

Клінічна медицина

УДК 576.3/7 + 616-071

АВТОФАГІЯ – КЛІНІЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

С. М. Генник, О. І. Дельцова

Івано-Франківський національний медичний університет; кафедра загальної хірургії; кафедра гістології, цитології та ембріології; 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

Огляд літератури присвячений висвітленню результатів сучасних досліджень процесу автофагії та її участі в розвитку, перебігу та застосуванні теоретичних засад цих знань для подальшої розробки шляхів попередження старіння, пошуків нових впливів на злоякісні пухлини і терапевтичної стратегії лікування хворих на хвороби різних систем і органів, зокрема нейродегенеративні та серцево-судинні. В огляді наводяться дані про зв'язок тривалості життя з можливостями регуляції автофагії а також про інтеграцію системи автофагосома-лізосома, яка є критичною в прогресуванні старіння. Висловлюється думка дослідників про те, що саме стрес ендоплазматичної сітки клітини запускає адаптивний механізм, який підтримує виживання і хіміорезистентність ракових клітин. Обговорюються потенціальні головні про- й антиавтофагічні шляхи в контексті можливого майбутнього використання автофагії в протипухлинній терапії. Повідомляється про значення фактору виживання в нейронах, який пов'язаний з шаперон-асоційованою автофагією, дизрегуляція цих зв'язків призводить до хвороби Паркінсона. Акцентується увага на значенні автофагії у виникненні і перебігу хвороб шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, у клітинній стратегії імунної системи в боротьбі з мікроорганізмами.

Ключові слова: автофагія, старіння, рак, нейродегенеративні хвороби.

У численних сучасних публікаціях накопичено дані про те, що автофагія відіграє вирішальну роль у підтриманні здоров'я та розвитку і перебігу хвороб людини [42]. До проблеми участі автофагії в різноманітних життєвоважливих функціях людини належить її значення в процесах старіння, канцерогенезу, розвитку нейродегенеративних хвороб, се-

рцево-судинної патології та патогенезу захворювань інших систем організму.

Автофагія відіграє ключову роль у процесах старіння організму. Клітинне старіння по-суті є зупинкою у фазі G₁ клітинного циклу постійно проліферуючих клітин у відповідь на стрес із метою уникнення небезпеки трансформації в злоякісну пухлину. Клітини в стані спокою запускають експресію конкретних молекулярних маркерів, пов'язаних зі старінням (сенесценцією) – це бета-галактозидази, пов'язані зі старінням, гетерохроматинові локуси і нагромадження ліпофусцинових гранул. Після масового накопичення старіючих клітин, проліферативний потенціал регенеруючих тканин знижується через зменшення кількості стовбурових клітин. Загалом, ці наслідки можуть створити небезпечну ситуацію, яка впливає на розвиток неопластичних клітин і підвищує ризик захворювання раком.

З віком ефективність автофагічної деградації зменшується, і в клітині накопичуються інтрацелюлярні шлаки. Так, найбільш вразливими змінами в нейронах у перебігу нормального старіння є автофагічні вакуолі, заповнені ліпофусцином і нейромеланіном. Ці органели подібні до таких, що містять цероїдні (воскоподібні) пігменти, які пов'язані з неврологічними розладами – результатами лізосомальної дисфункції [40]. Пігменти утворюються в результаті неповної деградації білків і ліпідів, які головним чином походять із мітохондрій, що розпадаються, чи з продуктів окиснених катехоламінів. Пігментні автофагічні вакуолі можуть окупувати значну частину тіла нейрона, заважати нормальним шляхам деградації і порушувати нормальні ендоцитозно/секреторні задачі у відповіді на фактори росту.

У літературі накопичені дані про те, що тривалість життя пов'язане з можливостями регуляції автофагії. А. Salminen, К. Kaarniranta [36] стверджують, що одні й ті ж самі фактори регулюють і старіння, і автофагоцитоз. Таким чином, на перший план висувається роль автофагії в регуляції вікових змін і дегенеративних хвороб, пов'язаних із віком. Дослідники обговорюють можливість опірності широко відомому стресу через фактори тривалості життя, які регулюють вікові процеси, із залученням автофагії [7].

