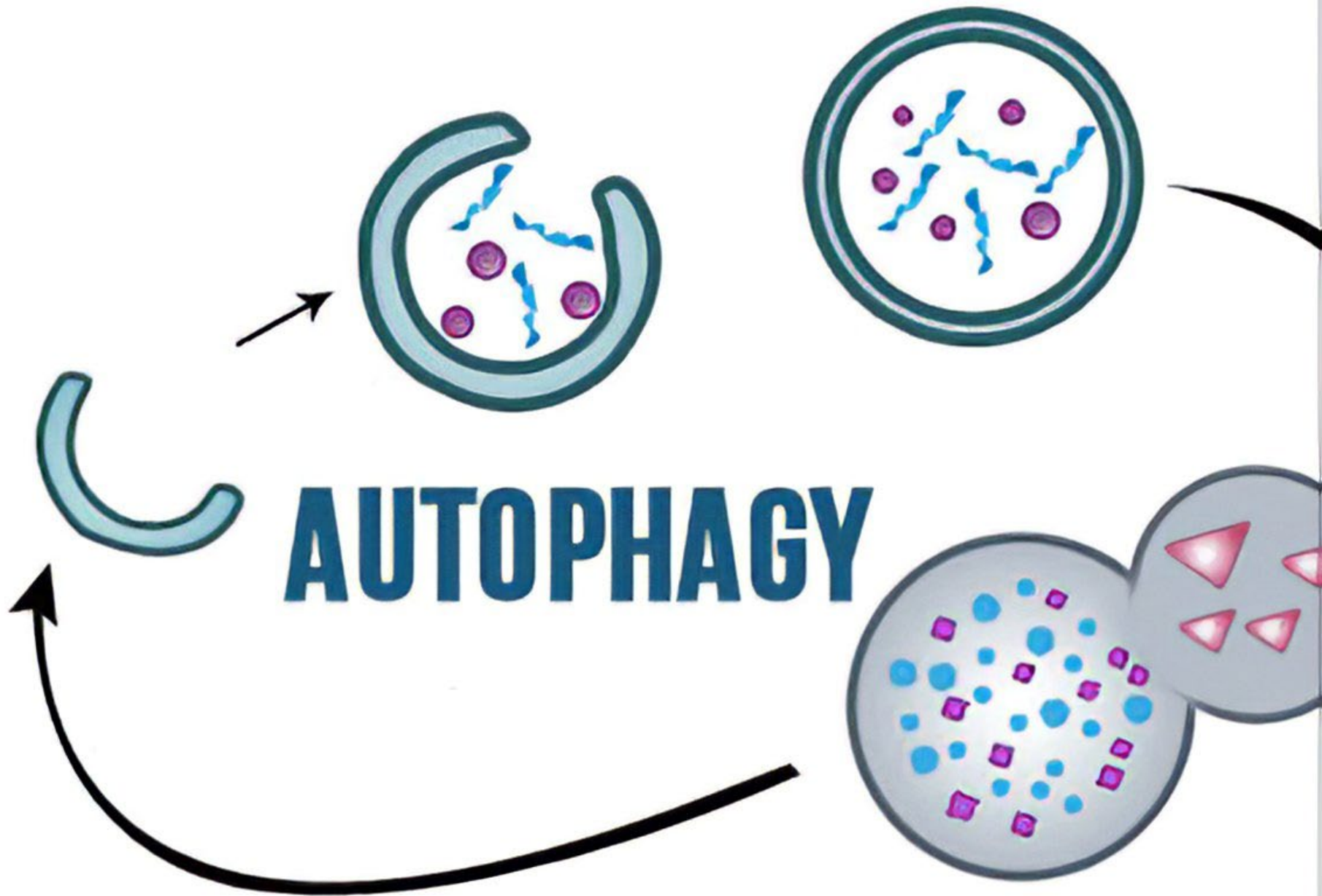
*... jsou dlouhodobě dependentní na malé dávce NOR*



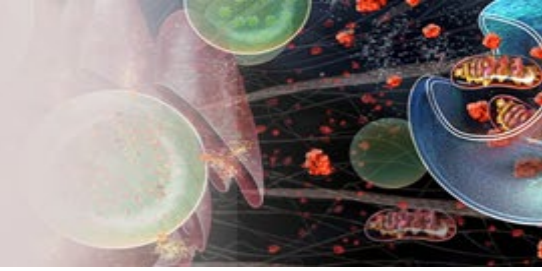
# SOUVISLOSTI ... co mne trápí



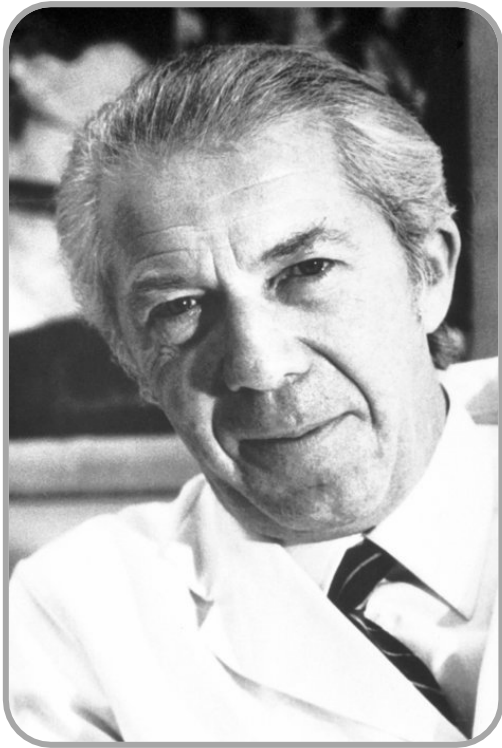
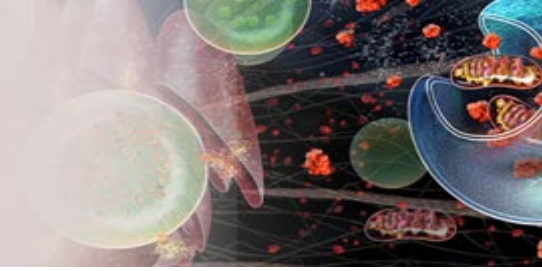
# AUTOPHAGY



# OSOBNOSTI ...

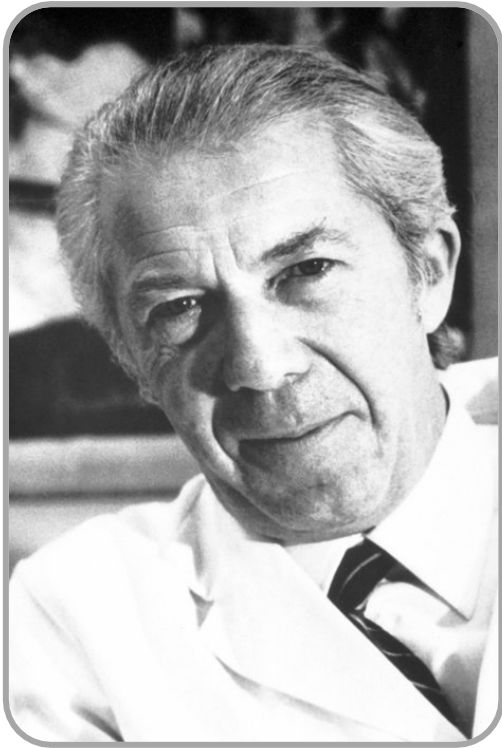
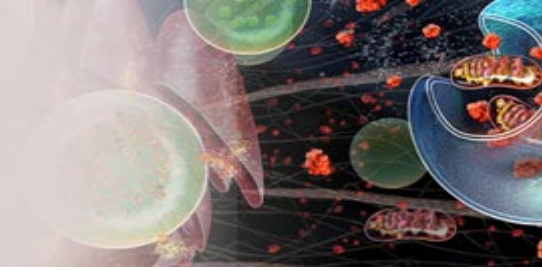


# OSOBNOSTI ...



**Christian de Duve**  
„Father of Autophagy“

# OSOBNOSTI ...



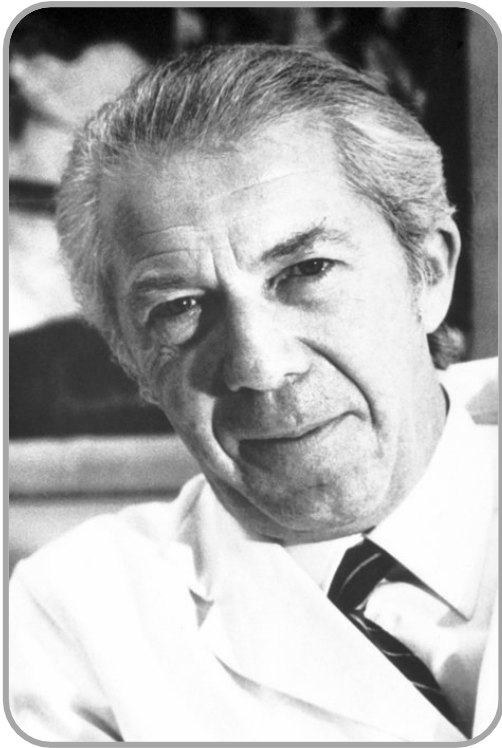
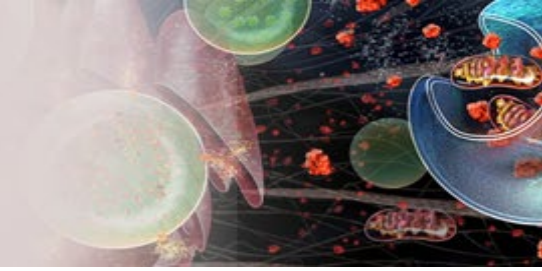
**Christian de Duve**  
„Father of Autophagy“

