



**Franciszek
Seneczko**

**AUTOFAGIA
W NIENOWOTWOROWYCH
CHOROBAH
DERMATOLOGICZNYCH**

ŁÓDŹ 2026

AUTOFAGIA W NIENOWOTWOROWYCH CHOROBAH DERMATOLOGICZNYCH

Franciszek Seneczko

ŁÓDŹ 2026


WYDAWNICTWO
SPOŁECZNEJ AKADEMII NAUK

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Żebrowska

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Moczulski

Korekta językowa:

Aleksandra Wołosiuk-Burda

Skład, łamanie i projekt okładki:

Studio Grafpa, www.grafpa.pl

Zdjęcie na okładce:

© dr n. med. Michał Seneczko, prof. SAN (wygenerowano przy użyciu sztucznej inteligencji)

© Społeczna Akademia Nauk 2026

ISBN 978-83-66781-24-5



Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk

ul. Sienkiewicza 9

90-113 Łódź

wydawnictwo@san.edu.pl

SPIS TREŚCI

1. AUTOFAGIA	13
Piśmiennictwo	16
1.1. PODZIAŁ AUTOFAGII	19
MAKROAUTOFAGIA	19
Inicjacja (indukcja) i regulacja makroautofagii	22
Tworzenie fagoforu	27
Tworzenie autofagosomu	32
Tworzenie autofagolizosomu	33
Degradacja i ponowne wykorzystanie produktów degradacji	34
MIKROAUTOFAGIA	35
AUTOFAGIA ZALEŻNA OD BIAŁEK OPIEKUŃCZYCH	37
Piśmiennictwo	38
1.2. FUNKCJE AUTOFAGII	50
Piśmiennictwo	51
1.3. AUTOFAGIA NIESELEKTYWNA I SELEKTYWNA	54
AUTOFAGIA NIESELEKTYWNA	54
AUTOFAGIA SELEKTYWNA	54
MITOFAGIA	58
Mitochondria	58
Procesy mitofagii	60
Receptory/adaptory mitofagii	62
Mitofagia zależna od PINK1-Parkina	72
Mitofagia niezależna od PINK1-Parkina	73
Rozszczepienie i fuzja mitochondriów	74
Mitofagia za pośrednictwem STX17	78
Formacja mitofagosomu	78
Wydłużenie i zamknięcie mitofagosomu	79
Fuzja mitofagosomu z lizosomem	79
RETIKULOFAGIA	80
Struktura i funkcja siateczki śródplazmatycznej	80
Receptory retikulofagii	83
Receptory retikulofagii występujące u ssaków	84
Receptory retikulofagii występujące u drożdży	91

Procesy retikulofagii	93
Czynniki transkrypcyjne retikulofagii	94
Etapy retikulofagii	96
LIZOFAGIA	96
Lizosomy	96
Proces lizofagii	98
PROTEOFAGIA	100
Proteasom	100
Proces proteofagii	102
Szlak ubiquityna-proteasom	103
RYBOFAGIA	104
Rybosomy	104
Proces rybofagii	105
PEKSOFAGIA	106
Peroxysomy	106
Receptory/adaptery peksofagii	107
Wyznaczanie peroksysomów do degradacji	108
Sekwestracja peroksysomów	109
Degradacja peroksysomów	109
LIPOFAGIA	110
Lipoliza	110
Procesy lipofagii	110
NUKLEOFAGIA	112
Jądro komórkowe	112
Transport jądrowy receptorów hormonów steroidowych	116
Proces nukleofagii	117
AGREFAGIA	120
Receptory agrefagii	120
FERRYTYNOFAGIA	122
GLIKOFAGIA	123
KSENOFAGIA	124
Piśmiennictwo	126
1.4. AUTOFAGIA JAKO FORMA REGULOWANEJ ŚMIERCI KOMÓRKI	180
TYPY REGULOWANEJ ŚMIERCI KOMÓREK W OPARCIU O KRYTERIA	
MORFOLOGICZNE	183
Apoptoza	183
Martwica martwica kontrolowana	184
Inne formy śmierci komórki	185

Anoikis	186
Ferroptoza	186
Pyroptoza	187
PODGRUPY REGULOWANEJ ŚMIERCI KOMÓREK W OPARCIU	
O KRYTERIA MOLEKULARNE	188
Autofagia i programowa śmierć komórki	191
Śmierć komórki zależna od autofagii	192
ADCD – autofagia	194
ADCD – mitofagia	194
ADCD – retikulofagia	195
ADCD – autoza	195
Śmierć komórki za pośrednictwem autofagii	197
AMCD – apoptoza	197
AMCD – ferroptoza	198
AMCD – nekroptoza	200
INTERAKCJE POMIĘDZY PROCESAMI AUTOFAGII, APOPTOZY	
I NEKROPTOZY	202
Piśmiennictwo	206
1.5. AUTOFAGIA I UKŁAD IMMUNOLOGICZNY	228
ELIMINACJA PATOGENÓW WEWNĄTRZKOMÓRKOWYCH	228
MEDIATORY IMMUNOLOGICZNE	230
ODPORNOŚĆ NABYTA I ROZWÓJ LIMFOCYTÓW	230
SYGNALIZACJA PROZAPALNA	232
IMMUNOGENNA ŚMIEĆ KOMÓRKI	233
Piśmiennictwo	234
2. AUTOFAGIA W BARIERZE SKÓRNEJ	239
2.1. BARIERA SKÓRNA	239
NASKÓREK	240
Komórki i warstwy naskórka	240
Komórki naskórka	242
BŁONA PODSTAWNA	246
SKÓRA WŁAŚCIWA	248
SKÓRA JAKO POWŁOKA CIAŁA	249
Strukturalne komórki skóry właściwej	251
Komórki skóry właściwej pochodzenia szpikowego	254
Rola ochronna skóry	263
TKANKA PODSKÓRNA	267

PRZYDATKI SKÓRY	267
2.2. AUTOFAGIA W KOMÓRKACH BARIERY SKÓRNEJ	268
Komórki o profilu nieimmunologicznym	268
Keratynocyty	268
Melanocyty	270
Komórki Merkla	271
Komórki odporności wrodzonej	271
Neutrofile	271
Makrofagi	272
Komórki dendrytyczne naskórka	272
Komórki tuczne	273
Wrodzone komórki limfoidalne	274
Komórki NK	274
Komórki odporności adaptacyjnej	274
Limfocyty T	274
Limfocyty B	277
Fibroblasty skóry właściwej	277
Piśmiennictwo	278
 3. AUTOFAGIA W CHOROBAH SKÓRY	305
3.1. CHOROBY INFEKCYJNE SKÓRY	305
ZAKAŻENIA BAKTERYJNE	305
ZAKAŻENIA GRONKOWCOWE	306
Zapalenie mieszków włosowych (<i>folliculitis</i>)	307
Rzekome zapalenie mieszków włosowych brody (<i>pseudofolliculitis barbae</i> – PFB, <i>sycosis barbae</i> – SB)	307
Czyrak (<i>furuncle, boil</i>)	307
Gronkowcowy zespół oparzonej skóry (<i>staphylococcal scalded skin syndrome</i> – SSSS)	308
Zakażenia stopy cukrzycowej (<i>diabetic foot infections</i> – DFI)	308
Zapalenie powięzi (<i>fasciitis</i>)	309
ZAKAŻENIA PACIORKOWCOWE	314
ZAKAŻENIA MIESZANE, GRONKOWCOWO-PACIORKOWCOWE	316
Liszajec (<i>impetigo</i>)	316
Zapalenie tkanki łącznej (<i>cellulitis</i>)	316
ZAKAŻENIA MIKOBAKTERIAMI	316
Gruźlica skóry	319
Wprowadzenie	319

Gruźlica skóry	321
Mechanizmy immunologiczne w zakażeniu gruźliczym	323
Immunodiagnostyka gruźlicy	324
Rola autofagii w zakażeniu prątkiem gruźlicy	324
Unikanie degradacji autofagicznej przez prątki gruźlicy	327
Blokowanie autofagii	327
Ucieczka patogenu z fagosomów	329
Wykorzystywanie autofagii	329
Trąd	331
Rola autofagii w zakażeniu prątkami trądu	334
Unikanie degradacji autofagicznej przez prątki trądu	336
Blokowanie autofagii	336
Ucieczka patogenu z fagosomów	338
KRĘSTKOWICE	338
Choroba z Lyme	339
Autofagia	340
Leptospiroza	341
Autofagia	343
Kiła	344
Autofagia	345
ZAKAŻENIA YERSINIA	348
Dżuma	349
Autofagia	349
INNE CHOROBY BAKTERYJNE	351
Listerioza	351
Autofagia w zakażeniach <i>Listeria monocytogenes</i>	352
Unikanie degradacji autofagicznej <i>Listeria monocytogenes</i>	353
Ucieczka patogenu z fagosomów	354
Bruceloza	354
Patogeneza brucelozy	355
Mechanizmy zakażenia oraz obrona przed patogenami z rodzaju <i>Brucella</i>	356
Patogeny <i>Brucella</i> a procesy autofagii	357
ZAKAŻENIA WIRUSOWE	363
Wirus Epsteina-Barr	364
Wirus opryszczki zwykłej	367
Wirus ospy wietrznej i półpaśca	367
Wirus brodawczaka ludzkiego	369
PROCESY AUTOFAGII W ZAKAŻENIACH WIRUSOWYCH	372

Autofagia w patogenezie zakażenia wirusowego	372
Autofagia i wrodzona odporność przeciwwirusowa	373
Rola receptorów rozpoznawania wzorców oraz interferonu.	373
Autofagia i replikacja wirusa	374
Autofagia i prezentacja antygeny wirusowego	375
Mechanizmy autofagii w zakażeniach wirusowych	375
Autofagia w odniesieniu do omawianych wirusów	376
Wirus Epsteina-Barr	376
Wirus opryszczki zwykłej (pospolitej)	377
Wirusy brodawczaka ludzkiego	378
Wirus ospy wietrznej i półpaśca	379
Unikanie degradacji autofagicznej przez wirusy	382
Procesy endocytozy	382
Procesy egzocytozy	382
Manipulacja wirusów procesami autofagii	383
ZAKAŻENIA GRZYBICZE	387
Zakażenia wywołane przez grzyby drożdżopodobne z rodzaju <i>Candida</i>	387
Zakażenia sromu i pochwy	388
Zakażenia mieszków włosowych wywołane przez <i>Candida</i>	389
Autofagia w zakażeniach grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju <i>Candida</i>	389
Zakażenia pleśniami z rodzajów <i>Aspergillus</i> i <i>Penicillium</i>	392
Autofagia w zakażeniach grzybami pleśniowymi	392
Piśmiennictwo	393
3.2. REAKCJE ALERGII I NIETOLERANCJI.	467
ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY	467
Autofagia w atopowym zapaleniu skóry	473
Piśmiennictwo	478
3.3. PRZEWLEKŁE CHOROBY ZAPALNE	488
ŁUSZCZYCA	488
Łuszczyca zwyczajna	492
Łuszczyca krostkowa uogólniona.	502
Łuszczycowe zapalenie stawów	504
Rola autofagii w łuszczycy (PS)	507
Geny związane z autofagią w łuszczycy	507
Stężenia i aktywność białek związanych z autofagią	508
Udział autofagii w podtrzymywaniu stanu zapalnego	509
Rola autofagii w niekontrolowanej proliferacji i różnicowaniu keratynocytów	510
Rola autofagii w angiogenezie	510
Nukleofagia	511

