

Az autofágia jelentősége a bőrbetegségek patomechanizmusában

Autophagy in the pathomechanism of skin diseases

TÓSAKI ÁGNES DR.¹, SZABÓ ERZSÉBET DR.²,
SZABÓ IMRE LŐRINC DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen¹, Debreceni Egyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely, ELKH-DE, Pharmamodul Kutatócsoport, Debrecen²

ÖSSZEFOGLALÁS

Az autofágia egy természetes celluláris lebontó folyamat, amely a károsodott, diszfunkcionális sejtorganelumok és protein aggregátumok degradációjáért felelős, ami esszenciális a normál sejtes funkció, növekedés és fejlődés fenntartásához. Jelen rövid összefoglaló célja, hogy a gyakoribb bőrbetegségek – psoriasis, atopiás dermatitis, vitiligo, hiperpigmentáció, szisztémás lupus erythematosus, bőrdaganatok, melanoma, fertőző bőrbetegségek – patomechanizmusában ismertessük az autofágia szerepét és ezzel új diagnosztikus és terápiás lehetőségekre hívjuk fel a szakterület figyelmét.

SUMMARY

Autophagy is a physiological cellular degradation process responsible for the breakdown of damaged, dysfunctional cell organelles and protein aggregates, which is essential for physiological cellular function, growth and development. The aim of this publication is to explain the role of autophagy and its processes in the pathomechanism of certain skin diseases, including psoriasis, atopic dermatitis, vitiligo, hyperpigmentation, systemic lupus erythematosus, skin tumors, melanoma, and infectious skin diseases- and drawing attention to new diagnostic and therapeutic possibilities.

Kulcsszavak:

autofágia – psoriasis – atópiás dermatitis – vitiligo – bőrdaganatok – infektív bőrbetegségek

Key words:

autophagy – psoriasis – atopic dermatitis – vitiligo – skin cancers – infectious skin diseases

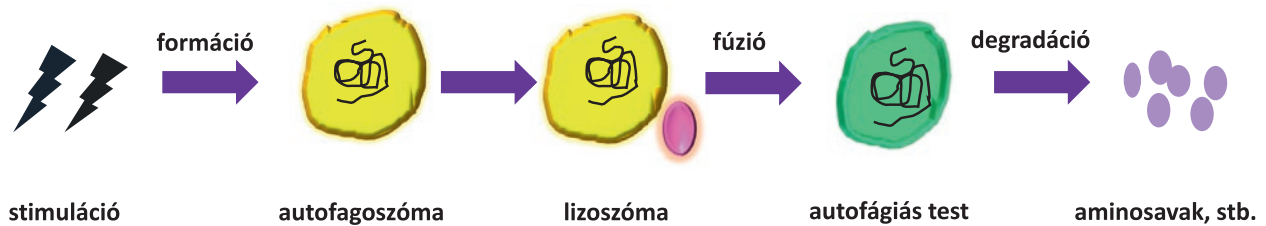
Rövidítések:

AD:	atópiás dermatitis
AMPK:	AMP aktivált protein kináz
ATG:	autophagy related gene
Bcl2:	B-cell lymphoma 2
CTLA-4:	citotoxikus T limfocita antigén 4
D. metel:	Datura metel
DC:	dendritic cell
FIP200:	FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa
IFN-G:	interferon gamma
IL-2:	interleukin-2
LC:	Langerhans cell
LC3:	microtubule associated protein 1 light chain 3
LE:	lupus erythematosus
MHC-II:	major histocompatibility complex
MC:	melanocyt cell
MRSA:	methicillin-rezisztens Staphylococcus aureus
mTORC1:	mamallian target of rapamycin complex 1
M. tuberculosis:	mycobacterium tuberculosis
NK:	natural killer

PD-L1:	programmed-death ligand 1
PI3K:	foszfatidilinozitol 3 kináz
PI3P:	foszfatidilinozitol 3 foszfát
ROS:	reactive oxygen species
SLE:	szisztémás lupus erythematosus
SQSTM1:	sequestosome-1
TNF:	tumor necrosis factor
Treg sejt:	regulatorikus T sejt
UVRAG:	UV radiation resistance- associated gene
ULK1:	Unc-51 like kinase-1
VPS:	vacuole protein sorting

Az autofágia folyamata és funkciója

Az autofágia az eukariótákban lezajló folyamat a citoplazmatikus komponensek és „sejttörmelékek” lizoszómákon keresztül történő lebontására és/vagy újrahasznosítására szolgál a fiziológiai sejthomeosztázis fenntartása érdekében. A bazális autofágia a homeosztázis és immun-



1. ábra

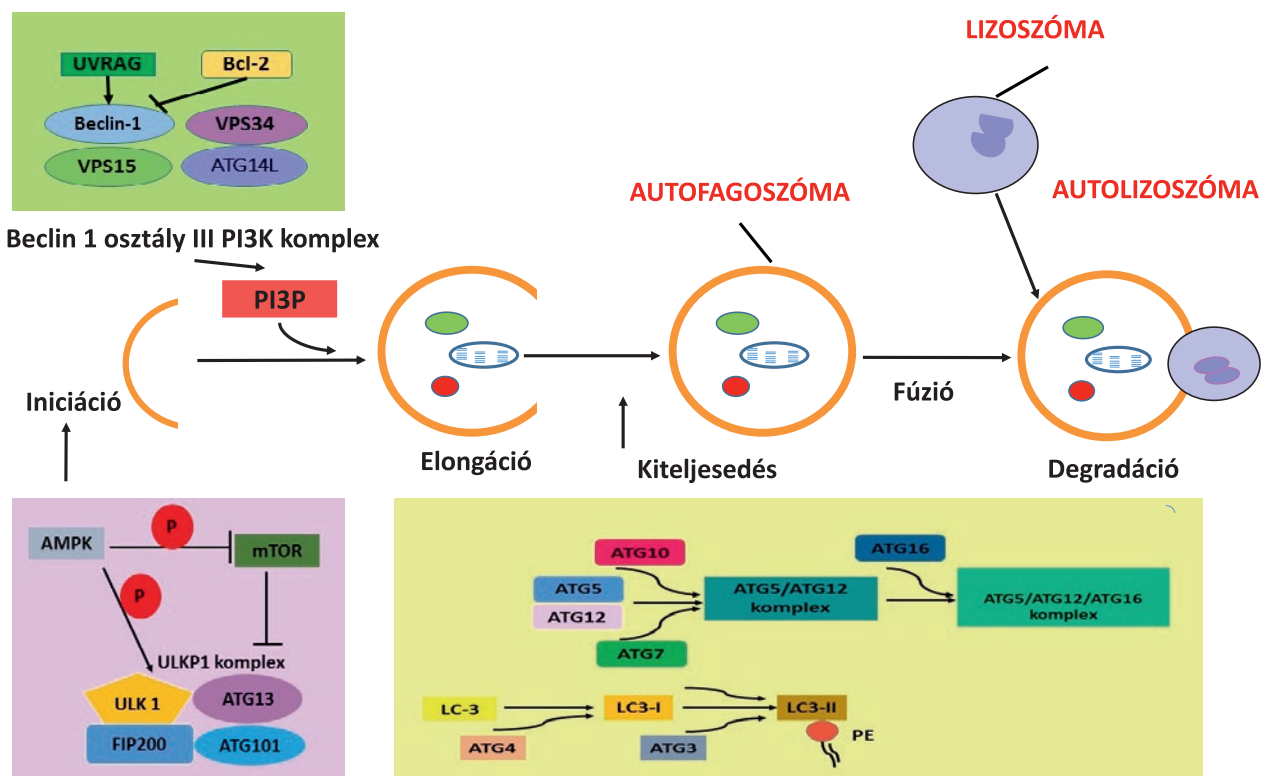
Az autofágia lépései vázlatosan. Készült Guo Y. és mtsai. (2019) (3)-as irodalmi hivatkozás alapján