**1974** ←

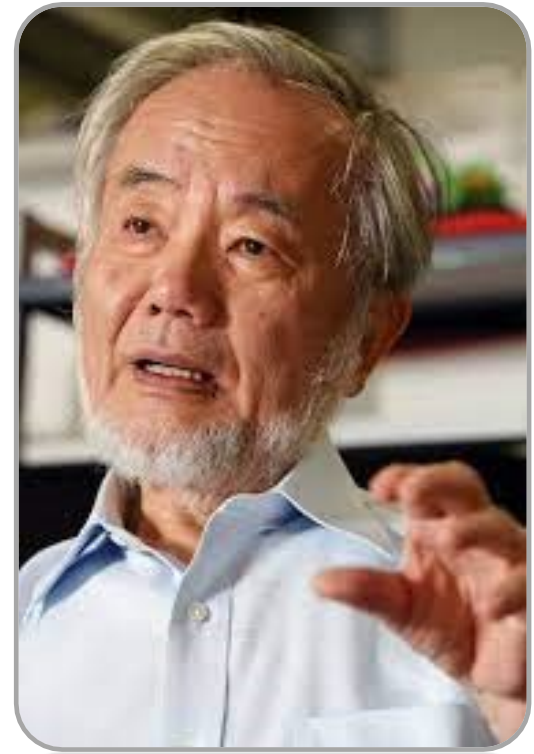


NOBELPRISET  
The Nobel Prize

# OSOBNOSTI ...



**Christian de Duve**  
„Father of Autophagy“



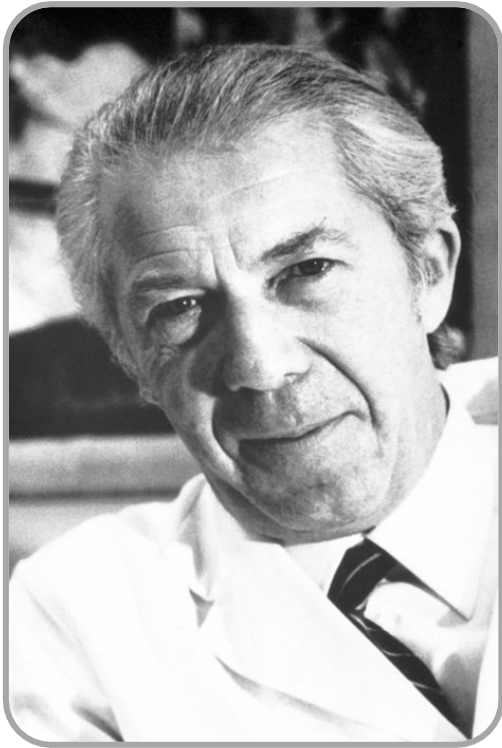
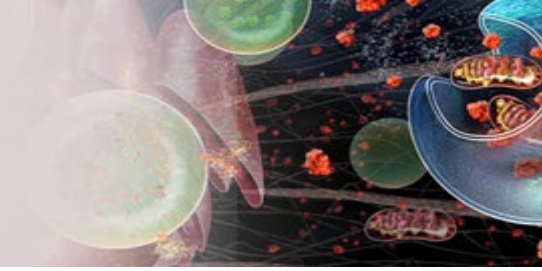
**Yoshinori Ohsumi**  
... mechanizmy autofagie



**1974** ←

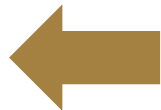
NOBELPRISET  
The Nobel Prize

# OSOBNOSTI ...

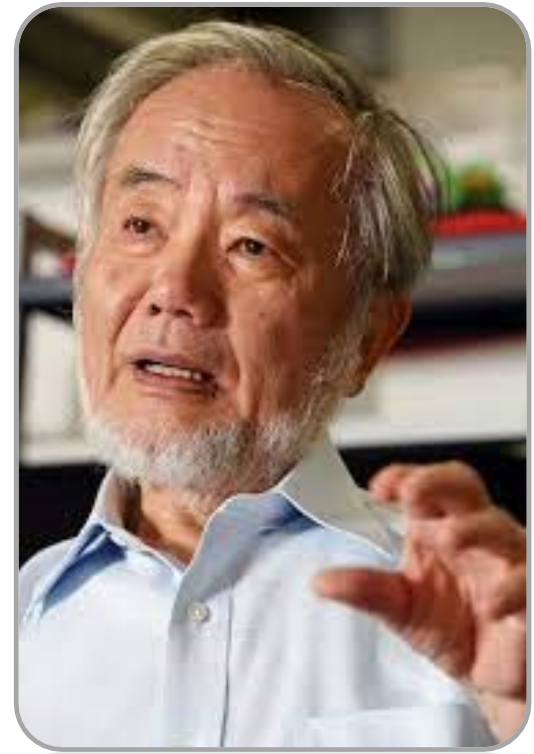


**Christian de Duve**  
„Father of Autophagy“

**1974**



NOBELPRISET  
The Nobel Prize

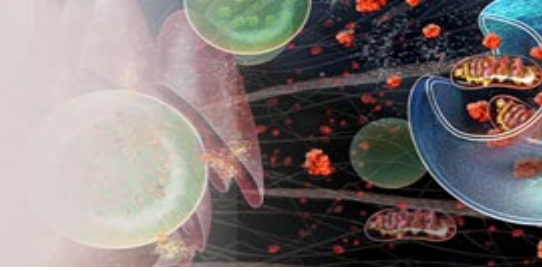


**Yoshinori Ohsumi**  
... k čemu autofagie je

**2016**



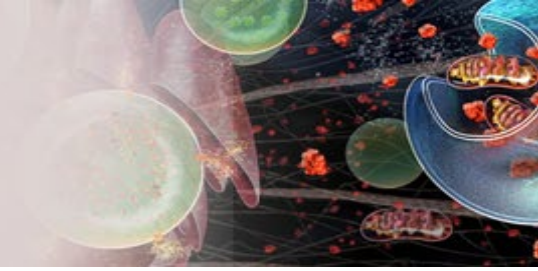
# AUTOFAGIE ...



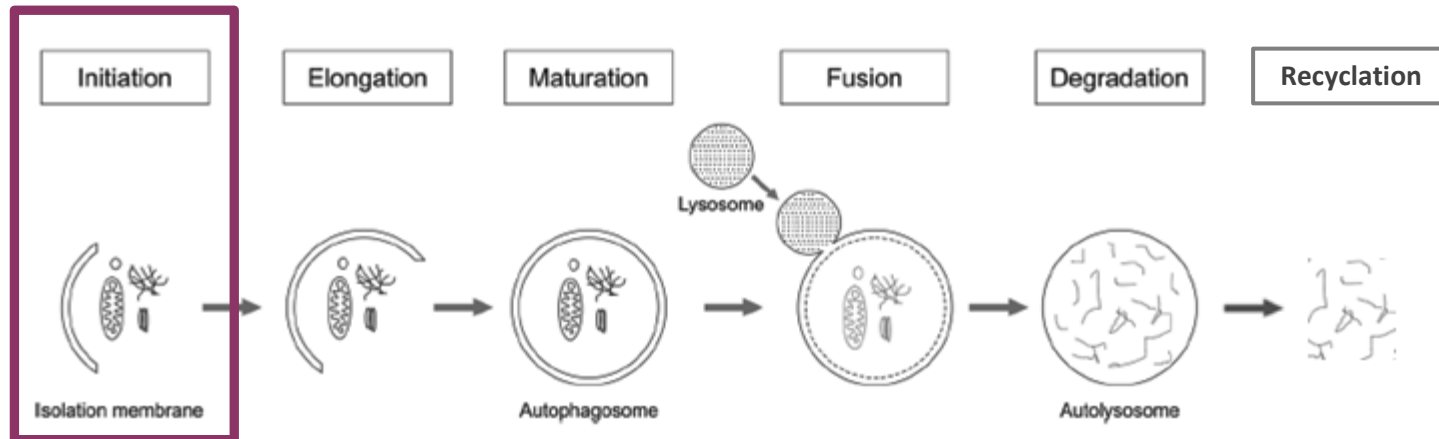
... nitrobuněčný „**housekeeping mechanism**“ s **efektivní recyklací** odpadových a cizorodých „surovin“



# AUTOFAGIE ...

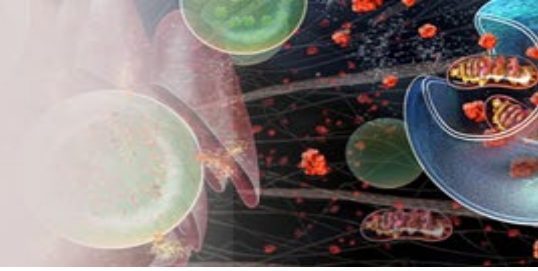


... nitrobuňečný „housekeeping mechanism“ s efektivní recyklací odpadových a cizorodých „surovin“