Inne	511
Autofagia w łuszczykowym zapaleniu stawów	512
Piśmiennictwo	512
TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY	531
Podłoże genetyczne	531
Uwarunkowania środowiskowe	533
Autoprzeciwi ciała	533
Śmierć komórkowa	534
Charakterystyka kliniczna	534
Diagnostyka SLE	535
Toczeń rumieniowaty układowy i procesy autofagii	535
ZESPÓŁ SJÖGRENA	541
Pierwotny zespół Sjögrena	541
Wtórny zespół Sjögrena	548
Autofagia w zespole Sjögrena	548
TWARDZINA UKŁADOWA	550
Wstęp	550
Podłoże genetyczne	551
Zmiany naczyniowe	551
Autoprzeciwi ciała oraz autoimmunizacja komórkowa	553
Dysfunkcja fibroblastów i akumulacja kolagenu	554
Objawy kliniczne	555
Kryteria diagnostyczne	556
Biomarkery w twardzinie układowej	556
Rola autofagii	557
Piśmiennictwo	564
3.4. ZABURZENIA BARWNIKOWE NA PODŁOŻU NIEPRAWIDŁWEJ	
 MELANOGENEZY	589
 BIELACTWO NABYTE	589
Autofagia	591
Piśmiennictwo	593
3.5. CHOROBY WŁOSÓW	597
 ŁYSIENIE PLACKOWATE	597
Podłoże patogenetyczne	597
Autofagia	598
Piśmiennictwo	599
WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE	603

1. AUTOFAGIA

Pojęcie autofagii pochodzi od greckiego słowa φαγειν (*fagein* – jeść) oraz przedrostka αὐτός (*autós* – sam); autofagia zatem, określana również jako autofagocytoza, oznacza „samozjadanie” lub „samostrawienie” i jest szlakiem wewnątrzkomórkowym, za pomocą którego części składowe komórki, takie jak białka i organelle, są dostarczane do lizosomu (u ssaków) lub wakuoli (w drożdżach i roślinach) w celu degradacji.

Termin autofagia został wprowadzony w latach 60. XX wieku przez belgijskiego lekarza, cytologa Christiana René de Duve w trakcie pracy nad odkryciem lizosomów i następnie przyjęty w celu odróżnienia degradacji składników wewnątrzkomórkowych (autofagia) od wchłaniania i degradacji substancji zewnątrzkomórkowych, co zostało określone jako heterofagia. Z kolei w 1993 roku japoński biolog komórkowy, późniejszy laureat Nagrody Nobla, Yoshinori Ohsumi opisał genetyczny ekran w drożdżach poddawanych pozbawieniu azotu (głodzonych), co doprowadzało do izolacji mutantów z defektem autofagii, kontrolowanych przez produkty genów *ATG* (*AuTophagy-related*).

Autofagia, zwana również II typem programowej śmierci komórki, jest procesem biologicznym, ewolucyjnie wysoce konserwatywnym, który prawdopodobnie pojawił się przed miliardem lat u organizmów jednokomórkowych w następstwie ich adaptacji do warunków braku pożywienia. Proces autofagii wymaga wewnątrzkomórkowych

przedziałów błonowych i występuje u wszystkich organizmów zbudowanych z komórek, posiadających jądro komórkowe z chromosomami (eukariontów), od drożdży do organizmów ssaków, z człowiekiem na czele, natomiast nie występuje natomiast u prokariotów (bakterie i archeony). Autofagia posiada fundamentalne znaczenie dla fizjologii komórek oraz zdrowia organizmu, ponieważ zapobiega gromadzeniu się toksycznych agregatów białkowych, usuwa uszkodzone organelle oraz zapewnia komórce, a w tym organizmowi, substraty bioenergetyczne niezbędne do przeżycia.

W warunkach optymalnych autofagia zachodzi na poziomie podstawowym we wszystkich komórkach, natomiast proces znacząco nasila się w następstwie działania różnych czynników stresorodnych, zarówno nieożywionych, czyli fizykochemicznych (abiotycznych), jak i ożywionych (biotycznych), czyli polegających na bezpośrednim lub pośrednim oddziaływaniu żywych organizmów na inne organizmy. Procesy autofagii mogą zarówno promować, jak i hamować śmierć komórek, co jest zależne od kontekstów procesów komórkowych, w tym możliwych powiązań pomiędzy autofagią i apoptozą.

Autofagia wraz z apoptozą stanowią kluczowe mechanizmy biochemiczne kontrolujące homeostazę organizmu i komórki. W przeciwieństwie do procesów martwicy (miejscowe obumarcie komórek, tkanek lub narządów w wyniku działania czynników

uszkodzających) i apoptozy (programowa śmierć komórki, mająca na celu zniszczenie uszkodzonej lub niepożądanego komórki) autofagia zachowuje homeostazę komórkową poprzez recykling wybranych wewnątrzkomórkowych organelli i substancji chemicznych, przez co spełnia liczne role zarówno w procesach fizjologicznych, jak i patologicznych – w wielu przypadkach może być strategią przeżycia komórki.

Istotę autofagii stanowi katabolizm polegający na procesie samostrawienia komórki pod wpływem enzymów pochodzących z lizosomu tej samej komórki. Jest to kontrolowana wewnątrzkomórkowa degradacja przez komórkę niepotrzebnych lub uszkodzonych składników cytoplazmatycznych, w tym białek o długim okresie półtrwania oraz uszkodzonych i dysfunkcyjnych organelli komórkowych, a także mikroorganizmów i cząstek chemicznych, co stanowi podstawę zapobiegania akumulacji tych struktur oraz zapewnienia homeostazy organizmu, niezbędną do prawidłowego funkcjonowania, wzrostu i rozwoju komórek. Autofagia uczestniczy również w hamowaniu procesów nowotworzenia, a także jest odpowiedzią adaptacyjną na niedobór składników odżywczych, stres oksydacyjny i stres cieplny. W wymienionych procesach autofagii kluczową rolę odgrywają lizosomy, określane również jako „żołądek komórki”.

Autofagia może przebiegać drogą kanoniczną lub niekanoniczną; obydwa typy mają zróżnicowany charakter mechanizmów prowadzących do obrony przed stresem immunologicznym, a także mechanizmów pośredniczących w immunologicznej samotolerancji, dotyczącej

zarówno zagrożeń wewnątrzkomórkowych, jak i pozakomórkowych. Jedną z funkcji autofagii jest również udział w terminalnej keratynizacji komórek naskórka, wzroście włosów we wczesnych stadiach różnicowania, degradacji melanosomów w naskórku oraz proliferacji melanocytów.

W przebiegu autofagii cytozol i organelle są sekwestrowane w pęcherzykach z podwójną błoną, które dostarczają zawartość do lizosomu/wakuoli w celu degradacji. W większości przypadków sekwestracja materiału cytoplazmatycznego przez błonny tworzący się autofagosomu odbywa się w sposób losowy. W niektórych jednak przypadkach dochodzi do selektywnej degradacji organelli lub ubikwitynowanych białek, za rozpoznanie których odpowiada białko p62/SQSTM1 (Tabela 1.1.) wiążące się z LC3 zlokalizowanym w wewnętrznej błonie autofagosomu i jednocześnie – poprzez swoją domenę asocjacji ubikwityny (*UBA domain*) – z białkami naznaczonymi ubikwityną. Autofagiczna degradacja może dotyczyć także białek proapoptotycznych lub wykonawczych apoptozy, co zmniejsza prawdopodobieństwo jej aktywacji.

Produkty odzyskane w procesie autofagii służą często ponownie za materiał budulcowy i energetyczny. Ma to szczególne znaczenie w przypadku głodzenia. Brak składników odżywczych prowadzi do zahamowania aktywności kinazy serynowo-treoninowej ssaków przez rapamycynę – tzw. ssaczy cel rapamycyny (*mammalian target of rapamycin kinase* – mTOR), co indukuje odpowiedzi komórkowe, w tym zatrzymanie rozwoju komórki w fazie G1 oraz zatrzymanie syntezy białek,

zburzenia transkrypcji białek, a także aktywującej autofagię białkowej kinazy ULK1.

Według kolejnej definicji autofagię określa się również jako proces, w którym pojawiają się czynnościowe markery autofagii: 1) lipidacja lekkich łańcuchów białka 3 związanego z mikrotubulami (*protein light chain 3* – LC3); 2) zwiększona degradacja autofagalnych substratów w mechanizmie adaptor autofagiczny p62/SQSTM1/sekwestrosom-1 (*p62/SQSTM1/Sequestosome-1*) – białko adaptorowe zaangażowane głównie w transport, degradację i niszczenie różnych białek, które współpracuje ze składnikami autofagii oraz szlakiem degradacji ubikwityna-proteasom; wymienione wszechstronne białko jest zaangażowane w genetyczną stabilność lub modyfikację, regulację potranskrypcyjną oraz funkcję białek i może być zahamowane przez inhibitory autofagii, takie jak czynniki wpływające na szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (*phosphoinositide 3-kinase* – PI3K), w tym białko związane z sortowaniem wakuolowym 34 (*vesicular*

protein sorting 34 – Vps34), które fosforyluje fosfatydyloinozytol do 3-fosforanu fosfatydyloinozytolu.

Autofagia jest uznawana powszechnie za mechanizm ochrony/przetrwania komórek, ponieważ przy jej udziale zostają usuwane toksyczne lub przestarzałe białka i organelle, a także poddawane recyklingowi produkty degradacji w celu ponownego wykorzystania ich jako źródła energii oraz metabolitów w szlakach anabolicznych. Jednakże zakłócenie jej mechanizmów lub nadmierny przepływ autofagiczny może także prowadzić do śmierci komórki, co zaobserwowano pierwotnie u muszki owocowej należącej do rodziny *Drosophilidae*, a następnie w układach ssaków.