Автофагія є внутрішньоклітинним процесом, який забезпечує первинну функцію селективної деградації триваложивучих білків і відновлення клітинних компонентів [49]. Старіння в цьому розумінні – універсальний феномен, який характеризується прогресивним руйнуванням клітин і органів, викликаних нагромадженням макромолекул і пошкоджених органел. Постійне відновлення зношених компонентів і їхнє поповнення новими синтезованими продуктами підтримують клітинний гомеостаз і зупиняють процеси старіння в клітині [24, 34]. Вищенаведене вказує на те, що рівень утворення автофагосом, ступінь їхнього дозрівання і ефективність злиття автофагосом і лізосом зменшується з віком. До того ж, прогресивне збільшення концентрації вільних радикалів і вікового пігменту ліпофусцину в лізосомах ослаблюють ефективність

лізосомальної деградації білків, тому інтеграція системи автофагосома-лізосома, вочевидь, є критичною в прогресуванні старіння.

Багато рис старіння обумовлені неможливістю клітин адаптуватися до умов стресу. Коли накопичуються незворотні пошкодження, мітотичні клітини з регенеруючих тканин мають два механізми уникнення реплікації. Вони можуть постійно припиняти клітинний цикл (клітинну сенесценцію) або тригерні програми клітинної смерті. Апоптоз (“самогубство” клітини) є найбільш вивченою формою запрограмованої смерті, тоді як автофагія (самопоїдання), при якій головним для підтримання гомеостазу є шлях лізосомальної деградації, менш відома форма смерті клітини [10, 41].

Організм людини в комплексі складається з постмітотичних клітин, цикл яких припинився у фазі G_0 (нейроцити, кардіоміоцити), і мітотичних, які зберегли здатність до мітотичного поділу для регенерації. У мітотичних клітинах накопичення пошкоджень збільшує ризик модифікацій геномної ДНК і, як наслідок, ризик перетворення клітини на ракову.

Автофагія є динамічним процесом, який включає макромолекулярну деградацію органел цитоплазми і білків. У функції повернення клітини до життя автофагія забезпечує ключову роль у контролі якості клітинних компонентів поживних речовин, що потрапляють до клітини, і матеріалів для побудови клітинних структур в умовах метаболічного стресу. Але у процесі утворення і росту пухлини фізіологічна відповідність автофагії суперечлива. Цитопротективна функція автофагії в клітинах в умовах голоду може збільшувати тривале виживання ракових пухлин, що часто не захищає від метаболічних стресів *in vivo*. Водночас висловлюється гіпотеза про тумор-пригнічуючу функцію автофагії. Автофаго-опосередкована смерть клітини розглядається як первинний механізм для пригнічення пухлини. Так, в експерименті на мишах, яким трансплантували пухлини задля вивчення можливостей автофагії в пригніченні утворення і росту пухлини, зменшення автофагії індукує нестабільність геному і значні некрози з вираженим запаленням. Але експериментальні моделі не відповідають клінічним станам, в умовах яких моніторинг і інтерпретація автофагії технічно ускладнені, що потребує подальшого ґрунтового дослідження з метою використання процесу автофагії задля розробки нових терапевтичних стратегій у лікуванні злоякісних пухлин [35, 43].