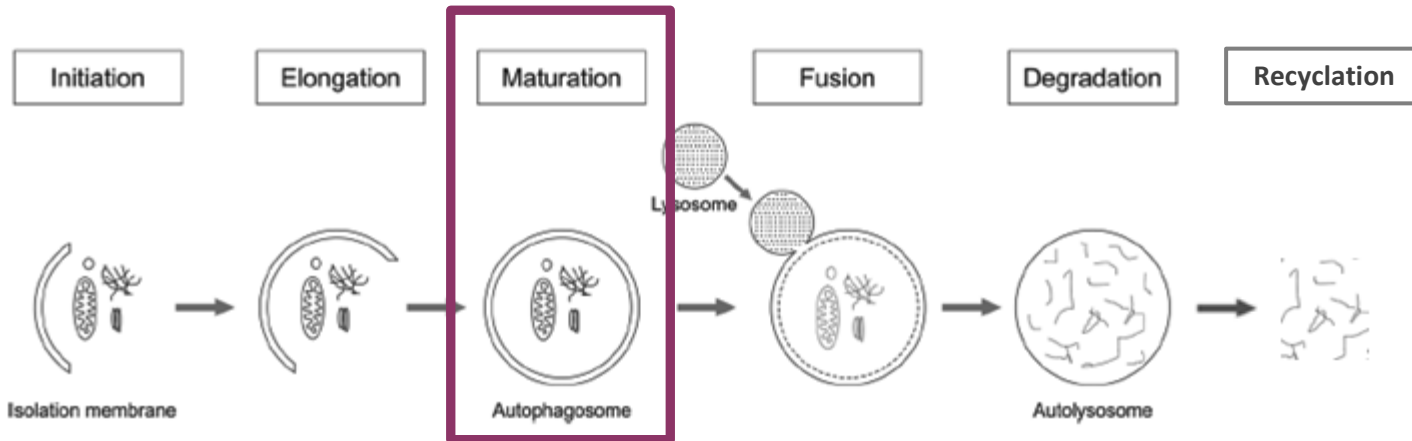


... tvorba membrány (**PHAGOPHOR**)  
kolem struktur určených k degradaci

# AUTOFAGIE ...

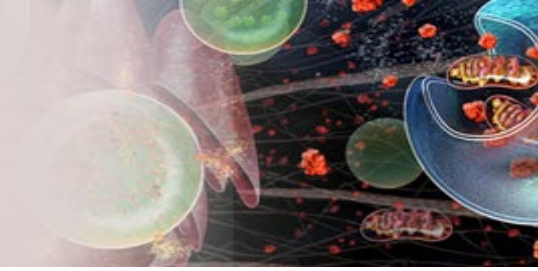


... nitrobuňečný „housekeeping mechanism“ s efektivní recyklací odpadových a cizorodých „surovin“

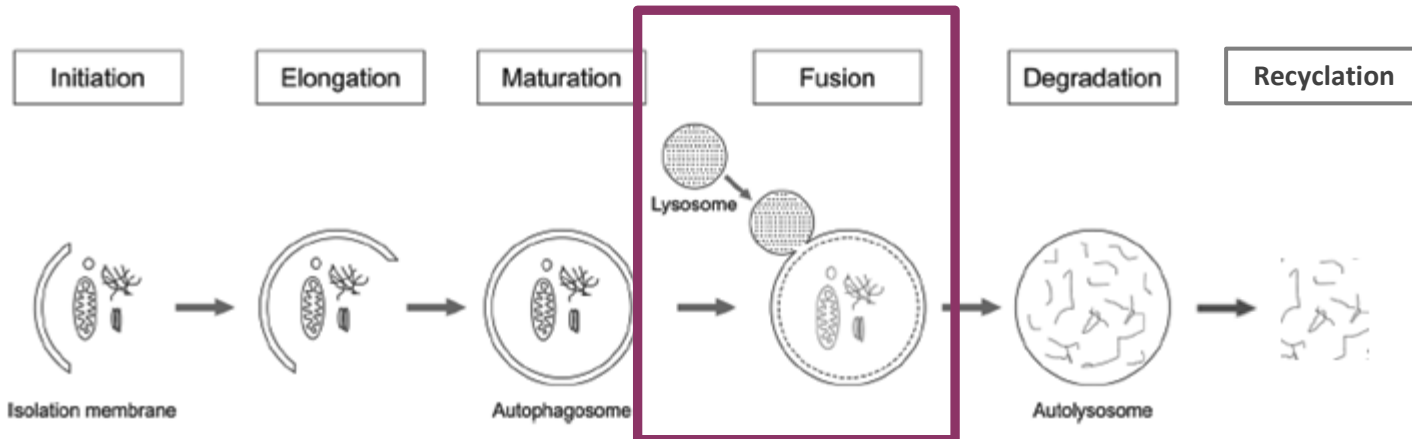


... ukončení tvorby membrány.  
Formuje se **AUTOPHAGOSOM**

# AUTOFAGIE ...

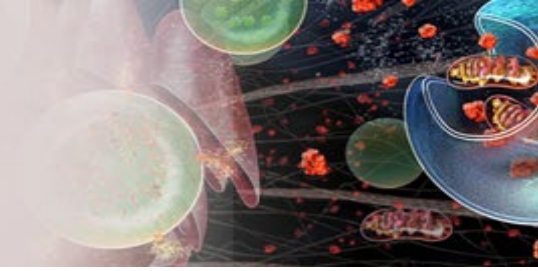


... nitrobuňečný „housekeeping mechanism“ s efektivní recyklací odpadových a cizorodých „surovin“

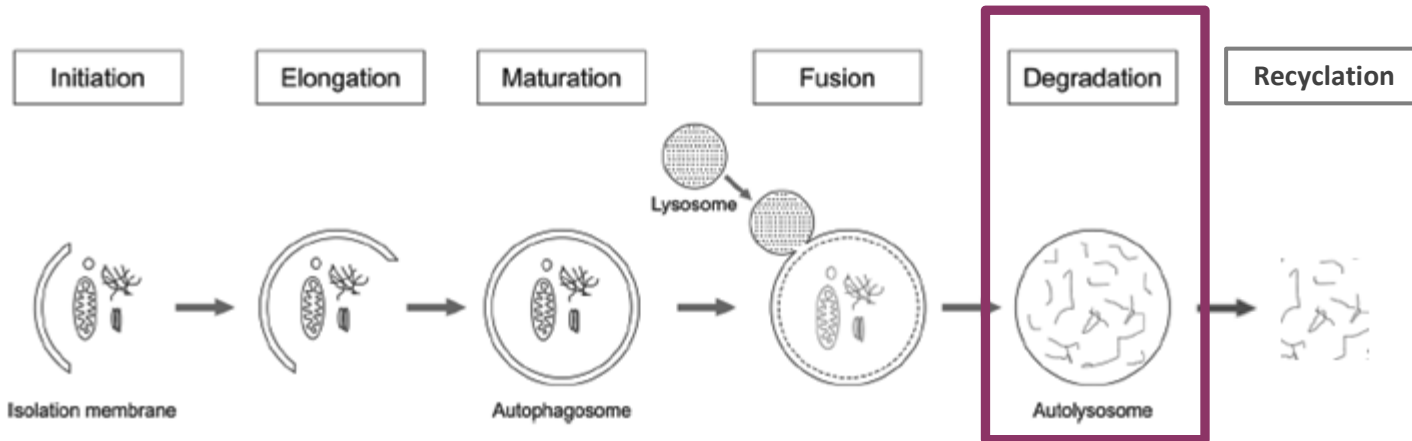


... fuze autophagosomu s lyzozomem (tvoří se **AUTOLYSOSOM**)

# AUTOFAGIE ...

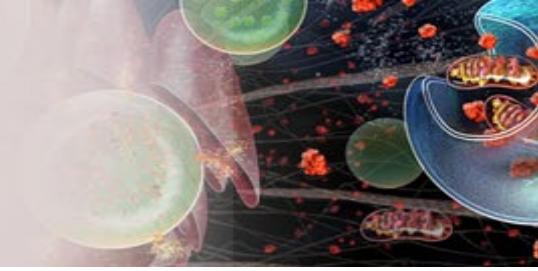


... nitrobuňečný „housekeeping mechanism“ s efektivní recyklací odpadových a cizorodých „surovin“