Wady autofagii mogą wywoływać hiperzapalną reakcję skórną, spowodowaną aktywacją inflamasomów, aktywację reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* – ROS), a także nieprawidłowe uwalnianie prozapalnych cytokin, co może odgrywać rolę w patogenezie niektórych chorób skóry.

Tabela 1.1. Adaptory/receptory inne niż Atg i ich udział w mechanizmach autofagii

Typy adaptorów/receptorów	Białka/kompleksy	Funkcje w procesie autofagii
zależne od ubikwityny	p62/SQSTM1	adaptory ładunków rozpuszczalnych rozpoznające ubikwitynę
	NBR1	
	NDP52/CALCOCO2	
	OPTN	
	TAX1BP1	
	TOLLIP49	
organizacja fagosomu	ESCRT kompleks (u drożdży VPS4)	zamknięcie autofagosomu/ inwaginacja w mikroautofagii

Typy adaptorów/receptorów	Białka/kompleksy	Funkcje w procesie autofagii
	rodzina białek SNARE: STX17-SNAP29-VAMP7/VAMP8, YKT6-SNAP29-STX7	
organizacja autofagolizosomu	PLEKHM1 (członek 1 rodziny M zawierający domenę homologii plekstryny)	fuzja autofagosom-lizosom
	małe GTPazy: RAB7	
proces enzymatyczny	fosfolipaza	degradacja wewnętrznej błony autofagosomalnej
ponowne wykorzystanie procesów degradacji	PIP5K1A, PIP5K1B, klatryna – białko opłaszczające wpuklenia błony komórkowej (jamki klatrynowe) komórek eukariotycznych, kompleks adaptorowy AP2, KIF5B, DNM2	autofagiczna reformacja lizosomów
	SNX4, SNX5, SNX17	recykling ładunku autofagosomalnego

Piśmiennictwo

1. Borek S., Ruta-Piosik M., Paluch E., Pietrowska-Borek M., *Selektywne rodzaje autofagii*, Post. Biol. Komórki 2015, 42(3), 505–538.
2. Cha-Molstad H., Yu J.E., Feng Z., Lee S.H., Kim J.G., Yang P. i wsp., *p62/SQSTM1/Sequestrome-1 is an N-recognin of the N-end rule pathway which modulates autophagosome biogenesis*, Nat. Commun. 2017, 8(1), 102, doi: 10.1038/s41467-017-00085-7.
3. Czaja M.J., *Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease*, Gastroenterology 2011, 140(7), 1895–1908, doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.038.
4. Denton D., Nicolson S., Kumar S., *Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts*, Cell Death Differ. 2012, 19, 87–95, doi: 10.1038/cdd.2011.146.
5. Dereń-Wagemann I., Kiełbiński M., Kuliczkowski K., *Autofagia – proces o dwóch obliczach*, Acta Haematol. Pol. 2013, 44(4), 383–391, doi: 10.1016/j.achaem.2013.05.003.
6. Feng Y., He D., Yao Z., Klionsky D.J., *The machinery of macroautophagy*, Cell Res. 2014, 24(1), 24–41, doi: 10.1038/cr.2013.168.
7. Fitzwalter B.E., Thorburn A., *Recent insights into cell death and autophagy*, FEBS J. 2015, 282(22), 4279–4288, doi: 10.1111/febs.13515.
8. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agistinis P. i wsp., *Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*, Cell Death Differ. 2018, 25(3), 486–541, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.

9. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agistinis P. i wsp., *Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012*, *Cell Death Differ.* 2012, 19(1), 107–120, doi: 10.1038/cdd.2011.96.
10. Goodall M.L., Fitzwalter B.E., Zaheedi S., Wu M., Rodriquez D., Mulcahy-Levy J.M. i wsp., *The autophagy machinery controls cell death switching between apoptosis and necroptosis*, *Dev. Cel* 2016, 37(4), 337–349, doi: 10.1016/j.devcel.2016.04.018.
11. Green D.R., Levine B., *To be or not to be? How selective autophagy and cell death govern cell fate*, *Cell* 2014, 157(1), 65–75, doi: 10.1016/j.cell.2014.02.049.
12. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, *Dermatology* 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
13. Harnett M.M., Pineda M.A., Latré de Laté P., Eason R.J., Besteiro S., Harnett W. i wsp., *From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home*, *Biomed. J.* 2017, 40(1), 9–22, doi: 10.1016/j.bj.2016.12.004.
14. He C., Klionsky D.J., *Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy*, *Annu. Rev. Genet.* 2009, 43, 67–93, doi: 10.1146/annurev-genet-102808-114910.
15. Hou W., Han J., Lu C., Goldstein L.A., Rabinowich H., *Autophagic degradation of active caspase-8: a crosstalk mechanism between autophagy and apoptosis*, *Autophagy* 2010, 6(7), 891–900, doi: 10.4161/auto.6.7.13038.
16. Kasprowska-Liśkiewicz D., *Komórka na granicy życia i śmierci, czyli oddziaływania między procesami autofagii i apoptozy*, *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2017, 71, 825–841.
17. Kroemer G., Levine B., *Autophagic cell death: the story of a misnomer*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2008, 9(12), 1004–1010, doi: 10.1038/nrm2529.
18. Levine B., Kroemer G., *Autophagy in the pathogenesis of disease*, *Cell* 2008, 132(1), 27–42, doi: 10.1016/j.cell.2007.12.018.
19. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, *Cell Death Dis.* 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
20. Mizushima N., Komatsu M., *Autophagy: renovation of cell and tissues*, *Cell* 2011, 147(4), 728–741, doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
21. Mizushima N., Levine B., *Autophagy in mammalian development and differentiation*, *Nat. Cell. Biol.* 2010, 12(9), 823–830, doi: 10.1038/ncb0910-823.
22. Mizushima N., Levine B., Cuervo A.M., Klionsky D.J., *Autophagy fights disease through cellular self-digestion*, *Nature* 2008, 451(7182), 1069–1075, doi: 10.1038/nature06639.
23. Nagar R., *Autophagy: A brief overview in perspective of dermatology*, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017, 83(3), 290–297, doi: 10.4103/0378-6323.196320.
24. Paduch R., Klatka M., Klatka J., *Rodzaje śmierci komórki*, *Pom. J. Life Sci.*, 2015, 61(4), 411–418, doi: 10.21164/pomjlifesci.426.

25. Roufayel R., Younes K., Al-Sabi A., Murshid N., *BH3-only proteins Noxa and Puma are key regulators of induced apoptosis*, Life 2022, 12(2), 256, doi: 10.3390/life12020256.
26. Schuck S., *Microautophagy – distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes*, J. Cell Sci. 2020, 133(17), doi: 10.1242/jcs.246322.
27. Seneczko M., *Rola autofagii w wybranych chorobach skóry*, Dermatologia Praktyczna 2020, 3(68), 49–60.
28. Sil P., Mouse G., Martinez J., *A ravenous defense: canonical and non-canonical autophagy in immunity*, Curr. Opin. Immunol. 2018, 50, 21–31, doi: 10.1016/j.coi.2017.10.004.
29. Simon H.-U., Friis R., Tait S.W.G., Ryan K.M., *Retrograde signaling from autophagy modulates stress responses*, Sci. Signal. 2017, 10(468), doi: 10.1126/sci-signal.aag279.
30. Starokadomskyy P., Dmytruk K.V., *A bird's-eye view of autophagy*, Autophagy 2013, 9(7), 1121–1126, doi: 10.4161/auto.24544.
31. Tang J., Li Y., Shuli X., Li J., Yang Q., Ding K. i wsp., *Sequestosome 1/p62: A multitasker in the regulation of malignant tumor aggregation (Review)*, Int. J. Oncol. 2021, 59(4), 77, doi: 10.3892/ijo.2021.5257.
32. Thumm M., Egner R., Koch B., Schlumberger M., Straub M., Veenhuis M. i wsp., *Isolation of autophagocytosis mutants of Saccharomyces cerevisiae*, FEBS Lett. 1994, 349(2), 275–280, doi: 10.1016/0014-5793(94)00672-5.
33. Tomasiak M., Cichacz B., Pedrycz A., *Autofagia – adaptacyjne mechanizmy molekularne w warunkach głodu*, Pol. Hyp. Res. 2015, 52(3), 71–75, doi: 10.1515/phr-2015-0018.
34. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N., *Autophagy genes in biology and disease*, Nat. Rev. Genet. 2023, 24(6), 382–400, doi:10.1038/s41576-022-00562-w.
35. Yang Z., Klionsky D.J., *Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation*, Curr. Opin. Cell Biol. 2010, 22(2), 124–131, doi: 10.1016/j.ceb.2009.11.014.
36. Yoshihara N., Ueno T., Takagi A., Oliva Trejo J.A., Haruna K., Suga Y. i wsp., *The significant role of autophagy in the granular layer in normal skin differentiation and hair growth*, Arch. Dermatol. Res. 2015, 307(2), 159–169, doi: 10.1007/s00403-014-1508-0.
37. Zhang S., Yazaki E., Sakamoto H., Yamamoto H., Mizushima N., *Evolutionary diversification of the autophagy-related ubiquitin-like conjugation systems*, Autophagy 2022, 18(12), 2969–2984, doi: 10.1080/15548627.2022.2059168.
38. Zhao M., Duan X.H., Wu Z.Z., Gao C.C., Wang N., Zheng Z.H., *Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and T-cell subsets in active systemic lupus erythematosus*, Am. J. Clin. Exp. Immunol. 2017, 6(4), 43–51.