tolerancia fenntartásában tehát egy fontos élettani folyamat, míg a különféle behatásokra indukált autofágia kritikus szerepet játszik a sejtelhalásban, a gyulladásban, antigénprezentációban, a kórokozók eliminálásában. Azt, hogy az autofágiás folyamat melyik szerepet játssza, kifejezetten függ a különböző sejt- vagy betegségtípusoktól, illetve egy adott exogén ingertől (1).

A lebontandó vagy újrahasznosítható sejtorganelumok az autofágiás folyamatok során három különféle útvonalon jutnak a lizoszómába, mely alapján három fő típusát különböztetjük meg az autofágiának: makroautofágia, mikroautofágia és chaperon-mediált autofágia. A makroautofágia a leggyakoribb forma, amely magában foglalja a citoszolikus dupla membrános vezikulák kialakulásának a folyamatát. A mikroautofágia a citoplazmát elkülöníti a lizoszomális membrán invaginációjával vagy szeptációjával. A chaperon mediált autofágia pedig egy másodla-

gos válasz az éhezésre, szemben a másik két folyamattal, amely célzott fehérjék direkt transzlokációját foglalja magában egy konszenzus peptid szekvenssel a lizoszomális membránon keresztül, specifikus chaperon komplexek által (3). A lebontandó organelum alapján is beszélhetünk több formáról, például nukleofágia, ami a sejtmag autofágiát, vagy mitofágia, ami a mitokondrium autofágiát jelenti (1).

Az autofágia a következő fő lépésekből áll: a lebontandó sejtorganelumok elkülönítése, transzportja a lizoszómákhoz, a degradáció vagy lebontás folyamata, valamint a degradált termékek felhasználása (1. ábra) (3). Ennek során citoszolikus kettős-membrán vezikulák alakulnak ki, amelyeket autofagoszómáknak neveznek. Az autofagoszómák lizoszómával való fúziója belső vezikula kialakulását eredményezi (ún. „autofágiás test”), amelyben a működés-képtelen „sejttörmelékek” lebontása megy végbe (4).



2. ábra

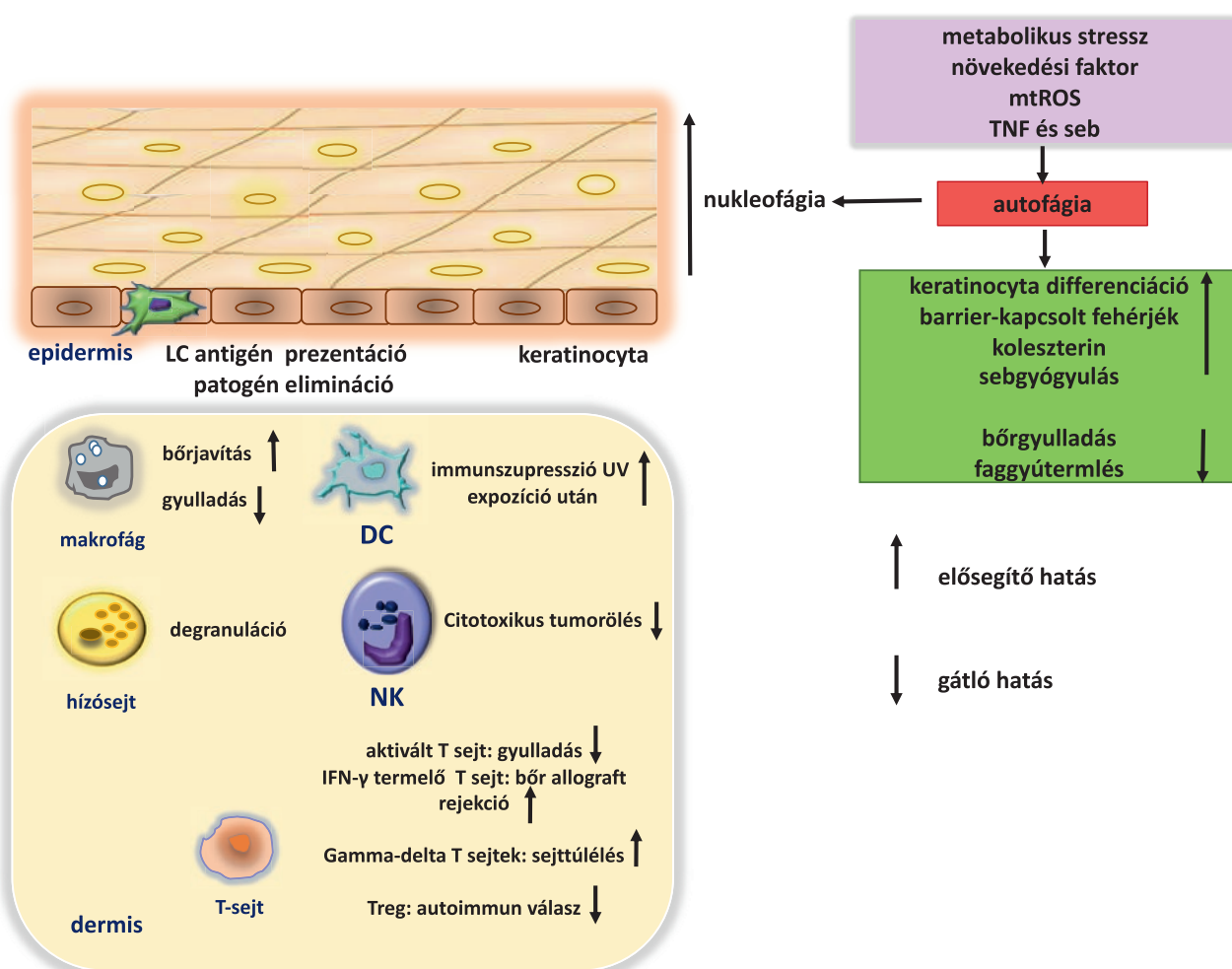
Az autofágia lépései részletesen. Készült Liu C. és mtsai. (2021) (1)-es irodalmi hivatkozás alapján