Неапоптичні форми смерті клітин є перспективою для нових підходів у протипухлинній терапії. Дійсно, ракові пухлини часто є мутаціями в апоптичному механізмі, що викликає резистентність до протипухлинних середників і низьку чутливість до хіміотерапевтичних препаратів, дія яких базується на проапоптичній стратегії. Як показано в експерименті на апоптоз-негативних клітинах, радіація спонукає ці клітини до автофагії і макро(автофагія) може бути високоефективним способом клітинної смерті, індукованої самоперетравлюванням. Водночас треба враховувати той факт, що активація автофагії в такому випадку може впливати й на нормальні клітини [30]. Тобто питання використання ак-

тивації автофаго-індукованої смерті потребує винайдення середників, вплив яких буде обмежуватися лише на пухлинні клітини [1]. Враховуючи ініціацію розвитку автофагії з ендоплазматичної сітки, А.Н. Schonthal [38] висловлює думку про те, що саме стрес ендоплазматичної сітки клітини запускає адаптивний механізм, який підтримує виживання і хіміорезистентність ракових клітин.

Раніше повідомлялося про те, що негайною відповіддю епітеліальних клітин каналців нирки на вплив цисплатину була активація автофагії, хоча цей препарат вважається проапоптичним [17]. Навпаки, пригнічення цисплатин-індукованої автофагії блокує утворення автофагосом і при цьому посилює активацію каспаз-3, -6 і -7, фрагментацію ядра і апоптоз. Переключення з автофагії на апоптоз через інгібування автофагії передбачає, що індукція автофагії спричинила відставання преапоптичної фази впливу при дії цисплатину на клітини каналців нирки. Автори роблять висновок, що благотворний ефект автофагії має клінічне значення в мінімізації чи попередженні цисплатинової нефротоксичності в майбутньому. W. Bursch et al. [2] повідомляють про те, що в основі застосування антиестрогену тамоксифену при лікуванні карциноми грудної залози використаний фактор автофагії. Дослідники обговорюють потенціальні головні про- й антиавтофагічні шляхи в контексті можливого майбутнього використання автофагії в протипухлинній терапії [13]. Однак, на думку F.C. Dorsey et al. [6], середники, які можуть бути спеціальними мішенями автофагії, у наш час невідомі і будь-які дані щодо терапевтичних ефектів автофагії викликають сумнів.

Автофагія є шляхом лізосомальної деградації і важливим фактором для виживання, диференціації, розвитку і гомеостазу. У принципі автофагія відіграє адаптивну роль для протекції організму проти численних патологій, включаючи рак, інфекції, нейродегенеративні процеси, старіння і серцеві хвороби. Водночас вказується, що при деяких моделюваних в експерименті хворобах власний “канібалізм”, як це не парадоксально, навіть фактор виживання, може бути шкідливим і відігравати роль у смерті клітини [21, 29].

У постмітотичних клітинах (нейрони, кардіоміоцити) сценарій пошкодження відрізняється від мітотичних тим, що вони не можуть увійти в стан старіння (сенесценцію), оскільки вони є остаточно диференційованими, і тому для них більш характерними є нейродегенеративні патології [47]. Так, при хворобі Альцгеймера і Гентингтона, хворобі Паркінсона, таупатіях та інших так званих протеїнопатіях, у нейроцитах відбувається агрегація білків через недостатню утилізацію окислених, неправильно сконформованих чи аномальних білків [28, 23, 26]. Тому за цих умов автофагія є основним шляхом для забезпечення нормальної функції пошкодженої тканини з поверненням активних мономерів – амінокислот – для досягнення відновлення метаболічних процесів у клітині та її гомеостазу [44]. При цьому механізми і здатність білків до агрегації в нервовій системі вивчені недостатньо. До цього часу немає ефективної програми регуляції синтезу і очищення білків, схильних до агрегації, і

передбачених при цьому феномені лікувальних заходів [48]. Раніше вважали, що агресиви накопичують білки з порушеною структурою, можуть деградувати лише убіквітин-протеасомним шляхом і виконують захисну функцію щодо білків з порушеною структурою. У дослідженні J.A. Olzmann et al. [32] вказується, що при цьому високу активність має місце шаперон-опосередкований вид автофагії клітини.