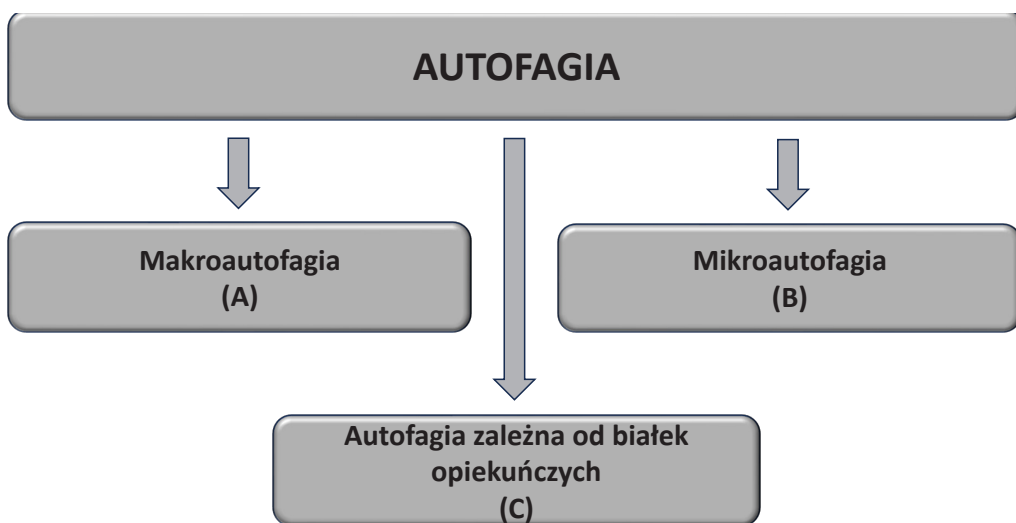
1.1. PODZIAŁ AUTOFAGII

Autofagia polega na dostarczaniu ładunku cytoplazmatycznego do lizosomu w celu degradacji. Udział autofagii w zachowaniu homeostazy cytoplazmy i jądra komórkowego odbywa się kilkoma drogami. W zależności od mechanizmu dostarczania do lizosomu ładunku komórkowego przeznaczonego do degradacji oraz sposobu połączenia substratu z lizosomem wyróżnia się dwa typy autofagii: makroautofagię i mikroautofagię. Dodatkowo wyróżniono także autofagię zależną od białek opiekuńczych – chaperonów (*chaperones*) (Rycina 1.1.1.).

Makroautofagia i mikroautofagia są wysoce konserwatywnymi eukariotycznymi procesami komórkowymi, w przebiegu których degradacji ulega materiał cytoplazmatyczny w lizosomach. Podstawową i wspólną cechą fizjologiczną obydwu

procesów jest dostarczenie składników odżywczych w sytuacjach ich niedoboru, na przykład w okresach głodu lub rozwoju. Poza tym cechą autofagii jest utrzymywanie homeostazy komórkowej poprzez selektywną degradację białek, organelli komórkowych oraz obcych cząsteczek. Wymienione procesy charakteryzują się specyficzną dynamiką błony, którą regulują poszczególne białkowe produkty genów autofagii, co dotyczy szczególnie indukcji autofagii, organizacji błon oraz rozpoznawania ładunku. W omawianych procesach uczestniczą także inne cząsteczki – niektóre wspólne dla obydwu procesów.

Prototypową postać autofagii stanowi makroautofagia. Z tego powodu – jeśli nie określono inaczej – w całym opracowaniu termin autofagia oznacza makroautofagię.



Rycina 1.1.1. Podział autofagii

MAKROAUTOFAGIA

Makroautofagia stanowi główny mechanizm kataboliczny, który komórki eukariotyczne

wykorzystują do utrzymania homeostazy składników odżywczych oraz kontroli jakości organelli. Proces makroautofagii (autofagii

kanonicznej) jest kontrolowany przez ekspresję ewolucyjnie konserwatywnych genów związanych z autofagią (*autophagy related gene* – ATG) kodujących niezbędne do tworzenia autofagosomów białka (Atg). W zdecydowanej większości geny ATG warunkują skuteczne tworzenie zamkniętych autofagosomów, które następnie ulegają połączeniu z lizosomami. U eukariontów wyższych wiele genów ATG wykazuje cechy zróżnicowania się funkcjonalnego, co ułatwia dostarczanie ładunku zewnątrzkomórkowego do lizosomu. W szlaku degradacji lizosomalnej jest zwykle zaangażowanych około 16–20 zachowanych w rdzeniu genów ATG. Proces ten jest wspomagany przez różnorodne sygnały wewnątrz- i zewnątrzkomórkowe.

Białka związane z autofagią (Atg) po raz pierwszy zostały opisane w drożdżach piwnych przez profesora Yoshinoriego Ohsumi w latach 90. XX wieku. Z czasem zidentyfikowano ponad 40 ATG w drożdżach, spośród których około połowa wykazuje istotną homologię z ATG u ssaków. Kodowane przez ATG białka Atg są podzielone na odrębne grupy biochemiczne i funkcjonalne, które oddziałują na określonych etapach tworzenia autofagosomu.

W procesie makroautofagii decydującą rolę odgrywają białkowe produkty genów ATG, spośród których szczególne znaczenie wykazują związane z autofagią (Atg) dwa systemy koniugacji podobne do ubikwityny, takie jak białko 8 związane z autofagią (*autophagy-related protein 8* – Atg8) i białko 12 związane z autofagią (*autophagy-related protein 12* – Atg12).

Szlak makroautofagii został zaobserwowany u ssaków w latach 60. XX wieku. Makroautofagia występuje najczęściej i jest odpowiedzialna za degradację kompleksów białkowych, które znajdują się w cytoplazmie kompleksów białkowo-lipidowych, a także organelli oraz struktur błoniastych.

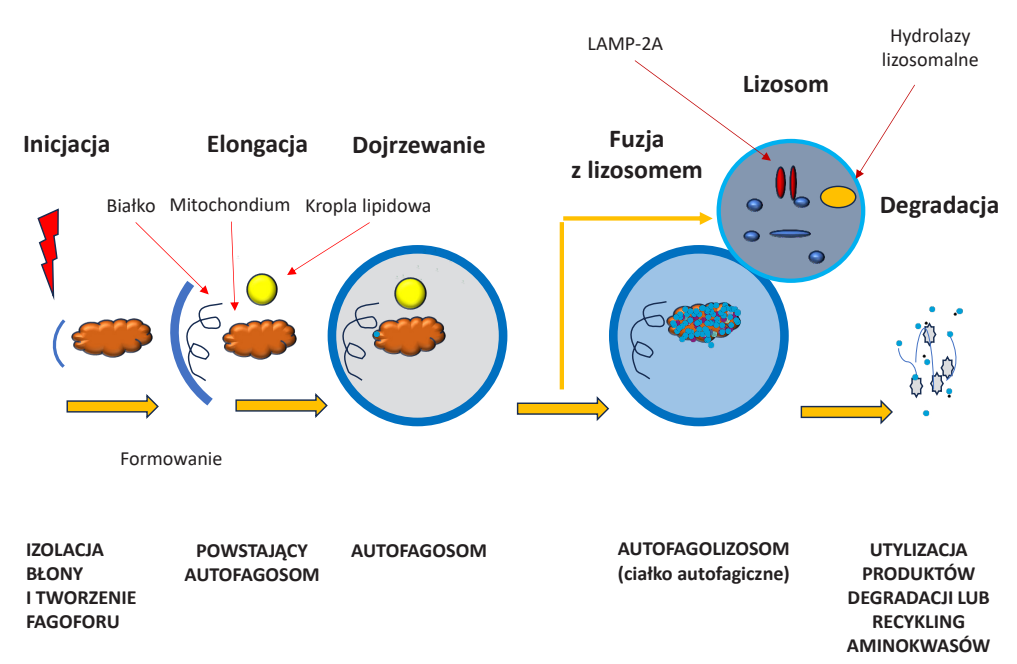
Główne mechanizmy autofagii są procesem wieloetapowym (wielofazowym), składającym się z następujących po sobie czterech etapów (faz), do których należą (Tabela 1.1.1.):

- inicjacja (indukcja) i regulacja autofagii, obejmująca utworzenie błony izolującej, określanej jako fagofor;
- tworzenie autofagosomu poprzez elongację fagoforu wraz z jego przekształceniem w zamknięty, otoczony podwójną błoną autofagosomową;
- transport i fuzja zewnętrznej błony autofagosomu z lizosomem i utworzenie autofagolizosomu;
- zakończenie autofagii, czyli degradacja wewnętrznej błony autofagolizosomu oraz ładunku autofagosomalnego przez hydrolazy oraz uwolnienie produktów degradacji do cytozolu przez transportery/permeazy, gdzie mogą być ponownie wykorzystane do syntezy biomakromolekuł lub w innych szlakach metabolicznych (Rycina 1.1.2.).

Każdy z wymienionych etapów może pełnić inną funkcję, a wszystkie są poprzedzone procesami indukcji (inicjacji) oraz regulacjami autofagii, w których istotną rolę odgrywają białka Atg.

Tabela 1.1.1. Etapy autofagii

Etap autofagii	Czynniki warunkujące przebieg etapu
inicjacja (indukcja) i regulacja autofagii	kompleks zawierający Atg1/ULK1
tworzenie autofagosomu	kompleks III klasy PI3K/Atg14
	kompleks Atg9-Atg2-WIPI-1 (Atg18)
	kompleks Atg5-Atg12-Atg16L1
transport i fuzja zewnętrznej błony autofagosomu z lizosomem	Rab 7 – mała GTPaza z rodziny Rab warunkująca dojrzewanie autofagosomów i endosomów
	ektopowy homolog białka autofagii granulek P 5 (EPG5)
	homotypowa fuzja i sortowanie białek (HOPS)
	członek 1 rodziny M zawierający domenę homologii plekstryny (PLEKHM1)
degradacja ładunku autofagosomalnego	receptor białka przyłączającego rozpuszczalny czynnik wrażliwy na N-etylomaleimid (SNARE)
	hydrolazy, transportery ładunku



Rycina 1.1.2. Proces makroautofagii

Inicjacja (indukcja) i regulacja makroautofagii

W komórkach drożdży zidentyfikowano 34 różne białka należące do autofagii (Atg1 – Atg34). Białkom tym odpowiadają 34 homologii powstające w wyniku specjalizacji (ortologii) u wyższych eukariontów. Proces autofagii jest regulowany przez kilka szlaków.

W warunkach *in vivo* regulacją autofagii zarządza układ hormonalny, w szczególności insulina, która tłumi autofagię wątroby, w przeciwieństwie do glukagonu, który autofagię wątroby wzmacnia. Do regulacji autofagii przyczyniają się również inne hormony oraz czynniki wzrostu. Wchodząca w skład hematopoetycznych czynników wzrostu (*hematopoietic growth factors* – HGF) interleukina-3 (IL-3) hamuje autofagię poprzez regulację dostępności składników odżywczych.

Procesy autofagii są inicjowane i kontrolowane przez różne szlaki sygnałowe związane ze wzrostem i odżywianiem. Głównym czynnikiem inicjującym autofagię jest kompleks kinaz białkowych Atg1/kinaza aktywująca autofagię Unc-51 (*Unc-51-like kinase* -1 – ULK1) (Atg1/ULK1). ULK1 Ser 757 ulega defosforylacji przez fosfatazę białkową 2A (*protein phosphatase 2A* – PP2A) oraz – po oddzieleniu mTOR – przez zależną od magnezu izoformę delta fosfatazy białkowej 1D (*protein phosphatase 1D magnesium-dependent delta* – PPM1D). Atg1/ULK1 wpływa na fosforylację białka Becklin-1 oraz rekrutuje i aktywuje białko związane z sortowaniem wakuolowym 34 (Vps34) zawierające kompleks kinazy 3-fosfatydylinozytolu (Pi3K) (kinazy klasy III), który jest niezbędny do produkcji 3-trifosforanu 1-fosfatydylinozytolu, (*phosphatidylinositol*

3-triphosphate – PI3P), a także do rekrutacji czynników autofagii do błony autofagosomalnej.