Az autofágia nemcsak eliminálja az intracelluláris nem-funkcionáló fehérjemolekulákat valamint a károsodott, de már nem funkcióképes organellumokat és mikroorganizmusokat, de adaptív válasz is egyben biztosítva ezzel a tápanyagokat és energiát a sejteknek stresszhatás alatt (5, 6, 7, 8, 9). Az autofágia tehát fontos szerepet játszik különböző kórképek pathogenezisében, mint pl. myopathia, neuronális degeneráció, mikrobiális fertőzések, daganatok kialakulási folyamataiban valamint az öregedésben egyaránt (10, 11, 12).

Az autofágia folyamatában és szabályozásában számos fehérjemolekula vesz részt, amelyet a 2. ábra szemléltet. A folyamatot első lépésként a pre-iniciációs komplex képződése indítja be, amelyet az autofagoszóma megnyúlása és kiteljesedése követ és az autolizoszóma keletkezésével zárul, amelyben a végső lebontás zajlik. A preiniciációs komplex különböző fehérjékből áll (ULK1, FIP200, ATG13 és ATG101). Az mTORC1 általában elnyomja, míg az AMPK elősegíti a komplex kialakulását a kialakult stresszkörülmények között, például tápanyaghiány, hipoxia, testmozgás, daganat, ROS, fertőzés és kemoterápia

hatásokra. Ezután aktiválódik a Beclin 1-ből, VPS34-ből, VPS15-ből és ATG14L-ből álló Beclin 1 Class III PI3K komplex, mely PI3P-t termel, ami tovább toborozza a „downstream” ATG fehérjéket és szabályozza az autofagoszóma képződését. Az UVRAG elősegíti, míg a Bcl2 család fehérjei gátolják ezt a lépést. Az autofagoszóma megnyúlása és kiteljesedése során az ATG12 fehérje először konjugálódik az ATG5-höz ATG7 és ATG10 enzimek jelenlétében, majd az ATG5-ATG12 konjugátumok komplexet képeznek az ATG16L1-gyel. Ezután az LC3-at hatítja az ATG4 proteáz az LC3-I forma előállításához. Az ATG7 és ATG3 enzimek segítségével az LC3-I a celluláris PE-lipidhez konjugálódik, így képződik membránhoz kapcsolódó LC3-PE (LC3-II)1, amely beágyazódik az érett autofagoszóma belső és külső felületébe. Végül az LC3-II-t tartalmazó érett autofagoszóma egyesül a lizoszómával, autolizoszómát képezve abból a célból, hogy lebontó vagy újrahasznosító tevékenységeket hajtson végre (1).

AMPK: AMP aktivált protein kináz, ATG: autophagy related gene 13, FIP200: FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa, LC3: microtubule associated protein



3. ábra

Az autofágia szerepe a bőrbarrierben és a bőrsejtekben. Részletesen a szövegben.

Készült Liu C. és mtsai. (2021) (1)-es irodalmi hivatkozás alapján

1 light chain 3, mTORC1: mamalian target of rapamycin complex 1, PI3K: foszfatidilinozitol 3 kináz, PI3P: foszfatidilinozitol 3 foszfát, ROS: reactive oxygen species, ULK1: Unc-51 like kinase-1, UVRAG: UV radiation resistance- associated gene, VPS: vacuole protein sorting

Az autofágia szerepe a bőrbarrierben és a bőrsejtekben

A keratinociták differenciálódását konstitutívan egy aktív nukleofágiás folyamat kíséri, amellyel a differenciálódó keratinociták elveszítik sejtmagjukat. A metabolikus stressz, a növekedési faktor, a mitokondriális reaktív oxigén gyökök (ROS), a tumor nekrozis faktor (TNF) és a seb stimulációja alatt az autofágia elősegíti a keratinociták differenciálódását, a barrier funkcióhoz kapcsolt fehérjék expresszióját, koleszterin szintézist, és sebgyógyulást, valamint gátolja a bőrgyulladást és a faggyútermelést. Emellett az autofágia elősegíti az antigénprezentációt és a patogén eliminációt az epidermális Langerhans sejtben (LC). A dermisben a dendriticus sejt (DC) autofágia elősegíti az immunszuppressziót UV expozíció után, a hízósejt autofágia elősegíti a degranulációt, a natural killer (NK) sejt autofágia gátolja a citotoxikus tumor pusztulást, a makrofág autofágia pedig elősegíti a bőr helyreállítását és gátolja a