mTOR є білком, який регулює проліферацію клітин і їх виживання через вплив на транскрипцію, трансляцію і автофагію. Активність mTOR контролюється численними нутритивними і енергетично чутливими шляхами, які пригнічують клітинну проліферацію в умовах депривації. До того ж, mTOR пов'язаний із пригніченням апоптозу і очищенням агрегатів токсичних білків. Багато нейродегенеративних хвороб характеризуються смертю нейронів через апоптоз і, можливо, модуляція mTOR-активності може передбачати деяку протекцію проти цих ефектів. Особливо, хвороби з залученням кисневої і харчової недостатності, такі як параліч, хвороби з підвищеною можливістю агрегації білків (Альцгеймера, Гентингтона) отримують значну користь при модуляції mTOR-активності [50], що потребує подальшого дослідження і осмислення. Крім того, автор вважає, що пригнічення mTOR-активності в канцерозній тканині зменшує проліферацію клітин, збільшує апоптоз і є ефективною терапією пухлин мозку. Гліальні клітини мають здатність до елімінування агресиви протеосомальним і лізосомальним шляхом. J. Fortun et al. [8] показали, що ці процеси наростають, якщо активувати автофагію, і первинно попереджуються, якщо автофагію пригнічувати.

При хворобі Паркінсона – нейродегенеративних генетично обумовлених розладах у людей похилого віку – виявлені три патогенетичних шляхи: пошкодження якісного контролю, оксидативний стрес і мітохондріальна дисфункція та порушення активності кіназ. Залишається відкритим питання – чи вищеописані фактори передують хворобі Паркінсона, чи є її наслідком [39]. З найновіших досліджень стало відомо, що фактор виживання в нейронах, пов'язаний з шаперон-асоційованою автофагією і дизрегуляція цих зв'язків, призводить до хвороби Паркінсона [16].

Хвороба Гентингтона викликається розширенням цитозин-аденін-гуанін повторів у гентингтин-гені, що призводить до втрати нейронів у стріатумі мозолистого тіла і в корі півкуль головного мозку і появі в нейронах включень мутантного білка гентингтину [9]. Тканинно-специфічне погіршення автофагії в центральній нервовій системі спричиняє масивну втрату нейронів у результаті нейродегенерації, тоді як погіршення автофагічних процесів у печінці з акумуляцією зношених органел призводить до гепатомегалії.

Ролі автофагії у фоторецепторних дистрофіях присвячена робота K. Kunchitharautham, B. Rohrer [20]. До недавнього часу вважали, що в людини дистрофічні процеси сітківки здійснюються через один спільний механізм – каспаз-опосередкований апоптоз. Однак, автори на підставі результатів проведених ними експериментів оспорожують цю концепцію. На їх думку, генні дефекти чи зовнішні пошкоджувальні стрес-

сори призводять до оксидативного стресу і пошкодження метаболізму з появою каспаз-залежного і каспаз-незалежного механізмів смерті клітини, при якому відбувається активація цистеїн-протеаз, лізосомальних протеаз, автофагії і комплемент-опосередкованого лізису.

В останні роки привернули увагу ґрунтовні праці щодо значущості автофагії при різних формах пріонних хвороб у людини. Дослідження з відомостями про клітинну смерть пошкоджених нейроцитів, в яких, представлені здебільшого морфологічні прояви апоптозу, фрагментації ДНК і активація каспази-3, доповнені даними про автофагію, що залучається до загибелі нейронів [19]. Результати експерименту свідчать, що при цьому в нейроцитах виявлено численні автофагічні вакуолі [22].

Суперечливі гіпотези висловлюються щодо участі автофагії в розвитку і перебігу хвороб серцево-судинної системи. У серці автофагія відіграє визначальну роль у підтриманні клітинного гомеостазу за нормальних умов і збільшення автофагії виявляється при голодуванні, ішемії/перфузії і серцевій недостатності. Дослідники обговорюють питання участі потенційних механізмів, за допомогою яких відбувається захист клітин, оскільки до цього часу незрозуміло, чи автофагія є ознакою неможливості відновлення кардіоміоцитів, чи це – суїцидна програм руйнування кардіоміоцитів [11, 31]. Встановлено, що при міокардальній ішемії автофагія сприяє виживанню через збереження енергетичного гомеостазу. До того ж, було показано, що рапаміцин попереджує гіпертрофію серця. При серцевій недостатності підвищення дії автофагії виступає як протектор для клітин від впливів гемодинамічного стресу [12].