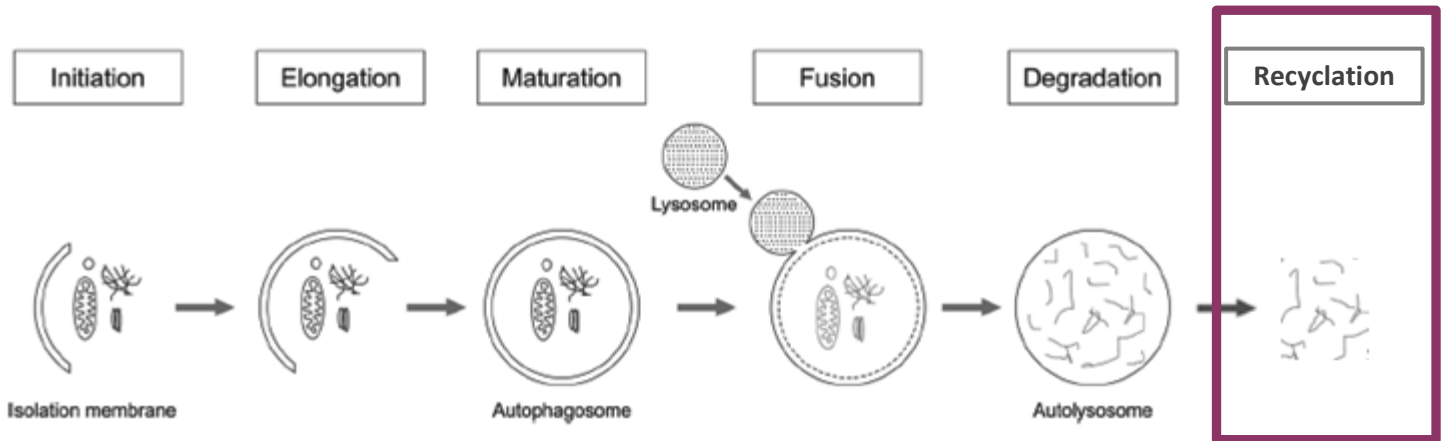


... enzymatická degradace struktur na jejich stavební kameny

# AUTOFAGIE ...

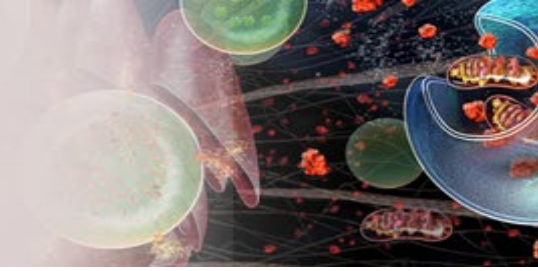


... nitrobněčný „housekeeping mechanism“ s efektivní recyklací odpadových a cizorodých „surovin“

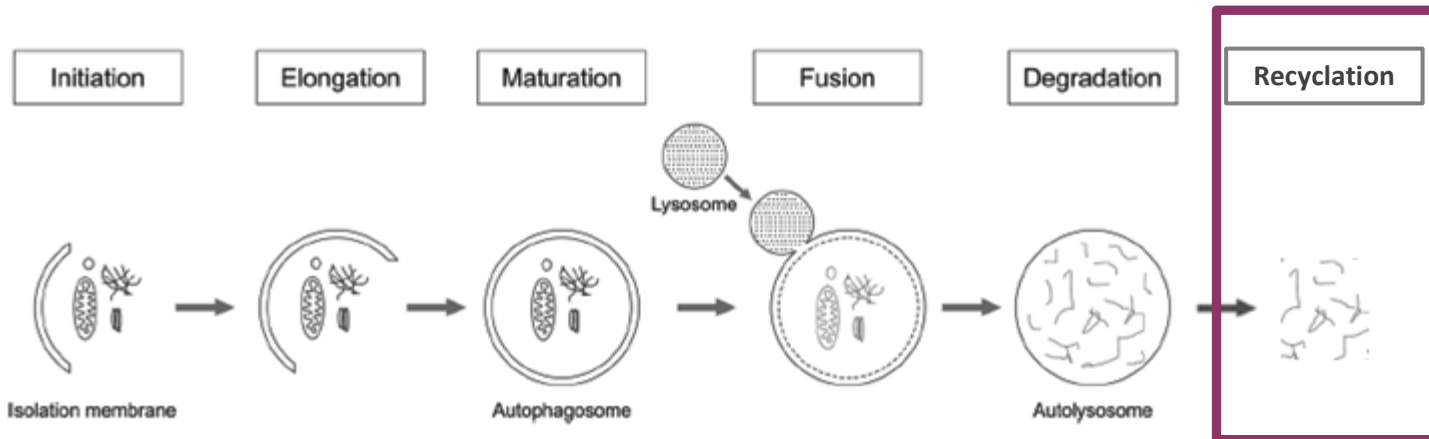


... a jejich uvolnění do cytoplasmy k recyklaci

# AUTOFAGIE ...



... nitrobuňečný „housekeeping mechanism“ s efektivní recyklací odpadových a cizorodých „surovin“



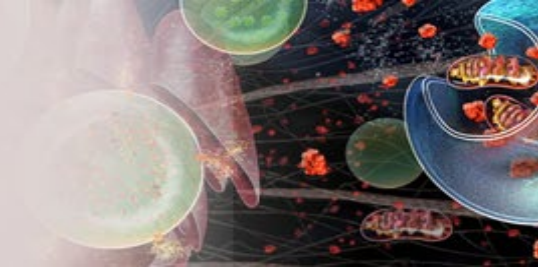
= **MAKRO-AUTOFAGIE**

... a jejich uvolnění do cytoplasmy k recyklaci

**MIKRO-AUTOFAGIE** = přímé vychytávání odpadových struktur lysosomy

**CHAPERONY ASISTOVANÁ AUTOFAGIE** = struktury jsou transportovány k lysozomům pomocnými bílkoviny

# AUTOFAGIE ...



- ... nitrobněčný „**housekeeping mechanism**“ s **efektivní recyklací** odpadových a cizorodých „surovin“
- ... je aktivovaná všemi **inzulty, narušujícími homeostázu** (cíl je jasný: po odpovědi na inzult „pouklízet“ a efektivně využít „zbytky“)
- ... její průběh **je regulován** expresí tzv. *autophagy-related proteins*

... možné mutace genů

REVIEW



## Autophagy and human diseases

Peidu Jiang<sup>1,2</sup>, Noboru Mizushima<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Graduate School and Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan; <sup>2</sup>Department of Physiology and Cell Biology, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo 113-8519, Japan

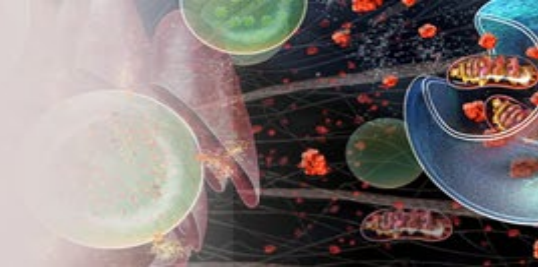
Autophagy is a major intracellular degradative process that delivers cytoplasmic materials to the lysosome for degradation. Since the discovery of autophagy-related (*Atg*) genes in the 1990s, there has been a proliferation of stud-

Cell Research (2014) 24:69-79.

© 2014 IBCB, SIBS, CAS All rights reserved 1001-0602/14 \$ 32.00

[www.nature.com/cr](http://www.nature.com/cr)

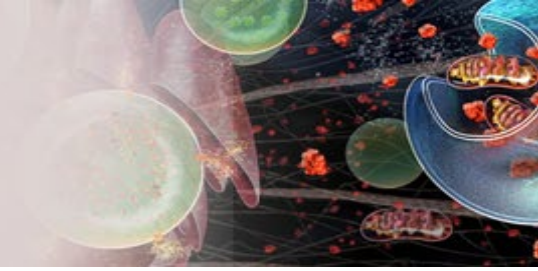
# AUTOFAGIE ...



- ... nitrobuněčný „**housekeeping mechanism**“ s **efektivní recyklací** odpadových a cizorodých „surovin“
- ... je aktivovaná všemi **inzulty, narušujícími homeostázu** (cíl je jasný: po odpovědi na inzult „pouklízet“ a efektivně využít „zbytky“)
- ... její průběh **je regulován** expresí tzv. *autophagy-related proteins*
- ... její průběh je **výrazně stimulován hladem** a **výrazně inhibován výživou a inzulinem**

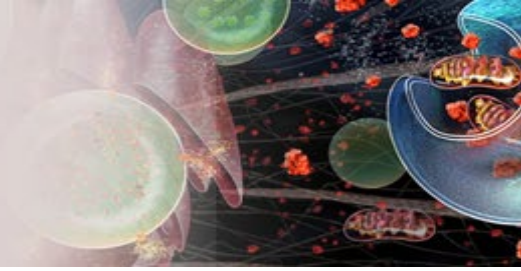


# AUTOFAGIE ...



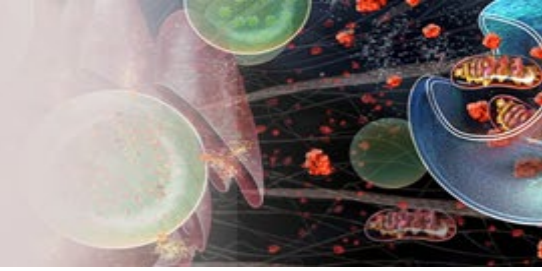
- ... nitrobuněčný „**housekeeping mechanism**“ s **efektivní recyklací** odpadových a cizorodých „surovin“
- ... je aktivovaná všemi **inzulty, narušujícími homeostázu** (cíl je jasný: po odpovědi na inzult „pouklízet“ a efektivně využít „zbytky“)
- ... její průběh **je regulován** expresí tzv. *autophagy-related proteins*
- ... její průběh je **výrazně stimulován hladem** a **výrazně inhibován výživou a inzulinem**
  - příznivý **detoxikační efekt půstu** je dobře znám