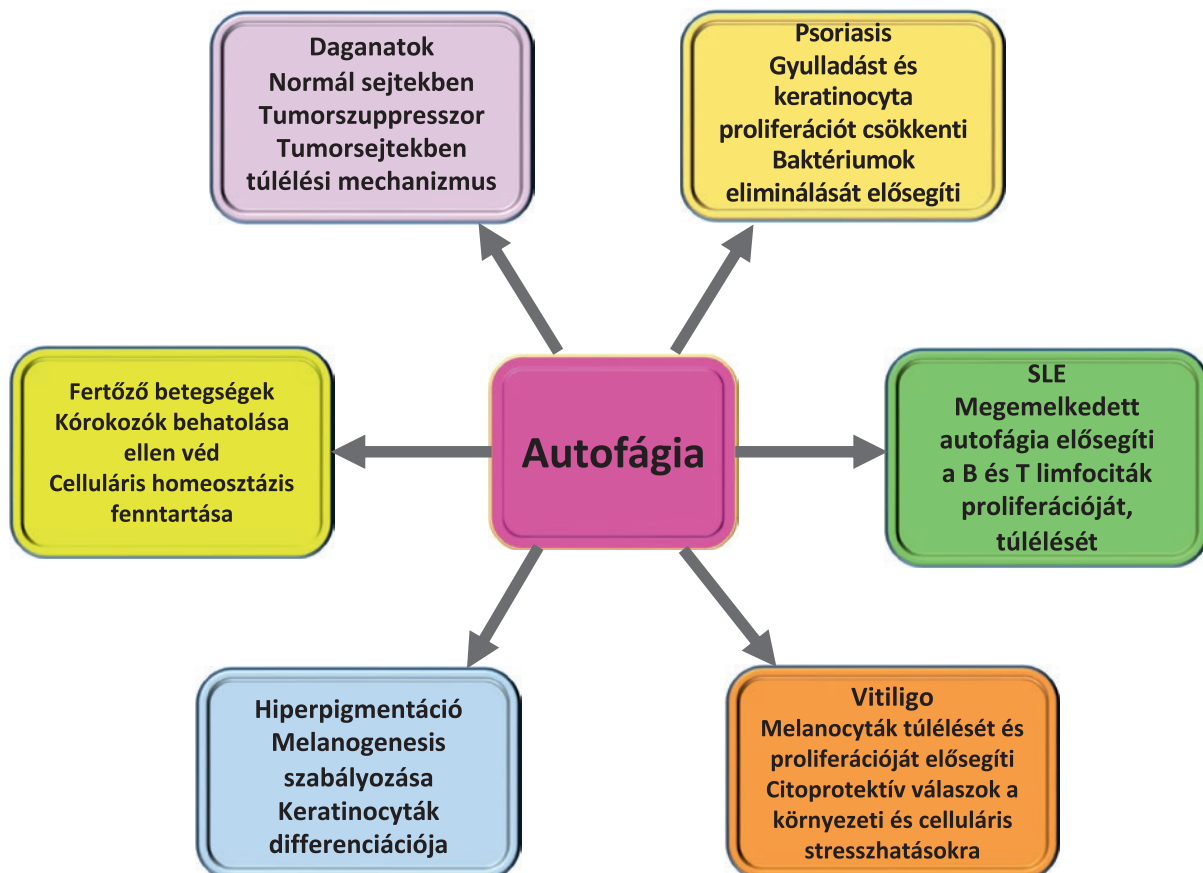
gyulladást. Különböző szerepet játszik a különböző T-sejtekben. Gátolja a gyulladást az aktivált T-sejtekben, elősegíti a bőr allograft kilökődést interferon gammát (IFN- γ) termelő T-sejtekben, elősegíti a sejtek túlélését $\gamma\delta$ T-sejtekben, és ezáltal gátolja az autoimmun választ a regulatorikus T (Treg) sejtekben (3. ábra) (1).

Az autofágia szerepe bőrbetegségekben

A bőr tápanyagban szegény, ezért a korlátozott erőforrások újrahasznosítását igényli az autofágia mechanizmusán keresztül a homeosztázis fenntartásához a sejtekben és szövetekben. Ezért az autofágia diszregulációját bőrbetegségekkel hozták összefüggésbe és ezért az autofágia folyamatában résztvevő molekulákon, mint lehetséges terápiás célpontokon, folynak vizsgálatok (4. ábra) (1).

Az autofágia gyulladással bőrbetegségekben: psoriasisban és atópiás dermatitisben

A diszfunkcionális autofágia számos különféle betegséghez kapcsolódik, beleértve a pikkelysömört és atópiás dermatitist (AD). A gyulladással citokinek befolyásolják a keratinociták autofágia folyamatait. A pikkelysömörös és atópiás dermatitises betegek bőre a lizoszómális cat-



4. ábra

Az autofágia fontos szerepei az egyes bőrbetegségekben. Részletesen a szövegben.
Készült Yu T. és mtsai. (2015) (2)-es irodalmi hivatkozás alapján

hepsinek fokozatosan csökkenő expresszióját mutatja. Az autofágia feltehetően részben részt vesz a gyulladáshoz vezető folyamatok kialakulásában, másrészt pedig az autofágia stimulálása lehet gyulladáshoz vezető bőrbetegségek kezelési lehetősége is (13).

Egy közelmúltban végzett tanulmány az ATG16L1 gén több egynukleotidos polimorfizmusát kapcsolta össze a pikkelysömör kialakulásával való hajlamossággal. Az autofágia hibás mechanizmusa gyulladáshoz és keratinocita proliferációhoz is vezethet, ami a pikkelysömör két kóros jellemzője. Ezenkívül, az ATG16L1 géntermék fontos szerepet játszik a bakteriális infekciók kezelésében és az antigénprezentációban az autofágia által közvetített folyamatokon keresztül. Itt érdemes megemlíteni a pikkelysömör bakteriális fertőzést követő kiváltását vagy súlyosbodását. Az autofágia gátlása és a szabályozatlan veleszületett immunválasz között összefüggést véltek felfedezni pikkelysömör esetében is. Ezt az elképzelést alátámasztja az a tény, hogy a pikkelysömör kezelésében, számos elsővonalszer, például a D-vitamin-analógok, a retinoidok és az ultraibolya B terápia autofágiát válthat ki, bár ezen gyógyszerek alkalmazása az autofágia aktiválásától függetlenül is klinikai előnyökkel járhat (14).