Atg/ULK1 oddziałuje na szlak sygnałowy białkowej kinazy serynowo-treoninowej, której aktywność jest hamowana przez rapamycynę (mTOR) oraz przez szlak kinazy aktywowanej przez adenozylo-5'-monofosforan (*adenosine 5'-monophosphate* – AMP) – (*AMP-activated protein kinase* – AMPK). Z kolei AMPK fosforyluje ULK1 Ser 317 i Ser 777, co ułatwia tworzenie kompleksu ULK1. W tej funkcji pośredniczą reakcje komórkowe na stres, szczególnie na głód i utlenianie. Głównym regulatorem składników odżywczych jest oddziałująca na sygnały aminokwasów i insuliny kinaza mTOR, która jest aktywowana w środowisku bogatym w składniki odżywcze. Promuje to wzrost komórek i syntezę białek oraz skutkuje pobudzeniem komórek do proliferacji i zahamowaniem autofagii; aktywna mTOR uniemożliwia indukcję autofagii na drodze fosforylacji i inaktywacji ULK1/2 oraz białka 13 związanego z autofagią (*autophagy-related protein* 13 – Atg13); jest to zatem negatywny regulator autofagii oraz indukcji autofagii w celu promocji przeżycia komórkowego w procesach autofagicznej śmierci komórek.

Kinaza serynowo-treoninowa, której aktywność jest hamowana przez mTOR, jest członkiem nadrodziny kinaz zależnych od kinazy 3-fosfatydylinozytolu, za czym przemawia silna homologia C-końca mTOR z domeną katalityczną kinazy 3-fosfatydylinozytolu. Kinaza kontroluje różne aspekty fizjologii komórkowej, takie jak żywotność i różnicowanie, transkrypcje, translacje, wielkość komórek, organizację cytoszkieletu,

degradacje białek i autofagii, natomiast jej aktywność regulują rozmaite sygnały, w tym dostępność składników odżywczych i stan energetyczny komórki, hormony, czynniki wzrostu oraz czynniki stresorodne – niedotlenienie, szok cieplny, uszkodzenie DNA oraz infekcje wirusowe.

W komórkach ssaków mTOR jest katalityczną podjednostką dwóch odrębnych kompleksów heteromerycznych, takich jak:

- mTORC1 – kompleks 1 kinazy mTOR, składający się z kinazy mTOR, białka raptor (*regulatory associated protein of mTOR*) i białka mLST8/GβL (*mammalian LST8/G-protein, β-subunit like protein*), bogaty w prolinę substratu Akt o masie cząsteczkowej 40 kDa (*proline-rich Akt substrate of 40 kDa* – PRAS40). Kluczowym mediatorem sygnalizacji mTORC1 w makroautofagii/autofagii jest ULK1, która funkcjonuje jako kompleks białkowy poprzez interakcje z Atg13, białkiem typu *coiled-coil* indukowanym przez RB1 – białko kodowane przez gen supresorowy *RB1* (*RB1-inducible coiled-coil protein 1* – RB1CC1) / białkiem o masie 200 kDa oddziałującym z rodziną kinaz adhezyjnych (*family integrating protein of 200 kDa* – FIP200) i Atg101;
- mTORC2 – kompleks 2 kinazy mTOR, składający się z kinazy mTOR, białka RICTOR (*rapamycin-intensive companion of mTOR*), białka GβL (*G-protein, β-subunit like protein*) i białka związanego z aktywowaną stresem kinazą białkową ssaków 1 (*mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1* – mSIN1).

Kompleks 1 kinazy mTOR (mTORC1), wrażliwy na immunosupresyjną rapamycynę (*sirolimus*) – na drodze fosforylacji rybosomalnej kinazy białkowej S6K1 (*ribosomal protein S6 kinase beta-1* – S6K1) – oraz izoformę białka 1, wiążącego eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E (*eukaryotic initiator factor 4E-binding protein 1* – 4E-BP1), promuje translację mRNA i biogenezę rybosomów, co odgrywa główną rolę w regulacji zdolności katabolicznej procesu autofagii, w tym regulację proliferacji, przeżycia i ruchliwości komórek. Poza tym mTORC1 promuje syntezę białek i lipidów, genezę rybosomów, a także transport składników odżywczych.

Z kolei kompleks mTORC2, w zasadzie niewrażliwy na rapamycynę, reguluje cytoszkielet aktynowy, a także aktywność kinazy PKC, należącej do rodziny kinazy białkowej C (*protein kinase C* – PKC), która kontroluje inne białka poprzez fosforylację znajdujących się w tych białkach grup hydroksylowych seryny i treoniny. Poza tym mTORC2 aktywuje serynowo-treoninową kinazę Akt, znaną także jako kinaza białkowa B (*protein kinase B* – PKB); do aktywacji Akt dochodzi poprzez bezpośrednią fosforylację na serynie 473 (S473). Aktywna Akt jest głównym przekaźnikiem sygnału w szlaku 3-kinazy fosfatydyloinozytolu (*phosphoinositide 3-kinase* – PI3K) i odgrywa istotną rolę w regulacji procesów związanych ze wzrostem, z przeżyciem i proliferacją komórek, a także z metabolizmem glukozy.

Rapamycyna (wytwarzany przez bakterie makrolidowy inhibitor mTOR, wykazujący szeroki zakres działań klinicznych – przeciwwgrzybiczych, immunosupresyjnych

i przeciwnowotworowych) wiąże się w komórkach z immunofiliną – endogenną cytozolową izomerazą peptydowo-prolinową (*peptidyl-prolyl isomerase* – PPI), pełniącą rolę cząsteczki opiekuńczej w prawidłowym fałdowaniu różnych białek. Spośród dwu rodzin immunofilin, takich jak cyklofiliny, wiążące cyklosporynę (*cyclosporin-binding cyclophilins* – CyPs), oraz białka, wiążące FK506 (*FK506-binding protein* – FKBP), białko wiążące FK506 o masie cząsteczkowej 12 kDa (FKBP12) jest receptorem leków immunosupresyjnych, FK506 oraz rapamycyny. FKBP12, a także cyklofiliny, wykazują wspólną aktywność izomerazy peptydowo-prolinowej, na skutek czego działają jako białka opiekuńcze fałdowania białek. Z kolei powstały kompleks FKBP12-rapamycyna wiąże się z domeną mTOR FRB i zmniejsza allosterycznie aktywność kinazy mTORC1. Rapamycyna nie jest jednak zdolna do całkowitego zahamowania funkcji mTORC1, a także – w większości typów komórek – wywiera mało znaczący wpływ na mTORC2, co różnicuje ją z Torin 1 – inhibitorem mTOR konkurencyjnym wobec ATP – który hamuje zarówno mTORC1, jak i mTORC2.

Aktywność sygnalizacji kompleksu mTORC1 jest pobudzana przez integrację wielu sygnałów. Głównym z nich jest szlak kinazy PI3K stymulowany przez insulinę, czynniki wzrostu, mitogeny, składniki odżywcze, niedotlenienie, stres osmotyczny oraz infekcje wirusowe. Aktywna kinaza PI3K katalizuje konwersję 4,5-bifosforanu fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate* – PIP2) do 3,4,5-trifosforanu fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate* – PIP3). Wymieniona

konwersja jest negatywnie regulowana przez homolog fosfatazy i tensyny (*phosphatase and tensin homolog* – PTEN), który jest fosfatazą o podwójnej specyficzności, z aktywnością zarówno fosfatazy białkowej, jak i fosfatazy lipidowej. PTEN odgrywa centralną rolę w kontroli PIP3, z możliwością odwrócenia roli katalitycznej PIP3 w reakcji odłączenia grupy fosforanowej od PIP3. Wzmoczone wytwarzanie PIP3 potęguje przemieszczanie się do błony komórkowej kinazy białkowej zależnej od fosfatydyloinozytolu-1 (*phosphoinositide-dependent kinase-1* – PDK1), a także kinazy Akt, zwanej również kinazą białkową B (PKB), która jest jednym z głównych efektorów kinazy 3-fosfatydyloinozytolu (PI3K). Aktywację Akt indukuje fosforylacja aminokwasów: 1) seryny 473 (S473) – przez mTORC2; 2) treoniny 308 (Thr308) – przez PGK1.

Szlak sygnałowy mTOR jest regulowany przez kompleks białkowy kodowany przez geny supresorowe *TSC1* i *TSC2*, zmutowane w kompleksie stwardnienia guzowego (*tuberous sclerosis complex* – TSC). Produkty genowe wymienionych genów tworzą kompleks TSC1/TSC2 składający się z dwóch białek: 1) hamartyny – o masie cząsteczkowej 140 kDa (*TSC1*); 2) tuberyny – o masie cząsteczkowej 200 kDa (*TSC2*). Kompleks TSC1/TSC2 wykazuje aktywność białka aktywującego GTPazę (*GTPase-activating protein* – GAP) w kierunku małego białka G homologu Ras wzbogaconego w mózgu (*ras homolog enriched in brain* – Rheb). Białko Rheb, związane z guanozyno-5'-trifosforanem (*guanosine-5'triphosphate* – GTP) jest regulatorem kinazy mTOR. Z kolei białka hamartyna i tuberyna funkcjonują

w komórce jako kompleks Rheb-GTPazy, który jest zaangażowany w regulację podziałów komórkowych oraz hamowanie szlaku sygnałowego mTOR. Na aktywność kinazy mTOR, odnoszącej się do wyżej przedstawionych dwóch kompleksów mTOR (mTORC1 oraz mTORC2), wpływają sygnały wchodzące w interakcje z regulatorami mTOR, takimi jak insulina i inne czynniki wzrostu, jak kinaza białkowa Akt (PKB), kinazy regulowane sygnałami zewnątrzkomórkowymi (*extra cellular signal-regulated kinases* – ERK), oraz – poprzez szlak PI3K – kinazy rybosomalne S6 (*ribosomal S6 kinase* – RSK). Wymienione kinazy fosforylują TSC2, co uniemożliwia tworzenie dimeru TSC1/TSC2.