# AUTOFAGIE ...



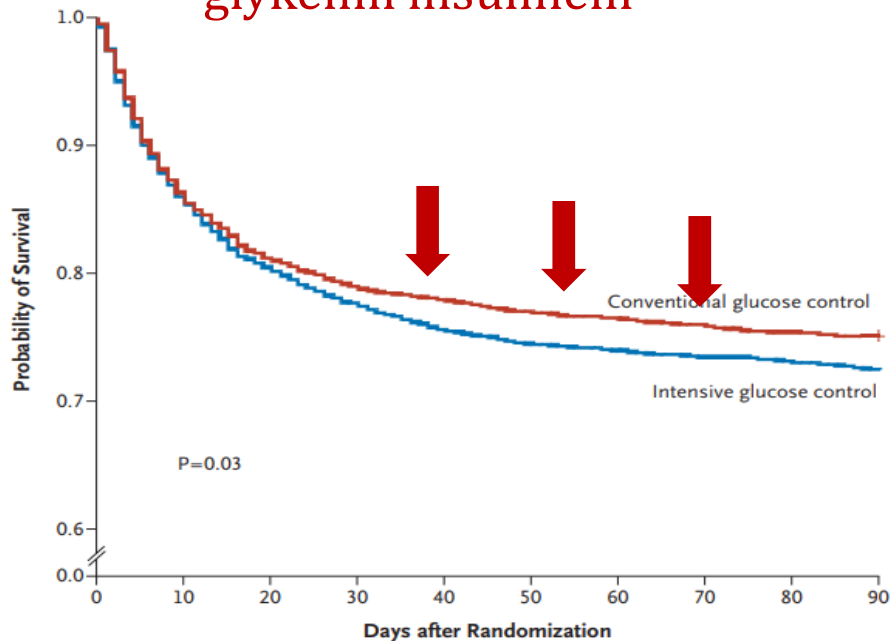
- ... nitrobněčný „**housekeeping mechanism**“ s **efektivní recyklací** odpadových a cizorodých „surovin“
- ... je aktivovaná všemi **inzuly, narušujícími homeostázu** (cíl je jasný: po odpovědi na inzult „pouklízet“ a efektivně využít „zbytky“)
- ... její průběh **je regulován** expresí tzv. *autophagy-related proteins*
- ... její průběh je **výrazně stimulován hladem** a **výrazně inhibován výživou a inzulinem**
  - příznivý **detoxikační efekt půstu** je dobře znám
  - problém je **riziko iatrogenního útlumu běžící autofagie inzulinem, nebo výživou**
    - ❖ na tom zřejmě „ztroskotala“ **ČASNÁ těsná kontrola glykémie inzulinem (Nice Sugar study)** a **ČASNÁ augmentace nutriční podpory (EPANIC trial)** u kriticky nemocných ...

# AUTOFAGIE ... ve studiích



... pravděpodobnost přežití **bude vyšší**, pokud:

... **NEBUDEME** časně kontrolovat  
glykémii insulinem



## NICE-SUGAR study

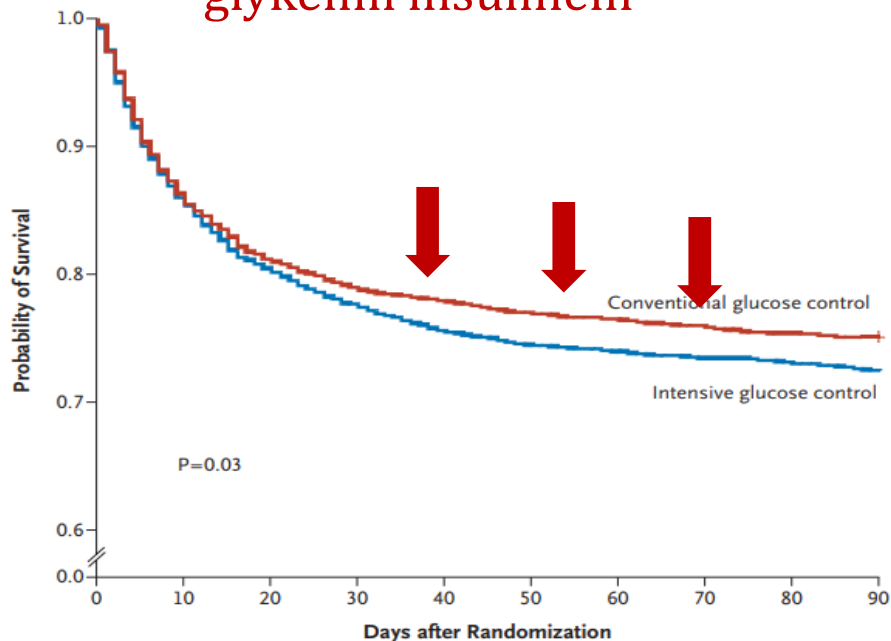
March 26, 2009

N Engl J Med 2009; 360:1283-1297

# AUTOFAGIE ... ve studiích

... pravděpodobnost přežití **bude vyšší**, pokud:

... **NEBUDEME** časně kontrolovat glykémii insulinem

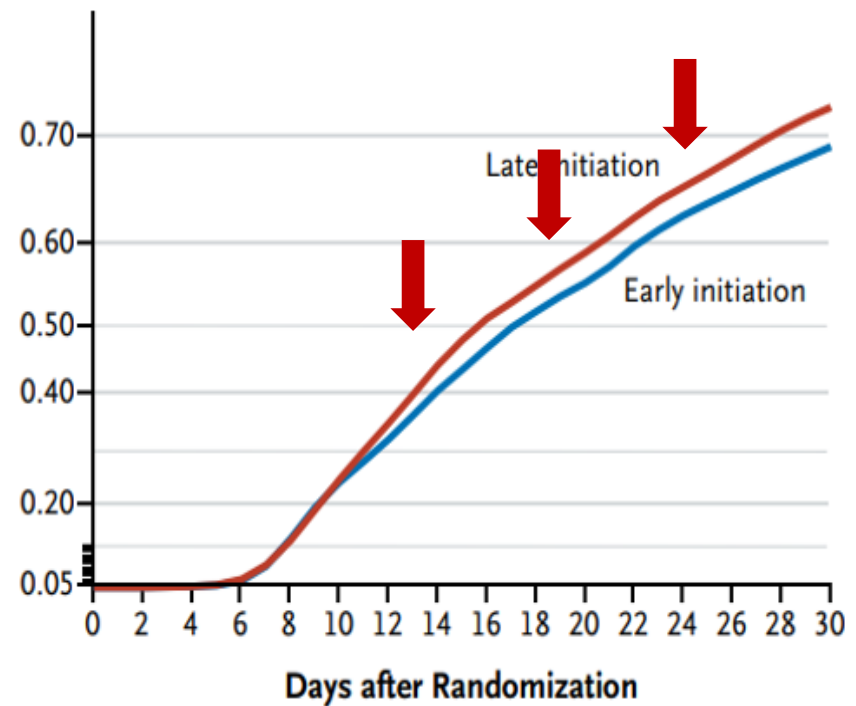


## NICE-SUGAR study

March 26, 2009

N Engl J Med 2009; 360:1283-1297

... **NEBUDEME** pac. časně živit

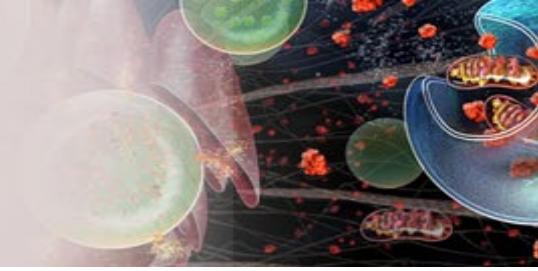


## EPANIC trial

August 11, 2011

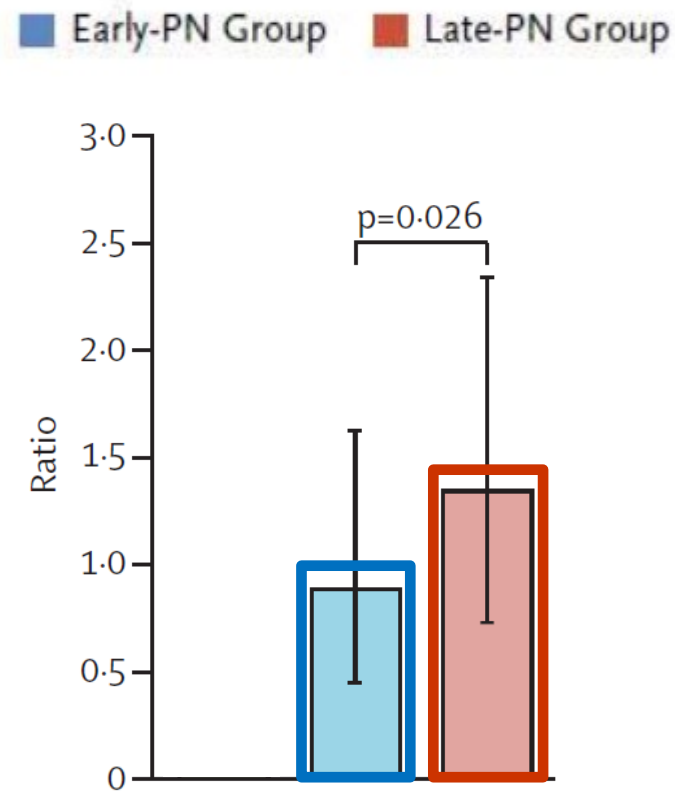
N Engl J Med 2011; 365:506-517

# AUTOFAGIE ... v EPANIC trial

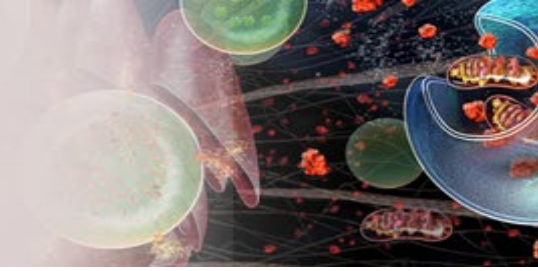


## Intenzita autofagie

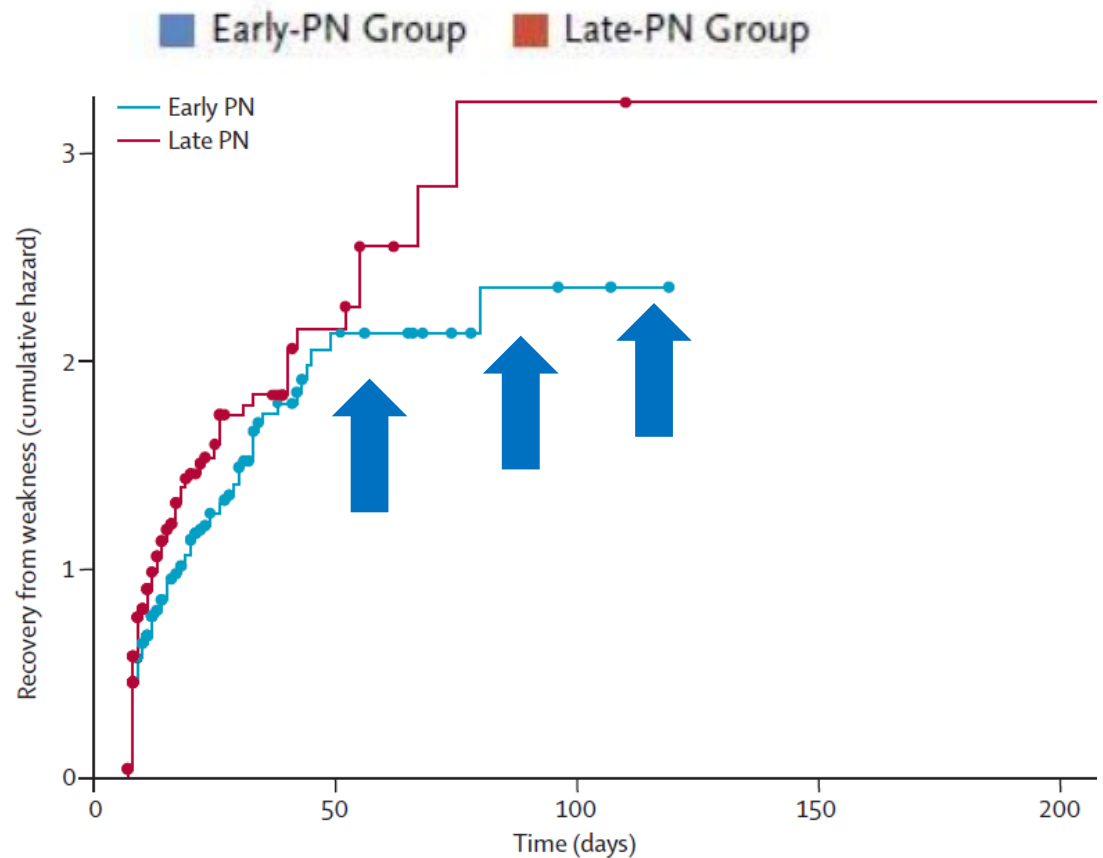
- prvních 8 dnů



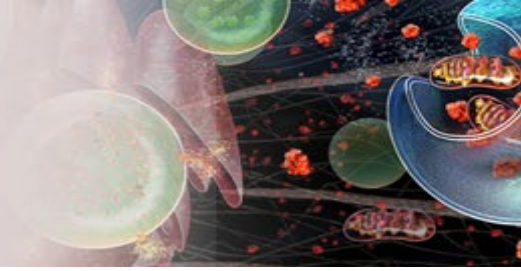
# AUTOFAGIE ... v EPANIC trial



... spojitost s pomalejším zotavením z ICU-AW



# INSUFICIENTNÍ AUTOFAGIE ...



= **zpomalený „úklid“** změn homeostázy způsobených inzultem a odpovědi organismu na inzult

... typicky se projeví **protrahovaným průběhem MODS a horší prognózou ...**

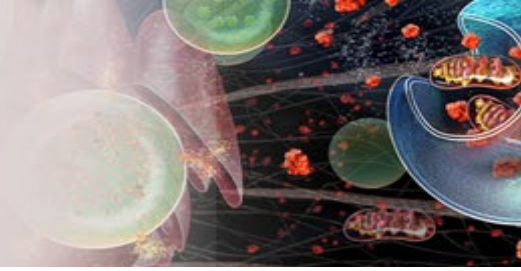
... jak v experimentu

## **Insufficient Autophagy Contributes to Mitochondrial Dysfunction, Organ Failure, and Adverse Outcome in an Animal Model of Critical Illness\***

Jan Gunst, MD, PhD; Inge Derese, BSc; Annelies Aertgeerts, BSc; Eric-Jan Ververs, BSc;  
Andy Wauters, BSc; Greet Van den Berghe, MD, PhD; Ilse Vanhorebeek, PhD

Crit Care Med 2013; 41:182–194

# INSUFICIENTNÍ AUTOFAGIE ...



= **zpomalený „úklid“** změn homeostázy způsobených inzultem a odpovědi organismu na inzult

... typicky se projeví **protrahovaným průběhem MODS a horší prognózou ...**

... tak v klinice

Gunst *Critical Care* (2017) 21:209  
DOI 10.1186/s13054-017-1786-y

Critical Care

EDITORIAL

Open Access

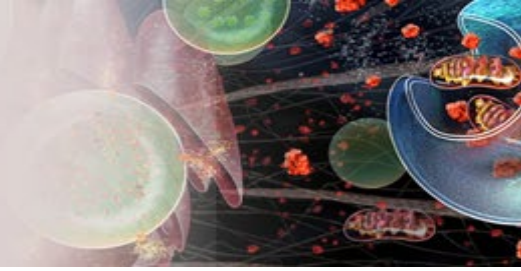
Recovery from critical illness-induced organ failure: the role of autophagy



Jan Gunst



# INSUFICIENTNÍ AUTOFAGIE ...



= **zpomalený „úklid“** změn homeostázy způsobených inzuletem a odpovědi organismu na inzult

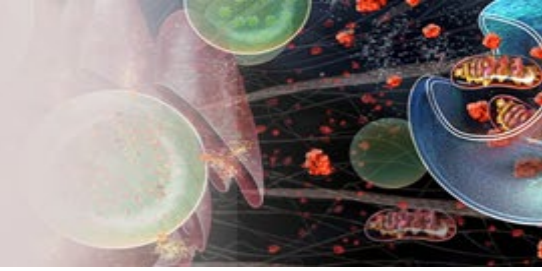
... typicky se projeví **protrahovaným průběhem MODS** a **horší prognózou ...**

❖ logicky, **autofagii bychom neměli nutriční podporou, insulinem** (a možná i dalšími intervencemi ??) **iatrogezně tlumit ...**

❖ **to však bychom museli vědět kdy autofagie u pacienta běží a kdy již skončila ... ???**

If there is no way,  
create one.

# Můj mechanistický pohled ...



# Trajektorie pacienta (inzult ... záněť ... autofagie ... recovery)

# Trajektorie pacienta (inzult ... zánět ... autofagie ... recovery)

**Excesivní zánět**

... generuje „NEPOŘÁDEK“

**Autofagie**

... generuje „ÚKLID“

**Inzult**

# Trajektorie pacienta (inzult ... zánět ... autofagie ... recovery)

**Excesivní zánět**

... generuje „NEPOŘÁDEK“

**Catabase**

... generuje „OBNOVU“ org. funkce

**Autofagie**

... generuje „ÚKLID“

**Inzult**



# Trajektorie pacienta (inzult ... zánět ... autofagie ... recovery)

... kandidát na sledování **excesivního zánětu** „je jasný“ ...