Щодо автофагії і атеросклерозу, припускають, що в процесі росту тіла автофагія має місце в ростучій атеросклеротичній бляшці. В експерименті *in vitro* гладкі міоцити судин, макрофаги та ендотеліальні клітини піддали дії проатерогенних стимулів і досягли змін у клітинах, типових для автофагії: утворення мієліноподібних фігур та інтенсивної вакуолізації. Однак, попри значну увагу до автофагії, її роль в атеросклерозі залишається нез'ясованою. Ймовірно автофагія захищає клітини бляшки від клітинного дистресу, зокрема оксидативного пошкодження, через деградацію пошкодженого інтрацелюлярного матеріалу. У цей спосіб автофагія є антиапоптичною і сприяє відновленню клітин від шкідливих впливів середовища. Оскільки атеросклероз проявляється запальними порушеннями в інтимі артерій, фармакологічних ефектів можна досягти шляхом стабілізації стану вразливих, схильних до розриву пошкоджень через селективну індукцію автофагічної смерті макрофагів [25, 27].

S. Hussey et al.[15] акцентують увагу на значенні автофагії у виникненні і перебігу хвороб шлунково-кишкового тракту. Автофагія, самоперетравлювання і клітинна смерть є ранніми клітинними проявами гострого панкреатиту [45]. Широкий огляд літературних даних щодо участі автофагії в пошкодженні печінки при алкогольній хворобі наведено в роботі Т.М. Donohue [5]. У цій праці представлені переконливі доведення того, що автофагічні процеси в печінці під впливом етанолу пригні-

чуються, внаслідок чого печінкові клітини можуть нагромаджувати пошкоджені білки і органели. Пригнічення протеолізу загалом може призвести до смерті клітин, оскільки нормальний обіг білків порушений. Водночас печінка, як орган, що є чутливим до таких нутрієнтів, як токсини, вирізняється високою автофагічною активністю. Автори на підставі власних досліджень висунули гіпотезу про порушення автофагічного процесу під дією етанолу через пригнічення аденозін монофосфат-активуючої протеїн кінази, яка підвищує рівень АМФ/АТФ і є важливим регулятором метаболічних і сигнал-сприймаючих процесів у клітині, включаючи автофагію. Такий шлях впливу не є специфічним тільки для тканини печінки – етанол, таким чином, пошкоджує й нейроноти [33].

Велика кількість робіт присвячена питанням про участь автофагії в клітинній стратегії імунної системи в боротьбі з мікроорганізмами [18, 4, 46]. Як один із прикладів, що можна навести, макроавтофагія активується для елімінації інвазивних патогенних бактерій, і це є її участю в множинних захисних механізмах імунної системи, хоча в деяких випадках бактерії руйнують цей процес задля власної реплікації [14]. Розглядаючи зв'язок між автофагією та вродженими і адаптивними імунними процесами, цей клітинний автономний протимікробний захист може бути пояснений еволюційною точкою зору на проблему імунітету з численними вродженими і набутими зв'язками, які встановилися одночасно з еволюційними процесами, що супроводжували еволюцію і древній клітинно-захисний механізм [3]. Під час інфекції фагоцити використовують обидва механізми (фагоцитоз і автофагію) клітинних функцій для обмеження реплікації мікробів і, водночас, оркеструють відповідну реакцію проти загартника. Toll-рецептори розпізнають патоген та ініціюють до відповіді проти нього згідно програми, яка залучає запальні цитокіни, надрегуляцію ко-стимулюючих молекул для первинної імунної відповіді і активує фагоцити та процеси автофагії [37].