Számos *in vitro* vizsgálat veti fel az autofágia patogenetikai és ebből következően potenciális terápiás lehetőségét pikkelysömörben. *Datura metel L.* (*D. metel L.*) (mételmaszlag) hagyományos kínai gyógyszer, amelyet psoriasis kezelésére is használnak. *Wei és munkatársai* kimutatták, hogy a *D. metel L.* egyik hatóanyaga, a *daturaturin A* lehet, valószínűleg csökkenti a gyulladást azáltal, hogy autofágiát idéző PI3K-Akt-mTOR jelátviteli úton keresztül keratinocita kultúrában, ami a szerzők szerint részben megmagyarázza a *D. metel L.* psoriasisban észlelt kedvező hatását (15). Egy másik vizsgálatban a kis molekulájú természetes cisz-khellaktonról mutatták ki, hogy specifikusan gátolta a makrofágok által közvetített gyulladást az autofágia elősegítésével, és ezáltal javítva az imikimod által kiváltott psoriasist egerekben (16).

A TNF- α ami psoriasisban patogenetikai jelentőségű, AD-ben is fontos citokin, az autofágia aktiválódását segítette a korai fázisban, de gátolta az autofágia fluxust hosszú távú expozíciónál elsődleges humán keratinocita tenyésztésben (17). Továbbá megállapították azt is, hogy az autofágiás folyamatokhoz kapcsolódó fehérjék, úgy mint az ATG7, ATG5, LC3B és p62 expressziós szintjei emelkedtek az AD-s betegek hámsejtjeiben. Korábbi tanulmányokkal összhangban ez a növekedés kompenzációs mechanizmus lehet a gyulladáshoz vezető folyamat gátlására atópiás dermatitisben. Korábbi bizonyítékok leírták azt is, hogy az autofágia aktiválása nem csak az intracelluláris kórokozók eliminálását segíti a makrofágokban, hogy fenntartsák a homeosztázist, de korlátozza az inflammaszómák képességeit, hogy csökkentsék a gyulladáshoz vezető jeleket az immunsejtjeiben (18).

Az autofágia fokozása új irány lehet a bőrbarrier funkció javítására és így az atópiás ekcéma kezelésére is. Számos vizsgálat történt a bőrbarrierben betöltött szerepéről. Egyik az interleukin-37, gyulladáscsökkentő citokin,

enyhítette az allergiás gyulladást AD-ben az AMPK/mTOR szignál általi autofágia upregulálásával (19). Egy randomizált, kontrollált vizsgálatban kimutatták azt is, hogy egy autofágiát fokozó újonnan szintetizált peptid hidratáló krém alkalmazva javította az enyhe-közepes AD-t (20). AD-s betegeket gyakran kísérik krónikus vagy visszatérő *Staphylococcus aureus* fertőzések (21). Egy tanulmány szerint a methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) az autofágia folyamatát befolyásolta túléléséhez a keratinocitákban az inflammaszómák autofágia-dependens degradációjának elősegítésével (22). Ez a tanulmány egy új mechanizmust tár fel az antibiotikum-rezisztens törzsek immunrendszer kikerülésének hátterében és szintén rávilágít az autofágia szerepére, mint lehetséges terápiás célpontra a terápiarezisztens AD-s betegeknek.

Autofágia pigmentációs rendellenességekben: hiperpigmentációban és vitiligóban

A hiperpigmentáció és a hipopigmentáció a bőr pigmentációs betegségeinek két megnyilvánulása. A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy az autofágia szerepet játszik a bőr pigmentációs betegségeinek kialakulásában. A melanin termelés és raktározás a melanoszómában történik, mely lizoszómához kapcsolódó organelum. A melanoszómák és az autofagoszómák funkciói keresztezik egymást, és a vezikulum transzport útja mind az autofagoszóma, mind a melanoszóma képződését közvetíti, amelyek különböző szabályozó fehérje komplexeket foglalhatnak magukban. Nemrégiben kimutatták azt, hogy az autofagoszómák képződésének számos, autofágiával kapcsolatos szabályozója részt vesz a melanoszóma kialakulásában és érésében, valamint szabályozza a melanogenezist, a melanoszómák az autofágián keresztül lebontódhatnak a melanocitákban (23).

Az autofágia pontos szerepe a vitiligo patogenezisében még tisztázatlan. Egy tanulmány (24) az autofágia fokozott aktivitását igazolta vitiligos betegek nem léziós bőrének melanocitáiban és fibroblasztjaiban, továbbá feltárta az autofágia védő szerepét a melanocytákban az anyagcsere-érő stressz vonatkozásában.

Egy koreai kohorsz vizsgálat lehetséges összefüggésre utal autofágiával asszociált UVRAG gén 2 polimorfizmusai (rs1458836, rs7933235) és nem szegmentális vitiligo között (25). *Murase és társai* bizonyították, hogy az autofágia központi szerepet játszik a bőrszín meghatározásában a melanoszóma degradációjának modulálásával keratinocitákban, és ez hozzájárulhat a vitiligo patológiájához is (26).

Összességében megfogalmazva, az autofágia nemcsak a melanocita védelemben játszik fontos szerepet, hanem a vitiligo patogenezisében is részt vesz. Tovább érdemes vizsgálni azt, hogy a védő autofágia vagy az autofágiás sejthalál dominál-e a vitiligo melanocytáiban (27). Tehát, az autofágia folyamata és jelentősége, annak mértékétől függően, lehet hasznos vagy káros egy adott fiziológiás vagy patológiás folyamatban, az adott kondícióknak megfelelően.

Autofágia szisztémás lupus erythematosus-ban (SLE)

Kimutatták, hogy az autofágia fokozódik az SLE-s betegek B- és T-limfocitáiban. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegeknél genetikai eltéréseket találtak az ATG5-ben (amely részt vesz a környezeti stressz, például az ultraibolya fényvel szembeni veleszületett immunitásban). Az autofágia aktivátorok, amelyek között számos gyógyszerkészítmény is szerepel, úgy mint az amiodaron, a karbamazepin, a klórpromazin, a klonidin, a lítium, a minociklin, a valproinsav és a verapamil alkalmazása összefüggésbe hozható a gyógyszerek által kiváltott lupusszal. A chloroquin és hidroxichloroquin jól ismert hatóanyagok az LE csoport kezelésében. Hatásmechanizmusukhoz az autofágiát gátló tulajdonságuk is hozzájárul (14).