**Excesivní zánět**

... generuje „NEPOŘÁDEK“

**Autofagie**

... generuje „ÚKLID“

**IL - 6**

**Inzult**

# Trajektorie pacienta (inzult ... záněť ... autofagie ... recovery)

... kandidát na sledování **autofagie**  
by mohl být ... ???

**Excesivní záněť**

... generuje „NEPOŘÁDEK“

**Autofagie**

... generuje „ÚKLID“

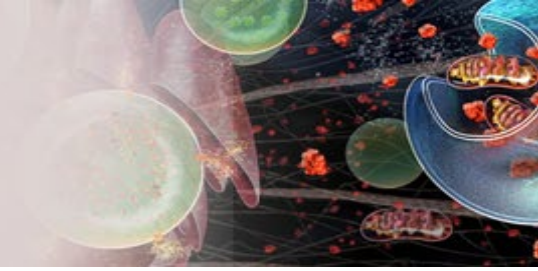
**IL - 6**

**CRP**

**Inzult**

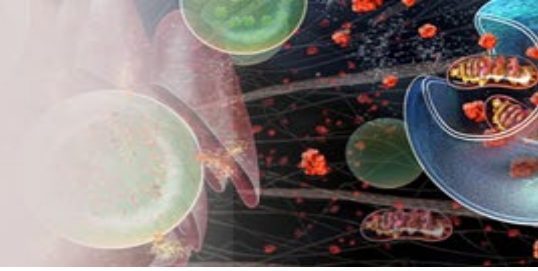


# CRP as a „mirror of autophagy“ ...



... **peak concentration reaches after interleukin 6**  
*(i.e. in „the cleaning phase“ after insult)*

# CRP as a „mirror of autophagy“ ...



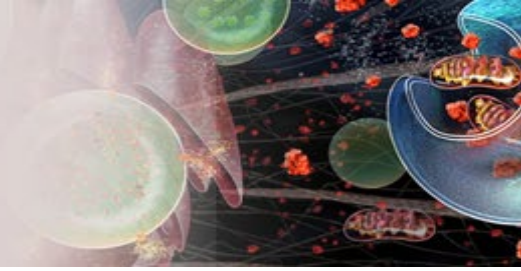
... **peak concentration reaches after interleukin 6**

*(i.e. in „the cleaning phase“ after insult)*

... **is generally considered a terminal marker of disease state**

*(i.e. the inflammation is over and everything is cleaned up. No other marker is used in practice... ask your GP plz ☺)*

# CRP as a „mirror of autophagy“ ...



... **peak concentration reaches after interleukin 6**

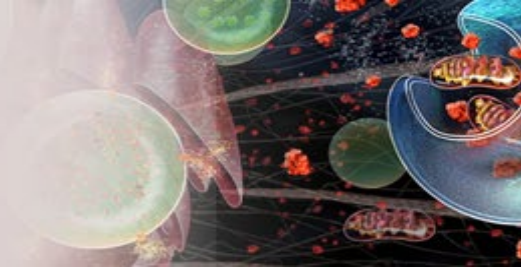
*(i.e. in „the cleaning phase“ after insult)*

... **is generally considered a terminal marker of disease state**

*(i.e. the inflammation is over and everything is cleaned up. No other marker is used in practice... ask your GP plz ☺)*

... **CRP seems to correlates with the intensity of autophagy**

# CRP as a „mirror of autophagy“ ...



- ... **peak concentration reaches after interleukin 6**  
*(i.e. in „the cleaning phase“ after insult)*
- ... **is generally considered a terminal marker of disease state**  
*(i.e. the inflammation is over and everything is cleaned up. No other marker is used in practice... ask your GP plz 😊)*
- ... **CRP seems to correlates with the intensity of autophagy**

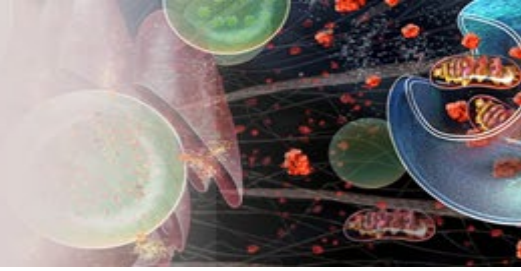
*Original Article*

**Expression of serum autophagy-related protein  
P62 in patients with severe pancreatitis  
and its correlation with prognosis**

Yulong Luo<sup>1</sup>, Lin Fan<sup>1</sup>, Lixing Huang<sup>1</sup>, Canhui Ouyang<sup>1</sup>, Qiuping Zhu<sup>2</sup>

Am J Transl Res 2022;14(2):1376-1383

# CRP as a „mirror of autophagy“ ...



... **peak concentration reaches after interleukin 6**

*(i.e. in „the cleaning phase“ after insult)*

... **is generally considered a terminal marker of disease state**

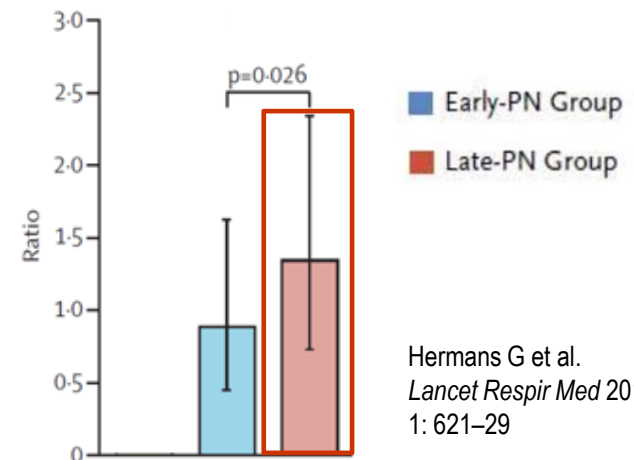
*(i.e. the inflammation is over and everything is cleaned up. No other marker is used in practice... ask your GP plz ☺)*

... **CRP seems to correlates with the intensity of autophagy**

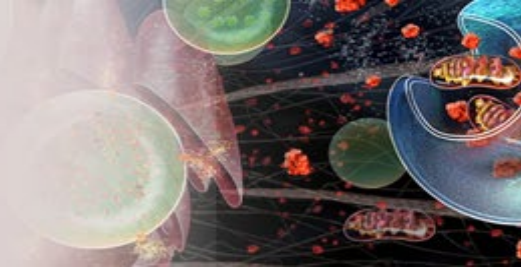
... další post-hoc analýza dat z EPANIC trial

... v skupině pacientů s intenzivnější autofagií díky pozdní augmentaci nutriční podpory byla nalezena **významně vyšší hodnota CRP**

Intensity of autophagy



# CRP as a „mirror of autophagy“ ...



... **peak concentration reaches after interleukin 6**

*(i.e. in „the cleaning phase“ after insult)*

... **is generally considered a terminal marker of disease state**

*(i.e. the inflammation is over and everything is cleaned up. No other marker is used in practice... ask your GP plz 😊)*

... **CRP seems to correlates with the intensity of autophagy**

... další post-hoc analýza dat z EPANIC trial

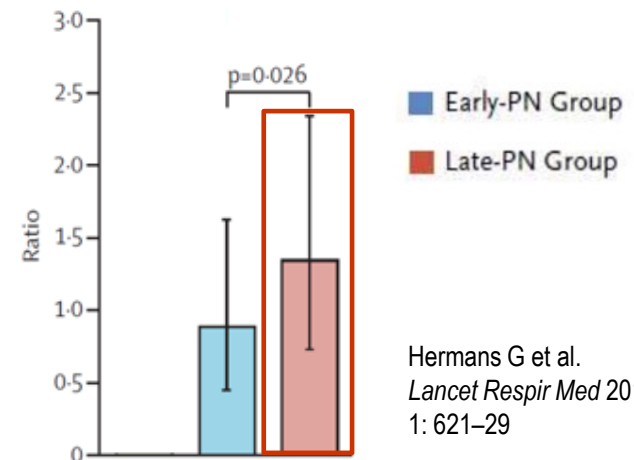
ORIGINAL

*Intensive Care Med (2022) 48:25–35*

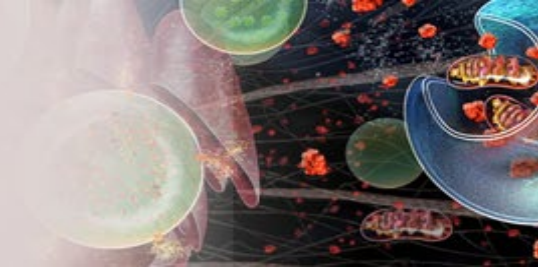
C-reactive protein rise in response to macronutrient deficit early in critical illness: sign of inflammation or mediator of infection prevention and recovery

Catherine Ingels<sup>1\*</sup>, Lies Langouche<sup>1</sup>, Jasperina Dubois<sup>2</sup>, Inge Derese<sup>1</sup>, Sarah Vander Perre<sup>1</sup>, Pieter J. Wouters<sup>1</sup>, Jan Gunst<sup>1</sup>, Michaël Casaer<sup>1</sup>, Fabian Güiza<sup>1</sup>, Ilse Vanhorebeek<sup>1</sup> and Greet Van den Berghe<sup>1</sup>

Intensity of autophagy

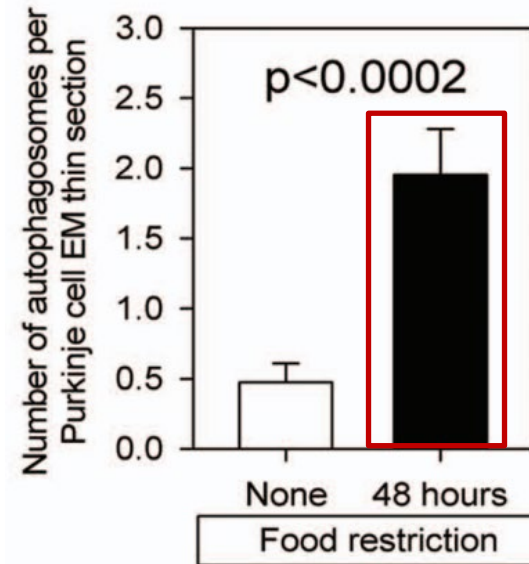


# CRP as a „mirror of autophagy“ ...



## ... pŭst aktivuje autofágii

Alirezaei M et al. Autophagy 2010.,6:702-710



# CRP as a „mirror of autophagy“ ...

A microscopic image showing various cellular structures, including what appears to be a nucleus with a nucleolus, mitochondria, and other organelles, set against a dark background with some red and green highlights.