Aktywacja mTOR wraz z zahamowaniem autofagii odbywa się głównie poprzez stymulowany przez insulinę szlak kinazy 3-fosfoinozytolu (PI3K) stymulującej wytwarzanie fosfo-3-inozytolu, który powoduje przemieszczanie się do błony komórkowej kinazy zależnej od fosfoinozytolu -1 (PDK1) oraz kinazy Akt. Szlak PI3K-Akt-mTOR w części przypadków jest aktywowany w sposób konstytutywny w komórkach nowotworowych, co stanowi jedną z przyczyn ich ciągłego wzrostu i proliferacji.

Leczenie inhibitorami mTOR, takimi jak rapamycyna (*sirolimus*) oraz CCI-779 (*temsirolimus*), indukuje autofagię u drożdży i u zwierząt. Jednakże niektóre sygnalizacje aminokwasowe mogą tłumić autofagię w mechanizmie niezależnym od mTOR.

Sygnalizację zależną od mTOR – poprzez oddziaływanie na kinazy Akt oraz Erk1/2 – hamuje aktywacja kinazy aktywowanej przez AMP (AMPK). Aktywowana AMPK hamuje

kompleks mTORC1 przez fosforylację białek: 1) TSC2 (tuberyna) – przez bezpośrednią fosforylację aktywującej autofagię ULK1; 2) składowej kompleksu mTORC1 – białka Raptor (*regulatory associated protein of mTOR* – Raptor).

Z kolei do aktywacji AMPK dochodzi poprzez kinazę wątrobową B1 (*liver kinase B1* – LKB1) w następstwie wzrostu stosunku stężenia AMP do ATP lub poprzez kinazę białkową zależną od kalmoduliny i wapnia (Ca²⁺) (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase* – CaMKK), której aktywność jest indukowana wysokim stężeniem Ca²⁺. Uwalnianie Ca²⁺ z ER może wzmacniać indukcję autofagii w szlaku CaMKK/AMPK/mTORC1.

Poza insuliną i aminokwasami w regulacji autofagii biorą udział także inne czynniki: związane ze stresem ER reaktywne formy tlenu (ROS), kalpaina – białko należące do rodziny zależnych od wapnia nielizosomalnych proteaz cysteinowych, ligand – czynnik martwicy nowotworu indukujący apoptozę (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand* – TRAIL), modulator autofagii regulowany uszkodzeniami (*damage regulated autophagy modulator* – DRAM), receptor trifosforanu inozytolu (*inositol triphosphate* – IP3), a także kontrolujące aktywność bekliny-1 białka z rodziny z rodziny chłoniaków B-komórkowych (*family protein B-cell lymphoma-2* – Bcl-2).

Spośród wymienionych czynników istotne miejsce zajmuje autofagia indukowana stresem ER wynikającym z niedotlenienia, które wpływa na metabolizm i wzrost komórek. Do niskiego stężenia tlenu komórki przygotowują się częściowo

poprzez aktywację czynnika indukowanego niedotlenieniem (*hypoxia-inducible factor* – HIF). Niezależnie od HIF w mechanizmie autofagii indukowanej stresem ER zaangażowane są dwie ścieżki sygnałowe: 1) kinaza białkowa R podobna do kinazy ER (*protein kinase R* – PKR-like ER kinase – PERK) umiejscowiona w retikulum endoplazmatycznym w szlaku zależnym od eukariotycznego czynnika inicjacji translacji 2 α (*eukaryotic translation initiation factor 2 α* – eIF2 α) (PERK/eIF2 α); aktywna PERK fosforyluje podjednostkę α drugiego czynnika inicjującego translację (eIF2 α) niezbędnego do indukcji autofagii w celu niwelowania akumulacji nieprawidłowo sfałdowanych białek poprzez degradację lizosomalną; 2) białko przekazujące sygnał z ER do jądra 1 (*endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1* – ERN1) / czynnik 2 związany z receptorem TNF (*TNF receptor-associated factor 2* – TRAF2) / kinaza fosforylująca N-terminalną część białka Jun (*Jun N-terminal kinase* – JNK). ERN1 jest głównym szlakiem sygnalizacji stresu retikulum endoplazmatycznego (ER).

Głównym czynnikiem indukującym autofagię jest niedobór (głód) składników odżywczych, zwłaszcza aminokwasów. W szczególności niedobór aminokwasów hamuje aktywność mTORC1 oraz aktywizuje kompleks ważnych dla autofagii kinaz ULK; bowiem kinazy mTOR i ULK1 działają przeciwnie: hamowanie mTOR za pomocą rapamycyny aktywizuje kinazę ULK1, natomiast aktywacja mTOR, przez wzbogacony w mózgu homolog Ras (*ras homolog enriched in brain* – Rheb), aktywację ULK1 tłumi. Kompleks ULK, składający

się z kinazy białkowej ULK1/2 oraz białek związanych z autofagią (Atg13, Atg101 oraz FIP200), powstaje w trakcie indukcji autofagii i jest lokalizowany w obszarach połączenia pęcherzyków z retikulum endoplazmatycznym; kompleks ten rekrutuje do obszaru indukcji inne białka Atg.

Czynnikiem indukującym autofagię jest również odpowiedź na zmniejszający się poziom energii komórkowej, szczególnie związany z obniżeniem stężenia glukozy, co wpływa na regulację homeostazy komórkowej AMPK. Niska energia komórkowa (wysoki stosunek AMP/ATP) wywołuje aktywację AMPK. Z kolei aktywowana AMPK hamuje komórkowe procesy energochłonne, w tym syntezę białek, i jednocześnie promuje procesy generujące ATP, takie jak utlenianie kwasów tłuszczowych. Poza tym aktywowana AMPK hamuje mTORC. Aktywację AMPK indukują ponadto czynniki stresujące, takie jak niedotlenienie lub uszkodzenie DNA.

Do kolejnych induktorów autofagii należą: stres ER, hipoksja, gromadzenie wolnych rodników oraz wzrost stężenia wapnia (Ca²⁺).

Bodźce indukujące autofagię powodują, że ULK1 fosforyluje cząsteczkę (białko) aktywującą w autofagii regulowanej przez beclinę-1 (*activating molecule in Beclin-1-regulated autophagy* – AMBRA1). W następstwie dochodzi do translokacji wymienionego białka do ER, gdzie wiąże się do bekliny-1 i w rezultacie tworzy kompleks inicjujący autofagię.

Procesy autofagii mogą również regulować sygnały zewnątrzkomórkowe, w tym dotyczące cytokin i hormonów (Tabela 1.1.2.).

Tabela 1.1.2. Regulacja autofagii przez sygnały zewnątrzkomórkowe

Sygnały zewnątrzkomórkowe	Regulacja autofagii
cytokiny profilu Th1	interferon gamma (IFN- γ)
	interleukina 2 (IL-2)
	interleukina 6 (IL-6)
	transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β)
cytokiny profilu Th2	interleukina 4 (IL-4)
	interleukina 10 (IL-10)
	interleukina 13 (IL-13)
hormony	insulina oraz produkowany przez wątrobę insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1) (somatomedyna C)
	glikokortykoidy
	glukagon
	adrenalina
	noradrenalina

Tworzenie fagoforu

W początkowym etapie makroautofagii, po indukcji, dochodzi do tworzenia błony izolacyjnej, zwanej fagoforem. Jest to struktura w kształcie litery C (lub miseczki).

Centralnym regulatorem inicjacji makroautofagii jest kompleks ULK (Tabela 1.1.3.) – składający się z białka rusztowania – białko typu *coiled-coil* indukowane przez RB1 (RB1CC1) / białko o masie 200 kDa oddziałujące z rodziną kinazy adhezyjnej (FIP200) (RB1CC1/FIP200), białek Atg13 i Atg101 oraz kinaz serynowo-treoninowych ULK1 lub ULK2. W celu zainicjowania zarodkowania fagoforu mTORC1 – jako

reagujący na niedostatek składników odżywczych autofagiczny regulator negatywny – jest inaktywowany, w następstwie czego dysocjuje od defosforylowanego ULK1. Z kolei defosforylowany ULK1, gromadzący się w pobliżu błony ER, fosforyluje i rekrutuje białko 9 związane z autofagią (*autophagy-related protein 9* – Atg9) poprzez interakcje Atg13 i Atg 101 oraz RB1CC1/FIP200. Na drodze alternatywnej również kompleks ULK/Atg1 jest indukowany w procesie interakcji FIP200 z adaptorami ładunków autofagicznych, takimi jak białko adaptor autofagiczny p62/sekwestrom 1 (p62/SQSTM1/Sequestosome-1 – SQSTM1),

receptor NDP52, odgrywający rolę w zakażeniach drobnoustrojami (*autophagy receptor NDP52 in microbial infections* – NDP52), oraz białko 1 wiążące Tax1 (*tax1-binding protein 1* – TAX1BP1). Natomiast pęcherzyki Atg9 są rekrutowane przez OPTN. ULK/Atg1 jest kluczowym inicjatorem makroautofagii.

Błony fagoforu u ssaków mogą powstawać z endosomów i błony komórkowej, retikulum endoplazmatycznego (ER), mitochondriów oraz aparatu Golgiego. W fazie nukleacji (początkowy etap przemiany fazowej) istotną rolę odgrywają dwa białka przezbłonowe: Atg9 oraz białko błony wakuolowej 1 (*vacuole membrane protein 1* – VMP1). W procesach nukleacji i wydłużania błony uczestniczy także rekrutowany przez ULK kompleks kinazy 3-fosfoinozytolu klasy III (Pi3KC3-C1), w którego skład wchodzi pięć podjednostek: 1) białko kodowane przez gen *BECN1* (*protein encoded by the BECN1 gene* – BECN1/Beclin 1) (Vps30 w drożdżach); 2) białko 14 związane z autofagią (*autophagy-related protein 14* – Atg14); 3) kinaza białkowa serynowo-treoninowa zaangażowana w sortowanie białek wakuolowych (*serine/threonine protein kinase involved in vacuolar protein sorting* – VPS15); 4) błonowa kinaza fosfatidyloinozytolu klasy III (VSP34); 5) czynnik wiążący receptor jądrowy 2 (*nuclear receptor-binding factor 2* – NRBF2) (Atg38 w drożdżach). Pi3KC3-C1 wiąże się z błonami poprzez Atg14, BECN1/Beclin 1 oraz VPS34, w następstwie czego VPS34 generuje 3-trifosforan 1-fosfatydyloinozytolu PI(3)P, który odgrywa zasadniczą rolę w transporcie pęcherzykowym, biogenezie organelli oraz autofagii.