Література

1. Amaravadi R.K. The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment / R.K. Amaravadi, C.B. Thompson // Clin Cancer Res. – 2007. – Vol.13, №24. – P. 7271-7279.
2. Cell death and autophagy: cytokines, drugs, and nutritional factor / W. Bursch, A. Karwan, M. Mayer [et al.] // Toxicology. – 2008. – Vol.254, №3. – P. 147-157.
3. Delgado M.A. Toll-like receptors in control of immunological autophagy / M.A. Delgado, V. Deretic // Cell Death Differ. – 2009. – Vol.16, №7. – P. 976-983.
4. Deretic V. Autophagosome and phagosome / V. Deretic // Methods Mol. Biol. – 2008. – Vol.445. – P. 1-10.
5. Donohue T.M. Autophagy and ethanol-induced liver injury / T.M. Donohue // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol.15, №10. – P. 1178-1185.
6. Monitoring the autophagy pathway in cancer / F.C. Dorsey, M.A. Steeves, S.M. Prater [et al.] // Methods Enzymol. – 2009. – Vol.453. – P. 251-271.

7. Ferraro E. Autophagic and apoptotic response to stress signals in mammalian cells / E. Ferraro, F. Cecconi // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2007. – Vol.462, №2. – P. 210-219.
8. Emerging Role for Autophagy in the Removal of Aggresomes in Schwann Cells / J. Fortun, W.A. Dunn, S. Joy [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol.23, №33. – P. 10672-10680.
9. Gil J.M. Mechanisms of neurodegeneration in Huntington's disease / J.M. Gil, A.C. Rego // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol.11. – P. 2803-2820.
10. Gozuacik D. Autophagy and cell death / D. Gozuacik, A. Kimchi // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2007. – Vol.78. – P. 217-245.
11. Gustafsson A.B. Recycle or die: the role of autophagy in cardioprotection / A.B. Gustafsson, R.A. Gottlieb // *Mol. Cell Cardiol.* – 2008. – Vol.44, №4. – P. 654-661.
12. Halapas A. Autophagy: a target for therapeutic interventions in myocardial pathophysiology / A. Halapas, A. Armakolas, M. Koutsilieris // *Expert. Opin. Ther. Targets.* – 2008. – Vol.12, №12. – P. 1509-1522.
13. Hoyer-Hansen M. Autophagy: an emerging target for cancer therapy / M. Hoyer-Hansen, M. Jaattela // *Autophagy.* – 2008. – Vol.4, №5. – P. 574-580.
14. Huang J. Autophagy and human disease / J. Huang, D.J. Klionsky // *Cell Cycle.* – 2007. – Vol.6, №15. – P. 1837-1849.
15. Hussey S. Autophagy: healthy eating and self-digestion for gastroenterologists / S. Hussey, M.R. Terebiznik, N.L. Jones // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2008. – Vol.46, №5. – P. 496-506.
16. Irrecher I. Parkinson's disease: to live or to die by autophagy / I. Irrecher, D.S. Park // *Sci. Signal.* – 2009. – Vol.2, №65. – P. pe21.
17. Autophagy delays apoptosis in renal tubular epithelial cells in cisplatin cytotoxicity / G.P. Kaushal, V. Kaushal, C. Herzog [et al.] // *Autophagy.* – 2008. – Vol.4, №5. – P. 710-712.
18. Kirkegaard K. Cellular autophagy: surrender, avoidance and subversion by microorganisms / K. Kirkegaard // *Nature Rev. Microbiol.* – 2004. – Vol.2, №4. – P. 301-314.
19. Kovacs G.G. Molecular Pathology of Human Prion Diseases / G.G. Kovacs, H. Budka // *Int. J. Mol. Sci.* – 2009. – Vol.10, №3. – P. 976-999.
20. Kunchithapautham K. Autophagy is one of the multiple mechanisms active in photoreceptor degeneration / K. Kunchithapautham, B. Rohrer // *Autophagy.* – 2007. – Vol.3, №1. – P. 65-66.
21. Levine B. Autophagy in the pathogenesis of disease / B. Levine, G. Kroemer // *Cell.* – 2008. – Vol.132, №1. – P. 27-42.
22. Liberski P.P. Neuronal cell death in transmissible spongiform encephalopathies (prion diseases) revisited: From apoptosis to autophagy / P.P. Liberski // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2004. – Vol.36. – P. 2473-2490.
23. Ling D. A central role for autophagy in Alzheimer type neurodegeneration / D. Lind and P.M. Alvaterra // *Autophagy.* – 2008. – Vol.5, №5. – P. 738-740.