Autofágia bőrdaganatokban: melanómában, keratinocyta eredetű daganatokban

Normál sejtekben az autofágia tumorsuppresszorként is működhet, ám a kialakult daganatok esetében túlélési mechanizmusként szolgál. A laphámsejtes karcinóma és a melanoma emelkedett szintű autofágiát mutatott, az intenzívebb autofágiás aktivitás a tumor agresszivitásával összefüggésbe hozható. Egy tanulmány szerint az autofágia chloroquin általi gátlása fokozhatja a flavonoid luteolin által kiváltott sejthalált metasztatikus laphámsejtes karcinóma sejtekben. (28). Ez alátámasztja azt a nézetet, hogy az autofágia „upregulációja”, azaz fokozott aktivitása citoprotektív mechanizmusként szolgál laphámsejtes karcinómában. Ezt a nézetet igazolja, hogy az intenzívebb autofágiát mutató melanómák nagyobb valószínűséggel ellenállhattak a kemoterápiás kezeléseknél. Ugyanakkor a fentebb leírt tény támogatja azt az elképzelést is, hogy az autofágia potenciális terápiás célpontként jön számításba melanóma és egyéb típusú bőrdaganatoknál (14).

A melanoma patogenezisével kapcsolatos bővülő ismereteknek köszönhetően a betegség prognózisa és a betegek túlélési lehetősége sokat fejlődött. A kemoterápiára és az immunterápiára adott válaszok azonban még mindig nem kielégítőek, ezért új terápiás stratégiák kidolgozására továbbra is szükség van a melanoma különféle formáinak a kezelésében.

Érdeemes megemlíteni azt, hogy az autofágiának kettős szerepe van a melanoma tumorigenezise során (29). Míg az autofágia aktivitásának csökkenése elősegíti a melanoma kialakulását az onkogén által kiváltott tumorigenezis és a DNS-károsodás illetve annak töredezése és a töredékek felhalmozódása révén, az autofágia fokozott szintje fenntartja a melanomasejtek életképességét és hozzájárul a gyógyszerrezisztencia kialakulásához. Nyilvánvalóan tűnik az a tény, hogy az autofágiás folyamatok szabályozásának pontos megértése a melanoma patogenezisének közelebbi meghatározásához és az új kezelési lehetőségek felé történő előrehaladáshoz vezethet. A melanoma kezelésére szolgáló jelenlegi terápiák mellett az autofágia manipulációja javíthatja a betegek állapotát és a végeredmény kimenetelét. Az autofágiát moduláló gyógyszerek és

nanorészecskék önmagukban vagy a jelenlegi terápiákkal kombinálva biztató lehetőségeket nyújthatnak a melanoma valamint a melanoma-okozta áttétek kezelésében (30).

Két tanulmány tárta fel az autofágia tumorelleses szerepét és annak jelentőségét melanómában a tumorelleses immunitás fokozásával (1). Az egyik tanulmány kimutatta, hogy a szunitinib, egy többcélt célzó receptor tirozin kináz gátló, képes szabályozni a programmed-death ligand 1 (PD-L1) expressziót fehérje szinten úgy, hogy elősegíti a PD-L1 kötődését a p62-höz és azt követően a p62 mediált autofág degradációt, ezáltal daganatellenes hatást mutat melanómában, szinergikus a citotoxikus T limfocita antigén 4 (CTLA-4) monoklonális ellenanyaggal (31). A másik tanulmányban a ganoderma DM-et vizsgálták, ami a ganoderma (pecsétviaszgomba) kivonata, amely bizonyítottan citotoxicitást okoz néhány más típusú daganatban. A ganoderma DM megnövelte a major histocompatibility complex-II (MHC-II) antigén bemutatást és ezt követően a CD4+ T-sejteknek a tumorsejtek felismerését melanómában, s ily módon az autofágia blokkolása csökkentette a CD4+ T-sejtek által adott válaszokat (32).

Kimutatták azt is, hogy az különböző melanoma-ellenes terápiák az autofágiás folyamatokat stimulálják, amelyek főképp citoprotektív hatások megjelenésében figyelhetők meg (33). Ez arra utal, hogy az autofágia folyamataiba történő terápiás beavatkozások javíthatják a gyógyszerkészítmények terápiás hatását. Például az interleukin-2 (IL-2) terápia masszív autofágia aktivációt indukál, ami a lizoszomotróp chloroquin gyógyszerrel gátolva javította a terápiás eredményt. Az mTORC1 inhibitor temsirolimusz indukálta a sejtek és szövetek túlélését elősegítő autofágiát. A temsirolimusz és a chloroquin-kezelés kombinációja szignifikánsan növelte a terápiás választ (34). Továbbá, vad típusú BRAF-ot hordozó betegeknél a daganatellenes kezelés javulhat, egy autofágia folyamatot blokkoló készítménnyel kombinálva. A BRAFV600E mutáns hordozó melanómás betegeknél az autofágia-blokkolók csak BRAFV600E gátlóval kombinálva lesznek hatásosak (35). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az autofágiát gátló terápiák hatékonyak voltak a rosszindulatú melanoma kezelésében azáltal, hogy a tumorsejtek egy fontos energiaforrástól esnek el.

Az autofágiával kapcsolatos gének szerepe a metasztatikus bőr melanoma lefolyásának előrejelzésében még mindig nagyrészt ismeretlen. Azonosítottak egy 2-gén jelet, amely a metasztatikus bőr melanoma eseteket nagy és kis kockázatú csoportokra rétegezte és így a 2-ARG gén jele új prognosztikai indikátort mutatott a metasztatikus bőr melanoma prognózisának előrejelzésére, amely fontos eszközként szolgált a bőr melanoma klinikai kezelésében (36).

Autofágia fertőző bőrbetegségeken

A patogén mikobaktériumok felborítják a veleszületett immunmechanizmus folyamatait, és módosíthatják a bőrbetegséget okozó sejtek aktivitását. A bőr mikobakteriális fertőzése különböző klinikai megnyilvánulásokat mutat, és megbélyegzéssel, deformitással valamint rokkant-

sággal jár. Az emberi bőrben előforduló mikobakteriális fertőzésekkel kapcsolatos immunpatogén mechanizmusok megértése ugyancsak kulcsfontosságú lehet az új terápiás stratégiák célpontjainak azonosításához. A leprás betegek aktív/reaktív epizódjai és relapsusai, a rezisztens mikobaktérium törzsek megjelenése, valamint a mikobakteriális bőrfertőzés kezelésére szolgáló hatékony gyógyszerek hiánya megemelte az érdeklődést a mikobaktériumok elleni új terápiák kidolgozása iránt, amelyek hatásmechanizmusa az autofágia aktiválásához kapcsolódik (37). Az autofágia fiziológias, farmakológiai vagy immunológiai úton történő indukálása megszüntetheti az intracelluláris *Mycobacterium tuberculosis*-t, amely az autofágia immunológiai szerepének egyik első példája. Fiziológias körülmények között az *M. tuberculosis* a fagolizozóma biogenezisének gátlása révén fennmarad a makrofágok „memóriájában”. Az autofágia indukálása legyőzi a mikobakteriális fagoszóma érési blokkot, és a tuberkulózis bacillusokat a degradatív kompartmentekbe juttatja, ahol eliminálódnak (38).