Wymieniony kompleks, do którego powstania niezbędna jest interakcja z białkiem kodowanym przez gen związany z odpornością na promieniowanie UV (*UV radiation resistance-associated gene* – UVRAG), wytwarza niezbędny do elongacji fagoforu fosfatydyloinozytol. W celu rozszerzenia fagoforu podczas fazy zarodkowania dochodzi do fosforylacji fosfatydyloinozytolu do 3-fosforanu fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol 3-phosphate* – PtdIns(3)P) – fosfolipidu występującego w błonach komórkowych, uczestniczącego w rekrutacji szeregu białek, z których część bierze udział w transporcie białek do błon. Temu mechanizmowi służy kompleks złożony z białka 14 związanego z autofagią (Atg14), kodowanego przez gen BECN1 białka beklina-1 (BECN1/Beclin 1), podjednostki regulatorowej 3-kinazy fosfatydyloinozytolu 4 (*phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit 4* – PIK3R4) oraz podjednostki katalitycznej kinazy 3-fosfatydinozytolu klasy III (*class III phosphoinositide 3-kinase* – Pi3KC3).

U ssaków w skład Pi3KC3 wchodzi dwa kompleksy: kompleks ATG14L (Pi3KC3-C1) i kompleks UVRAG (Pi3KC3-C2). Kompleks Pi3KC3-C1 odgrywa kluczową rolę w biogenezie autofagosomów, natomiast kompleks Pi3KC3-C2 uczestniczy w transporcie błonowym. W wymiarze nanometrycznym obydwa wymienione kompleksy Pi3KC3 wykazują wspólną, ogólną architekturę w kształcie litery L z różnymi cechami. Pi3KC3-C1 jest zlokalizowany na monowarstwach lipidów, a jego domena BAT ATG14L i domena C-końcowa VPS34 (*C-terminal domain* – CTD) stykają się bezpośrednio

z błoną. Z kolei w odniesieniu do cech domena BAT ATG14L odpowiada za zakotwiczenie Pi3KC3-C1 w błonie, a domena CTD VPS34 określa funkcję (orientację) kompleksu. Pi3KC3-C2 wiąże się z liposomami zawierającymi fosfatydyloinozitol (PI), a także z oczyszczonymi pęcherzykami retikulum endoplazmatycznego, co wynika z właściwości domeny BAT ATG14; obydwa wiązania są jednak słabsze.

W powstawaniu fagoforu uczestniczy białko Atg9, które, krążąc pomiędzy aparatem Golgiego a późnymi endosomami, dostarcza niezbędnych do formowania błony fagoforu składników lipidowych. Białko Atg9 należy do grupy skrambaz lipidowych – białek (enzymów), które uczestniczą w przemieszczaniu fosfolipidów pomiędzy listkami dwuwarstwy lipidowej błony komórkowej w sposób niezależny od energii; skrambazy pośredniczą w ekspansji błony autofagosomalnej. W procesie przenoszenia lipidów uczestniczy także białko Atg2, które łączy ER i rozwijający się fagofor. Białko Atg2 tworzy kompleks z biorącymi udział w funkcjach autofagicznych białkami z rodziny PROPPIN. PROPPIN to białka o strukturze β -śmigłowej, wiążące fosfoinozytydy, które pośredniczą w rekrutacji innych białek przez błonę i biorą udział w wielorakich procesach przebudowy błony. W autofagii PROPPIN działają głównie na różnych etapach tworzenia fagoforu – w połączeniu z Atg2 tworzą kompleks zaangażowany w wydłużanie fagoforu. PROPPIN wiąże się z PI(3)P, uczestniczącym w procesie rozszczepienia Atg18, a także z WIPI4, którego funkcjonalnym odpowiednikiem w drożdżach jest Atg18. Poza tym proces tworzenia fagoforu jest

kontrolowany przez białko Atg1 oraz przez zlokalizowaną w pobliżu siateczki śródplazmatycznej beklina-1 (białko spustowe autofagii) i kinazę serynową p 150.

Beklina-1 jest czynnikiem wpływającym zarówno na procesy autofagii, jak i apoptozy; na wymieniony procesy wymienione białko wpływa poprzez łączenie się z białkami antyapoptotycznymi z rodziny chłoniaków B-komórkowych (Bcl-2), do której należą: Bcl-2, chłoniak z bardzo dużych komórek B (*B-cell lymphoma-extra large* – Bcl-xL), białko podobne do Bcl-2 (*Bcl-2-like protein 2* – Bcl-w), białko indukowane różnicowaniem komórek białaczki szpikowej Mcl1 (*induced myeloid leukemia cell differentiation protein* – Mcl-1) oraz BFL-1/A1 (*Bcl-2-related protein A1*). Autofagię modulują także: 1) proapoptotyczne białka z pojedynczą domeną BH3 (*BH3-only protein* – BH3-only), które są inhibitorami autofagii, ale także białkami niwelującymi oddziaływanie między beklina-1 a Bcl-2, co indukuje autofagię; 2) indukujące autofagię białko grupy box 1 o wysokiej mobilności (*high mobility group box 1* – HMGB1) – niehistonowe białko jądrowe wpływające na strukturę chromatyny i uczestniczące czynnie w transkrypcji, replikacji, rekombinacji oraz naprawie DNA oraz pełniące rolę późnego mediatora zapalnego uwalnianego przez tkanki w następstwie uszkodzenia i infekcji; 3) białko p53, które pobudza proces apoptozy i wpływa na proces autofagii w sposób dwójaki: frakcja ułożona w cytoplazmie (poprzez indukcję mTOR1) hamuje autofagię, natomiast frakcja jądrowa – pobudza.

Poza powyższym proces tworzenia fagoforu jest również kontrolowany przez

kompleks zawierający kinazę 3-fosfatydyloinozytolu klasy III (Pi3K) – białko związane z sortowaniem wakuolowym 34 (Vps34), które po utworzeniu kompleksu z bekliną-1 wpływa na wydłużenie (elongację) fagoforu oraz rekrutację kolejnych białek Atg do fagoforu. Na elongację wpływa także, wytwarzany w błonie fagoforu podczas indukcji, kompleks Atg1 z Atg13 oraz Atg101. We wczesnych etapach autofagii Atg1 odpowiada również za bezpośrednią fosforylację Atg9, które uczestniczy w rekrutacji Atg8 oraz Atg18 – białek niezbędnych do tworzenia autofagosomu.

W procesie skutecznego wydłużenia i zamykania błony fagoforowej pęcherzyka dochodzi do sekwestracji w jego wnętrzu materiału cytoplazmatycznego. W tym procesie niezbędne są dwa ubikwitynopodobne mechanizmy koniugacji: 1) koniugacja głównych białek autofagii Atg12, Atg5 i białek podobnych do Atg16 (*Atg16-like proteins* – Atg16L), z powstaniem

kompleksu (wytwarzania multimerów białek) Atg12-Atg5-Atg16L, który, łącząc się z fagoforem ulegającym wydłużeniu, indukuje jego zakrzywienie; 2) kompleks Atg12-Atg5-Atg16L1, który w połączeniu z białkami Atg3 i Atg7, na rozszerzającej się błonie fagoforowej stymuluje koniugację, związanego z mikrotubulami, łańcucha lekkiego białka 3 (LC3) z fosfatydyloetanolaminą (*phosphatidylethanolamine* – PE), w wyniku czego dochodzi do wytworzenia lipidowanego LC3-II. LC3-II, ze względu na obecność na błonie autofagosomalnej oraz zmiany poziomu komórkowego w trakcie procesu autofagii, uznano za marker autofagii.

Istotną rolę na tym etapie autofagii odgrywa ssaczy cel hamowania kompleksu rapamycyny 1, który prowadzi do indukcji autofagii, składania ULK1/2. ATG13 oraz FIP200 – w wyniku tego dochodzi do tworzenia kompleksu przedinicjacyjnego w fagoforze.

Tabela 1.1.3. Białka związane z genetyczną regulacją autofagii (Atg) i ich udział w mechanizmie tworzenia i funkcji autofagosomu

Białka Atg oraz struktura domen	Funkcja w procesie autofagii
kompleks ULK/Atg1	kinaza serynowo-treoninowa pełniąca rolę regulatora inicjacji autofagii
	białko rusztowania tworzące podkompleks Atg17-Atg29-Atg31
	powiązanie ULK/Atg1 i FIP200 (RB1CC1/FIP200/Atg1) rekrutuje Atg9
	wiązanie i stabilizacja ATG13
	na drodze alternatywnej kompleks ULK/Atg1 jest również indukowany w procesie interakcji FIP200 z adapterami ładunków autofagicznych, takimi jak p62/SQSTM1, NDP52 oraz TAX1BP1, natomiast pęcherzyki Atg9 są rekrutowane przez OPTN

Białka Atg oraz struktura domen	Funkcja w procesie autofagii
kompleks I Pi3KC3	kompleks kinazy 3-osfatydyloinozytolu klasy III (Pi3KC3) wytwarza PI(3)P, co jest warunkiem zarodkowania autofagosomów oraz rekrutacji kolejnych czynników ich formułowania
	podjednostka regulatorowa Pi3KC3 I odgrywa rolę w wiązaniu błony oraz jej lokalizacji w regionie tworzenia autofagosomu
	podjednostka Pi3KC3 I reguluje allosterycznie aktywność Vps34
	podzespół pomocniczy Pi3KC3 I pełni rolę montażową oraz regulacyjną w formułowaniu autofagosomu
układ koniugacji ATG12/Atg12 i ATG8/Atg8	białko wiążące błonę i rekrutujące kompleks ATG12-ATG5-ATG16L1/ Atg12-Atg5-Atg16 do regionu tworzenia autofagosomu; białko działa jako enzym podobny do E3 (ligaza ubikwityny odpowiadająca za rozpoznanie konkretnego substratu) dla układu ATG8/Atg8, który pełni kluczową rolę w dynamice błony, a także w rozpoznaniu ładunku w selektywnej makroautofagii
	białko ubikwitynopodobne, uczestniczące w tworzeniu autofagosomu, dojrzewaniu i selekcji ładunku (u ssaków wchodząca w skład układu rodzina Atg8 obejmuje LC3A, LC3B, LC3C, GABARAP, GABARAP-L1 i GABARAP-L2)
	oddziaływanie z enzymem podobnym do E1 (enzym aktywujący białka ubikwitynopodobne), który tworzy i aktywuje wiązania kowalencyjne ubikwityny z wyszczególnionymi białkami podobnymi do ubikwityny (ATG12/Atg12 i ATG8/Atg8)
	oddziaływanie Atg12/Atg12 z enzymem podobnym do E2 (ubikwityna zostaje przeniesiona z enzymu E1 na wolną resztę cysteinową enzymu E2 w reakcji transestryfikacji)
	rola substratu, z którym jest sprzężony ATG12/Atg12
	recykling ATG8/Atg8 w procesie autofagii (rola proteazy cysteinowej)
pęcherzyk ATG9/Atg9	białko Atg9 należy do grupy skramblaz lipidowych uczestniczących w przemieszczaniu fosfolipidów pomiędzy listkami dwuwarstwy lipidowej błony komórkowej w sposób niezależny od energii; skramblazy pośredniczą w ekspansji błony autofagosomalnej. Niezbędne do tworzenia autofagosomu skramblazy lipidowe po stronie ER tworzy także nadrodzina DedA – wysoce konserwatywna nadrodzina białek błonowych, uczestnicząca w homeostazie błony
ATG2/Atg2-PROPPIN	kompleks Atg2, utworzony przez połączenie białek z rodziny PROPPIN z PI(3)P, Atg18 oraz WIPI4/Hsv2, uczestniczy w przenoszeniu lipidów, a także łączy ER i rosnący fagofor

Tworzenie autofagosomu

W następnym etapie fagofor jako błona izolacyjna w kształcie miseczki, wyłaniająca się w pobliżu ER, wydłuża się, wygina i ostatecznie zamyka poprzez rozszczepienie błony, w wyniku czego jest izolowana część cytozolu z wytworzeniem struktury określanej jako autofagosom. Z tworzeniem autofagosomu są związane rozmaite białka.