24. Loos B. Cell death: a dynamic response concept / B. Loos, A.M. Engelbrecht // *Autophagy*. – 2009. – Vol.5, №5. – P. 590-603.
25. Martinet W. Autophagy in atherosclerosis / W. Martinet, G.R. De Meyer // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2008. – Vol.10, №3. – P. 216-223.
26. Martinet W. Autophagy in atherosclerosis: a survival and death phenomenon with therapeutic potential / W. Martinet, G.R. De Meyer // *Circ. Res.* – 2009. – Vol.104, №3. – P. 304-317.
27. Autophagy in disease: a double-edged sword with therapeutic potential / W. Martinet, P. Agostinis, B. Vanhooche [et al.] // *Clin. Sci. (London)*. – 2009. – Vol.116, №9. – P. 697-712.
28. Mizushima N. Protein turnover via autophagy: implications for metabolism / N. Mizushima, D.J. Klionsky // *Annu. Rev. Nutr.* – 2007. – Vol.27. – P. 19-40.
29. Autophagy fights disease through cellular self-digestion / N. Mizushima, B. Levine, A.M. Cuervo [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol.451, №7182. – P. 1069-1075.
30. Autophagy signaling in cancer and its potential as novel target to improve anticancer therapy / L. Moretti, E.S. Yang, K.W. Kim [et al.] // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2007. – Vol.8, №8. – P. 622-632.
31. The role of autophagy in the heart / K. Nishida, S. Kyoi, O. Yamaguchi [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2009. – Vol.16, №1. – P. 31-38.
32. Olzmann J.A. Aggresome formation and neurodegenerative diseases: therapeutic implications / J.A. Olzmann, L. Li, L.S. Chin // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol.15, №1. – P. 47-60.
33. Prock T.L. Embryonic cerebral cortical progenitors are resistant to apoptosis, but increase expression of suicide receptor DISC-complex genes and suppress autophagy following ethanol exposure / T.L. Prock, R.C. Miranda // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol.31. – P. 694-703.
34. Rajawat Y.S. Aging: central role for autophagy and the lysosomal degradative system / Y.S. Rajawat, Z. Hilioti, I. Bossis // *Ageing Res. Rev.* – 2009. – Vol.8, №3. – P. 199-213.
35. Potential therapeutic applications of autophagy / D.C. Rubinsztein, J.E. Gestwicki, L.O. Murphy [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2007. – Vol.6, №4. – P. 304-312.
36. Salminen A. Regulation of the aging process by autophagy / A. Salminen, K. Kaarniranta // *Trends Mol. Med.* – 2009. – Vol.15, №5. – P. 217-224.
37. Sanjuan M.A. Toll-like receptor signaling in the lysosomal pathways / M.A. Sanjuan, S. Milasta, D.R. Green // *Immunol. Rev.* – 2009. – Vol.227, №1. – P. 203-220.
38. Schonthal A.H. Endoplasmic reticulum stress and autophagy as targets for cancer therapy / A.H. Schonthal // *Cancer Lett.* – 2009. – Vol.275, №2. – P. 163-169.
39. Schultz J.B. Update on the pathogenesis of Parkinson's disease / J.B. Schultz // *J. Neurol.* – 2008. – Vol.255, Suppl.5. – P. 3-7.
40. Neuronal pigmented autophagic vacuoles: lipofuscin, neuromelanin, and ceroid as macroautophagic responses during aging and disease / D. Sulzer,