Összefoglalás

Az autofágia tehát egy olyan létfontosságú intracelluláris degradációs folyamat, amely során a citoplazmatikus anyagok kettős membrán vezikulákba kötődnek, majd a lizozómákkal való fúzió során pedig lebomlanak. Fiziológias körülmények között a bazális autofágia szükségszerű a sejtek és szövetek homeosztázisának fenntartásához, a diszfunkcionális vagy sérült sejtorganelumok és fehérjék sejtől történő eltakarítása végett, amely a homeosztázis fenntartásának alapvető eleme. Mivel ez az „eltakarító mechanizmus” számos folyamatban, például apoptózisban, gyulladásban, antigénprezentációban is szerepet játszik, így számos kórképpel, köztük anyagcsere-állapotokkal, diabétesszel, neurodegeneratív betegségekkel, daganatos megbetegedésekkel és fertőző betegségekkel is összefüggésbe hozható (2).

A bőr az első védelmi vonal a különféle környezeti sérelmekkel szemben, az autofágiát az ilyen környezeti rendellenességekkel szembeni endogén védekezési mechanizmusok egy formájaként tartják számon. Az autofágiát összefüggésbe hozták a keratinociták differenciálódásával és a melanociták túlélésével, valamint különféle bőrbetegségek, köztük a szisztémás lupus erythematosus, a szisztémás szklerózis, a pikkelysömör, a vitiligo, a fertőző bőrbetegségek és a rák patogenezisével. Az autofágia széles körű klinikai vonatkozásai miatt a gyógyszerkutatás fő célpontjává vált. Az elmúlt évtizedben az autofágiával kapcsolatos kutatások jelentős mértékben kiterjedtebbé váltak, ennek ellenére a bőrgyógyászati szakirodalom kevésbé tűnik beavatottnak ezen a területen. Az autofágia valószínűleg megváltoztatja a bőrgyógyászati betegségekről és gyógyszerekről alkotott elképzelésünket. ezért az autofágiával kapcsolatos alapismeretek klinikai vonatkozásban is fontosak a gyakorló orvosok tevékenysége szempontjából is (14).

Az autofágia szükséges a bőr normál homeosztázisához, és a rendezetlen autofágiás szabályozások és szig-

náltranszdukciós mechanizmusok számos bőrbetegségben szerepet játszanak. Az autofágia számos jól jellemzett biomarkerét kísérletileg használják az autofágiás aktivitás mennyiségi meghatározására, vagy klinikailag az autofágia és a betegség progressziójának feltérképezésére. Ezek közé tartozik az endogén LC3, egy központi autofágiát szabályozó fehérje intenzitásának mérése és az LC3 fluxus mérése kettős fluoreszcens riportterrel (39) (40). A sequestosome-1/p62 (SQSTM1/p62) degradációja az autofágia során alternatív biomarkerként javasolt, amely lehetővé teszi az autofágia pontosabb kísérleti és klinikai elemzését (41). Az egyes, autofágiához kapcsolt fehérjék komplex szabályozása és számos szignáltranszdukciós útvonalban való részvételük azonban azt jelenti, hogy több fehérjét együtt kell elemezni, lehetőleg egy idő alatt, hogy pontosan értelmezzük az autofágiás aktivitás változásait. Az autofágiás fehérjék genetikai módosítása felhasználható az egészséghez és a betegségekhez hozzájáruló alapvető autofágiás mechanizmusok pontosabb megértéséhez, míg az autofágia szabályozó fehérjék kis molekulájú inhibitorait, a lizozomális inhibitorokat vagy a citotoxikus autofágia aktivátorait olyan bőrbetegségek lehetséges kezelési módjaiként tarták fel, ahol az autofágia működése sérült (39).

Összességében elmondható tehát, hogy az autofágia széles körben tanulmányozott folyamat számos bőrbetegségben. Új ismeretek feltárása ezen a területen lehetővé teszi a diagnosztikus markerek és terápiás célpontok bővítését, így a betegségek kezelésének eredményességét is jelentős mértékben megnövelheti.

IRODALOM

- Liu C, Gu L, Ding J, Meng Q, és mtsai.: Autophagy in skin barrier and immune-related skin diseases. *J Dermatol.* (2021) 48(12), 1827-1837.
- Yu T, Zuber J, Li J: Targeting autophagy in skin diseases. *J Mol Med (Berl).* (2015) 93(1), 31-38.
- Guo Y, Zhang X, Wu T, és mtsai.: Autophagy in Skin Diseases. *Dermatology.* (2019) 235(5), 380-389.
- Mizushima N: Autophagy: process and function. *Genes Dev.* (2007) 21(22), 2861-2873.
- Meyer G, Czompa A, Reboul C, és mtsai.: The cellular autophagy markers Beclin-1 and LC3B-II are increased during reperfusion in fibrillated mouse hearts. *Curr Pharm Des.* (2013) 19(39), 6912-6918.
- Gyongyosi A, Szoke K, Fenyvesi F, és mtsai.: Inhibited autophagy may contribute to heme toxicity in cardiomyoblast cells. *Biochem Biophys Res Commun.* (2019) 511(4), 732-738.
- Zilinyi R, Czompa A, Czeglédi A, és mtsai.: The Cardioprotective Effect of Metformin in Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: The Role of Autophagy. *Molecules.* (2018) 23(5).
- Petrovski G, Das S, Juhasz B, és mtsai.: Cardioprotection by endoplasmic reticulum stress-induced autophagy. *Antioxid Redox Signal.* (2011) 14(11), 2191-2200.
- Lekli I, Ray D, Mukherjee S, és mtsai.: Co-ordinated autophagy with resveratrol and gamma-tocotrienol confers synergetic cardioprotection. *J Cell Mol Med.* (2010) 14(10), 2506-2518.
- Tanida I: Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy. *Antioxid Redox Signal.* (2011) 14(11), 2201-2214.
- Gyongyosi A, Zilinyi R, Czeglédi A, és mtsai.: The Role of Autophagy and Death Pathways in Dose-dependent Isoproterenol-induced Cardiotoxicity. *Curr Pharm Des.* (2019) 25(19), 2192-2198.