- ... **peak concentration reaches after interleukin 6**  
*(i.e. in „the cleaning phase“ after insult)*
- ... **is generally considered a terminal marker of disease state**  
*(i.e. the inflammation is over and everything is cleaned up. No other marker is used in practice... ask your GP plz 😊)*
- ... **CRP seems to correlates with the intensity of autophagy**
- ... **the effectiveness of nutritional support depends on the basal value of CRP** *(i.e. if you start feeding with high CRP level, then the outcome will not be good for premature inhibition of autophagy)*



# CRP and effectivity of nutrition ...



*JAMA Netw Open* 2020;3:e200663

**Original Investigation** | Nutrition, Obesity, and Exercise

## **Association of Baseline Inflammation With Effectiveness of Nutritional Support Among Patients With Disease-Related Malnutrition** A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Meret Merker, MD; Martina Felder, BMSc; Louise Gueissaz, BMSc; Rebekka Bolliger, MD; Pascal Tribolet, MSc; Nina Kägi-Braun, MD; Filomena Gomes, PhD; Claus Hoess, MD; Vojtech Pavlicek, MD; Stefan Bilz, MD; Sarah Sigrist, MD; Michael Brändle, MD; Christoph Henzen, MD; Robert Thomann, MD; Jonas Rutishauser, MD; Drahomir Aujesky, MD; Nicolas Rodondi, MD, MAS; Jaques Donzé, MSc; Zeno Stanga, MD; Beat Mueller, MD; Philipp Schuetz, MD, MPH

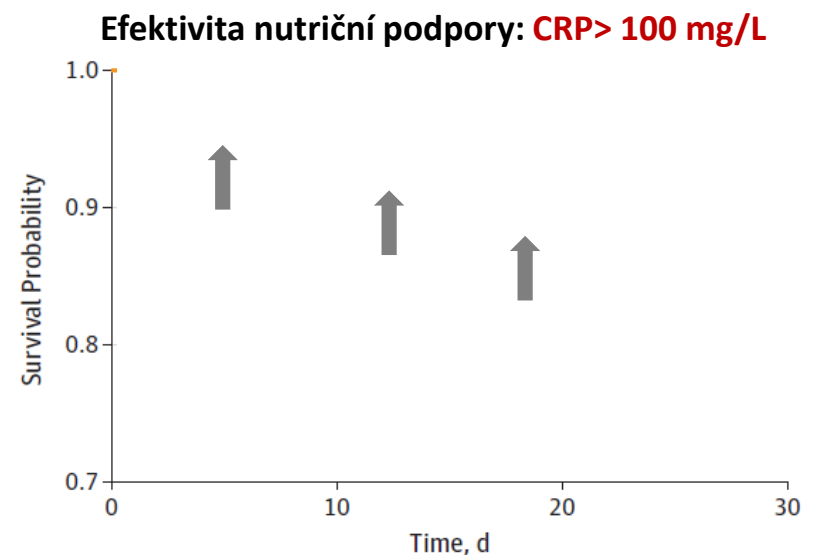
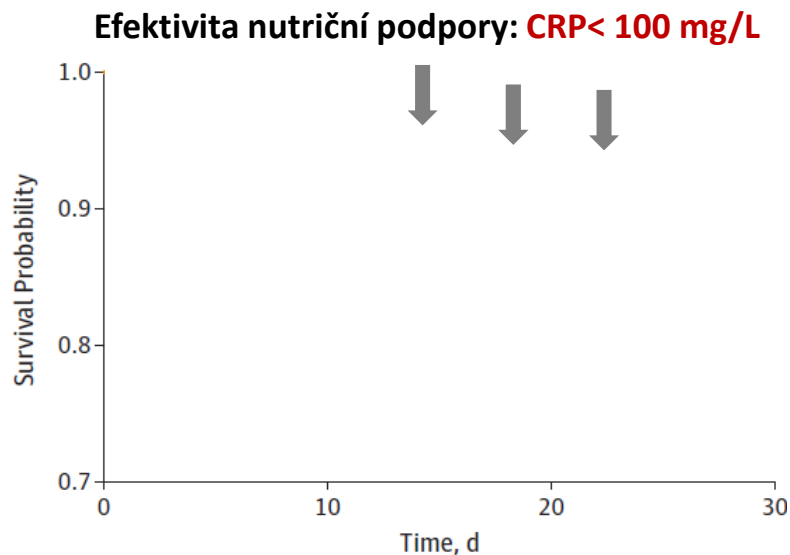
# CRP and effectivity of nutrition ...

*JAMA Netw Open* 2020;3:e200663

**Original Investigation** | Nutrition, Obesity, and Exercise

## Association of Baseline Inflammation With Effectiveness of Nutritional Support Among Patients With Disease-Related Malnutrition A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial

Meret Merker, MD; Martina Felder, BMSc; Louise Gueissaz, BMSc; Rebekka Bolliger, MD; Pascal Tribolet, MSc; Nina Kägi-Braun, MD; Filomena Gomes, PhD; Claus Hoess, MD; Vojtech Pavlicek, MD; Stefan Bilz, MD; Sarah Sigrist, MD; Michael Brändle, MD; Christoph Henzen, MD; Robert Thomann, MD; Jonas Rutishauser, MD; Drahomir Aujesky, MD; Nicolas Rodondi, MD, MAS; Jaques Donzé, MSc; Zeno Stanga, MD; Beat Mueller, MD; Philipp Schuetz, MD, MPH



# CRP as a „mirror of autophagy“ ...

AUTOPHAGY  
2019, VOL. 15, NO. 2, 197–211  
<https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1520549>



REVIEW

 OPEN ACCESS  Check for updates

## How does estrogen work on autophagy?

Jin Xiang, Xiang Liu, Jing Ren, Kun Chen, Hong-lu Wang, Yu-yang Miao, and Miao-miao Qi

The huge signaling network downstream of **estrogen can promote autophagy** and reduce overstimulated autophagy at the same time, which allows autophagy to be regulated by estrogen in a restricted range.

## Increased Levels of C-Reactive Protein After Oral Hormone Replacement Therapy May Not Be Related to an Increased Inflammatory Response

Antonello Silvestri, MD; Otavio Gebara, MD; Cristiana Vitale, MD; Mauricio Wajngarten, MD;  
Filippo Leonardo, MD; Josè A.F. Ramires, MD; Massimo Fini, MD;  
Giuseppe Mercurio, MD; Giuseppe M.C. Rosano, MD, PhD

# CRP as a „mirror of autophagy“ ...

AUTOPHAGY  
2019, VOL. 15, NO. 2, 197–211  
<https://doi.org/10.1080/15548627.2018.1520549>



REVIEW

 OPEN ACCESS  Check for updates

## How does estrogen work on autophagy?

Jin Xiang, Xiang Liu, Jing Ren, Kun Chen, Hong-lu Wang, Yu-yang Miao, and Miao-miao Qi

The huge signaling network downstream of **estrogen can promote autophagy** and reduce overstimulated autophagy at the same time, which allows autophagy to be regulated by estrogen in a restricted range.

## **Increased Levels of C-Reactive Protein After Oral Hormone Replacement Therapy May Not Be Related to an Increased Inflammatory Response**

Antonello Silvestri, MD; Otavio Gebara, MD; Cristiana Vitale, MD; Mauricio Wajngarten, MD;  
Filippo Leonardo, MD; Josè A.F. Ramires, MD; Massimo Fini, MD;  
Giuseppe Mercurio, MD; Giuseppe M.C. Rosano, MD, PhD



... is not just a marker of inflammation



COLOURS OF SEPSIS  
FESTIVAL INTENZIVNÍ MEDICÍNY

SRDEČNĚ VÁS ZVEME NA  
**26. COLOURS OF SEPSIS**

**22. – 26. 1. 2024**

Clarion Congress Hotel Ostrava

[www.coloursofsepsis.cz](http://www.coloursofsepsis.cz)