- E. Mosharov, Z. Tallozy [et al.] // J. Neurochem. – 2008. – Vol.106, №1. – P. 24-36.
41. Thorburn A. Apoptosis and autophagy: regulatory connections between two supposedly different processes / A. Thorburn // Apoptosis. – 2008. – Vol.13, №1. – P. 1-9.
42. Todde V. Autophagy: principles and significance in health and disease // V. Todde, M. Veenhuis, van der I.J. Klei // Biochem. Biophys. Acta. – 2009. – Vol.1792, №1. – P. 3-13.
43. Tsuchihara K. Autophagy and cancer: dynamism of the metabolism of tumor cells and tissues / K. Tsuchihara, S. Fujii, H. Esumi // Cancer Lett. – 2009. – Vol.278, №2. – P. 130-138.
44. Uchiyama Y. Autophagy-physiology and pathophysiology / Y. Uchiyama, M. Shibata, M. Koike // Histochem. Cell Biol. – 2008. – Vol.129, №4. – P. 407-420.
45. Vaccaro M.I. Autophagy and pancreas disease / M.I. Vaccaro // Pancreatology. – 2008. – Vol.8, № 4-5. – P. 425-429.
46. Autophagy: from basic science to clinical application / J. Van Limbergen, C. Stevens, E.R. Nimmo [et al.] // Mucosal Immunol. – 2009. – Vol.2, №4. – P. 315-330.
47. Senescence, apoptosis or autophagy? When a damaged cell must decide its path – a mini-review / J.M. Vicencio, L. Galuzzi, N. Tajeddine [et al.] // Gerontology. – 2008. – Vol.54, №2. – P. 92-99.
48. Aggregate-prone proteins are cleared from the cytosol by autophagy: therapeutic implications / A. Williams, L. Jahreiss, S. Saiki [et al.] // Curr. Top. Dev. Biol. – 2006. – Vol.76. – P. 89-101.
49. Yu L. The selectivity of autophagy and its role in cell death and survival / L. Yu, L. Strandberg, M.J. Lenardo // Autophagy. – 2008. – Vol.4, №5. – P. 567-573.
50. Zemke D. The mTOR pathway as a potential target for the development of therapies against neurological disease / D. Zemke, S. Azhar, A. Majid // Drug. News Perspect. – 2007. – Vol.20, №8. – P. 495-499.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 08.04.2010 р.
Рекомендовано до друку докт.мед.наук, професором Середюком Н.М.*

AUTOPHAGY - CLINICAL PERSPECTIVES

S. M. Genyk, O. I. Deltsova

*Ivano-Frankivs'k National Medical University;
Department of general surgery; Department of histology, cytology and embryology; 76000, Ivano-Frankivs'k, st. Galich, 2*

The review is devoted to interpretation results of modern investigations of the process of the autophagy and it takes part in development, proceeding, implications of this theoretical dates for future pathways of prevention aging, search of new methods of the therapy of cancer and different diseases

including neurodegenerative and cardiovascular diseases. In review was presented the results of regulation of the aging process by autophagy. It was bring the results of integrity of the autophagosomal-lysosomal network appears to be critical in the progression of aging. There was idea about the role of the endoplasmic reticulum stress and autophagy as target for cancer therapy. It was discussed the potential of pro- as well as anti-autophagic signaling pathways as targets for future cancer therapy. It was informed about the importance of neuronal survival factor through chaperone-mediated autophagy which links the deregulation of this pathway to Parkinson's disease. It was demonstrative the significance of autophagy in cellular health and disease of organs of alimentary system, cardio-vascular system, and cellular autophagy: surrender, avoidance and subversion by microorganisms.

Key words: *autophagy, aging, cancer, neurodegeneration's diseases.*