12. Lekli I, Haines DD, Balla G, és mtsai.: Autophagy: an adaptive physiological countermeasure to cellular senescence and ischaemia/reperfusion-associated cardiac arrhythmias. *J Cell Mol Med.* (2017) 21(6), 1058-1072.
13. Hailfinger S, Schulze-Osthoff K: Impaired Autophagy in Psoriasis and Atopic Dermatitis: A New Therapeutic Target? *J Invest Dermatol.* (2021) 141(12), 2775-2777.
14. Nagar R: Autophagy: A brief overview in perspective of dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* (2017) 83(3), 290-297.
15. Wei Z, Li T, Sun Y, és mtsai.: Daturaturin A, a withanolide in *Datura metel* L., induces HaCaT autophagy through the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway. *Phytother Res.* (2021) 35(3), 1546-1558.
16. Feng L, Song P, Xu F, és mtsai.: cis-Khellactone Inhibited the Proinflammatory Macrophages via Promoting Autophagy to Ameliorate Imiquimod-Induced Psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2019) 139(9), 1946-1956.
17. Klapan K, Frangez Z, Markov N, és mtsai.: Evidence for Lysosomal Dysfunction within the Epidermis in Psoriasis and Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol.* (2021) 141(12), 2838-2848.
18. Byrne BG, Dubuisson JF, Joshi AD, és mtsai.: Inflammasome components coordinate autophagy and pyroptosis as macrophage responses to infection. *mBio.* (2013) 4(1), e00620-12.
19. Hou T, Sun X, Zhu J, és mtsai.: IL-37 Ameliorating Allergic Inflammation in Atopic Dermatitis Through Regulating Microbiota and AMPK-mTOR Signaling Pathway-Modulated Autophagy Mechanism. *Front Immunol.* (2020) 11, 752.
20. Kwon SH, Lim CJ, Jung J, és mtsai.: The effect of autophagy-enhancing peptide in moisturizer on atopic dermatitis: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat.* (2019) 30(6), 558-564.
21. Boguniewicz M, Leung DY: Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* (2011) 242(1), 233-246.
22. Soong G, Paulino F, Wachtel S, és mtsai.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* adaptation to human keratinocytes. *mBio.* (2015) 6(2)
23. Zhu W, Zhao Z, Cheng B: The role of autophagy in skin pigmentation. *Eur J Dermatol.* (2020) 30(6), 655-662.
24. Bastonini E, Kovacs D, Raffa S, és mtsai.: A protective role for autophagy in vitiligo. *Cell Death Dis.* (2021) 12(4), 318.
25. Jeong TJ, Shin MK, Uhm YK, és mtsai.: Association of UVRAG polymorphisms with susceptibility to non-segmental vitiligo in a Korean sample. *Exp Dermatol.* (2010) 19(8), 323-325.
26. Murase D, Hachiya A, Takano K, és mtsai.: Autophagy has a significant role in determining skin color by regulating melanosome degradation in keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2013) 133(10), 2416-2424.
27. Wu X, Yang Y, Xiang L, és mtsai.: The fate of melanocyte: Mechanisms of cell death in vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2021) 34(2), 256-267.
28. Verschooten L, Barrette K, Van Kelst S, és mtsai: Autophagy inhibitor chloroquine enhanced the cell death inducing effect of the flavonoid luteolin in metastatic squamous cell carcinoma cells. *PLoS One.* (2012) 7(10), e48264.
29. Hartman ML: Non-Apoptotic Cell Death Signaling Pathways in Melanoma. *Int J Mol Sci.* (2020) 21(8).
30. Rahmati M, Ebrahim S, Hashemi S, és mtsai.: New insights on the role of autophagy in the pathogenesis and treatment of melanoma. *Mol Biol Rep.* (2020) 47(11), 9021-9032.
31. Li H, Kuang X, Liang L, és mtsai.: The Beneficial Role of Sunitinib in Tumor Immune Surveillance by Regulating Tumor PD-L1. *Adv Sci (Weinh).* (2021) 8(2), 2001596.
32. Hossain A, Radwan FF, Doonan BP, és mtsai.: A possible cross-talk between autophagy and apoptosis in generating an immune response in melanoma. *Apoptosis.* (2012) 17(10), 1066-1078.
33. Maes H, Rubio N, Garg AD, és mtsai.: Autophagy: shaping the tumor microenvironment and therapeutic response. *Trends Mol Med.* (2013) 19(7), 428-446.
34. Xie X, White EP, Mehnert JM: Coordinate autophagy and mTOR pathway inhibition enhances cell death in melanoma. *PLoS One.* (2013) 8(1), e55096.
35. Maes H, Agostinis P: Autophagy and mitophagy interplay in melanoma progression. *Mitochondrion.* (2014) 19, 58-68.
36. Chen CJ, Kajita H, Aramaki-Hattori N, és mtsai.: Screening of Autophagy-Related Prognostic Genes in Metastatic Skin Melanoma. *Dis Markers.* (2022) 8(8), 556-593.
37. Bittencourt TL, da Silva Prata RB, de Andrade Silva BJ, és mtsai.: Autophagy as a Target for Drug Development Of Skin Infection Caused by Mycobacteria. *Front Immunol.* (2021) 12, 674241.
38. Vergne I, Singh S, Roberts E, és mtsai.: Autophagy in immune defense against *Mycobacterium tuberculosis*. *Autophagy.* (2006) 2(3), 175-178.
39. Hill D, Cosgarea I, Reynolds N, és mtsai.: Research Techniques Made Simple: Analysis of Autophagy in the Skin. *J Invest Dermatol.* (2021) 141(1), 5-9.
40. Kliksky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, és mtsai.: Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition). *Autophagy.* (2016) 12(1), 1-222.
41. Ellis RA, Horswell S, Ness T, és mtsai.: Prognostic impact of p62 expression in cutaneous malignant melanoma. *J Invest Dermatol.* (2014) 134(5), 1476-1478.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.24.