Wydłużenie (elongacja) fagoforu jest ułatwiane przez dwa systemy koniugacji podobne do ubikwityny, które ułatwiają lipidację Atg8 (LC/GABARAP u ssaków), w czym uczestniczy fosfatydyloetanolamina. Wbudowanie lipidowanego Atg8 do błony autofagosomalnej wzmacnia dojrzewanie autofagosomu. W komórkach ludzkich pozbawionych każdej podrodziny Atg8, podrodzina białka związanego z receptorem kwasu gamma-aminomasłowego, receptor GABA typu A (*gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein* – GABARAP) pozytywnie reguluje aktywność ULK1 oraz tworzenie fagoforów i autofagosomów w odpowiedzi na głód. Natomiast w kierunku negatywnej regulacji aktywności ULK1 i tworzenia autofagoforów działa podrodzina LC3. Wydłużony fagofor sekwestruje niewielką część cytoplazmy, również organelli, i tworzy pęcherzyk z podwójną błoną, zwany autofagosomem.

W tworzeniu błony pęcherzyka autofagosomu, a także w sekwestracji substratów do wakuoli autofagalnych bierze udział kompleks Pi3K/Vps34. Z kolei we wzroście pęcherzyków uczestniczą: ubikwynopodobny system koniugacyjny Atg12-Atg5 oraz ubikwynopodobny system koniugacyjny Atg-PE). Obszar, z którego są generowane

autofagosomy, jest określany strukturą preautofagosomalną. Spośród 31 białek Atg, uczestniczących w autofagii, 18 białek Atg – Atg 1 – 10, Atg 12 – 14, Atg 16 – 18, Atg 29 i Atg 31 bierze udział w tworzeniu autofagosomu; białka te określane są jako białka AP-Atg.

Do najważniejszych białek biorących udział w formowaniu autofagosomu zaliczany jest – zaangażowany w autofagię, szczególnie w odpowiedź na wycofywanie aminokwasów – kompleks kinazy ULK1/2, stanowiący dwie podobne izoformy enzymu kodowanego przez geny ULK1/2. ULK1 jest białkiem o masie 112 kDa. Częsteczką białka zawiera N-kończową domenę kinazy oraz C-kończową domenę oddziałującą. Bogaty w serynę i prolinę region N-końcowy jest miejscem fosforylacji przez mTORC1 oraz AMPK; mTORC1 stanowi ujemny, a AMPK dodatni regulator aktywności ULK1. Z kolei domena C-kończowa oddziałuje z mikrotubulami oraz transportem i tworzy niezbędny do zainicjowania autofagii kompleks ULK1-Atg13-FIP200. ULK1 odgrywa kluczową rolę w regulacji indukcji autofagii, co jest niezbędne we wczesnych etapach biogenezy autofagosomu.

Do kolejnych elementów zaangażowanych w formowanie autofagosomu należą białko błonowe Atg9, kompleks kinazy 3-fosfatydyloinozytolu klasy III (Pi3K-III), a także ubikwitynopodobne systemy sprzęgania Atg12 i Atg8. Spośród wymienionych czynników ATG – wspólnie z innymi białkami – rekrutuje dwa podobne do systemu ubikwitynacji układy koniugacji białek: Atg12-Atg5-Atg16 oraz LC3-fosfatydyloetanolamina. W procesie

wspomnianej koniugacji wymienionych białek biorą udział: proteaza Atg4, białko Atg7 – pełniące w obu układach rolę enzymu typu E1, Atg10 – działające jako enzym typu E2 w układzie koniugacji Atg12, a także Atg3 – działające w układzie LC3. Wymienione układy odgrywają również rolę w tworzeniu autofagosomu.

Z kolei niezbędna do formowania autofagosomu beklina-1 należy do głównych białek zaangażowanych w proces autofagii. Jest to białko uczestniczące w transporcie substratów do wakuoli autofagalnych, a wraz z Pi3K tworzy kompleks w części trans aparatu Golgiego, która kontroluje autofagię. Poza tym beklina-1 bierze udział w podziale komórek.

Adaptory ładunków rozpuszczalnych, rozpoznające ubikwitynę, obejmują p62/SQSTM1/Sequestosome-1, NBR1, CALCOCO2/NDP52, OPTN, TAX1BP1 i TOLLIP49. Adaptor autofagiczny SQSTM1/p62/sekwestrom 1 jest białkiem komórkowym wyrażonym wyłącznie u ssaków. Adaptor wiąże zlokalizowane na N-końcu elementy sygnałowe kierujące białko do degradacji, określone jako degrony (N-degrony) typu 1 i typu 2, w tym argininę. Wymienione typy N-degronów wiążą swoją uczestniczącą w selekcji ładunku domenę ZZ. Po związaniu się ze swoistym ligandem p62 domena ZZ pełni rolę modulatora makroautofagii, indukującego biogenezę autofagosomu. Białko p62, poprzez wiązanie z LC3, wiąże się z ubikwityną, w wyniku czego uczestniczy w transporcie agregatów białkowych do autofagosomów. Zaburzenie funkcji autofagii skutkuje akumulacją p62.

Z kolei do kategorii niezależnej od ubikwityny należą receptory związane

z organellami dla poszczególnych typów autofagii, takich jak retikulofagia (fagia ER), a także mitofagia.

Tworzenie autofagolizosomu

Ostatnim etapem elementów uczestniczących w autofagii jest fuzja ukończonego autofagosomu (wychytującego część cytoplazmy) z lizosomem (lub wakuolą u drożdży i roślin), w wyniku czego powstaje ciało autofagiczne, zwane autofagolizosomem. Autofagolizosomy (autolizosomy) rozkładają materiał cytoplazmatyczny zamknięty w autofagosomach i poddają go recyklingowi, którego efektem są aminokwasy, kwasy tłuszczowe oraz nukleotydy.

W fuzji autofagosom-lizosom pośredniczą białka SNARE (SNARE proteins – „SNAP Receptor”) – receptory białka przyłączającego rozpuszczalny czynnik wrażliwy na N-etylomaleimid (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor* (NSF) *attachment protein* (SNAP) *receptor* – SNARE). Białka SNARE wchodzi w skład dużej rodziny, w komórkach ssaków składającej się z ponad 60 białek transbłonowych.

W rodzinie białek SNARE wyróżnia się: 1) zlokalizowane w autofagosomie białka Q-SNARE, takie jak syntaksyna 17 (*syntaxin 17* – STX17) oraz białko 29 związane z synaptosomem (*synaptosome associated protein 29* – SNAP29); 2) zlokalizowane w lizosomie białka R-SNARE, takie jak białko błonowe związane z pęcherzykami 8 (*vesicle associated membrane protein 8* – VAMP8) oraz białko błonowe związane z pęcherzykami 7 (*vesicle associated membrane protein 7* – VAMP7). Białko STX17 jest zlokalizowane na zewnętrznej błonie ukończonych

autofagosomów, a nie występuje na błonie izolacyjnej (w zamkniętych strukturach pośrednich), co powoduje, że lizosom nie łączy się z błoną izolacyjną. Wyczerpanie STX17 skutkuje akumulacją autofagosomów bez degradacji.

Wymienione białka są kluczowymi czynnikami zaangażowanymi w proces łączenia autofagosomu z lizosomem; za pomocą innych czynników regulujących koordynują czasoprzestrzennie proces fuzji. Do wspomnianych innych regulatorów należą głównie małe GTPazy – enzymy należące do rodziny hydrolaz.

Największą podrodzinę małych GTPaz stanowią białka Rab, takie jak Rab7A, Rab33B oraz Rab2A. Białka Rab regulują fuzję autofagosom-lizosom. Rab7 jest zaangażowany w transport do późnych endosomów oraz biogenezę okołojądrowego przedziału lizosomalnego; Rab33B, jako białko wiążące Atg16L1, jest docelowym substratem rezydującego w autofagosomie białka TBC OATL1 regulującego dojrzewanie autofagosomu, natomiast znajdujące się głównie w aparacie Golgiego białko Rab2 łączy sieć Golgiego ze szlakiem autofagii.

Udział w fuzji autofagosom-lizosom wykazuje także, należące do rodziny białek SNARE, autofagosomalne białko YKT6. YKT6 tworzy kompleks z innymi białkami SNARE, takimi jak SNAP29 i STX17.

Poza powyższym niektóre białka SNARE, w tym STX17, biorą udział w tworzeniu autofagosomu oraz w selektywnej autofagii, w procesie której degradacji ulegają mało wydajne mitochondria (mitofagia).

Do fuzji autofagosom-lizosom wymagane jest tworzenie się 4-fosforanu

fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol-4-phosphate* – PtdIns(4)P) na autofagosomach, a także właściwy stosunek i ilość 3,5-bisfosforanu fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate* – PtdIns(3,5)P₂) i 3-fosforanu fosfatydyloinozytolu (*phosphatidylinositol 3-phosphate* – PtdIns(3P)). W regulacji fuzji autofagosom-lizosom biorą również udział filamenty aktynowe.

Degradacja i ponowne wykorzystanie produktów degradacji

Autofagolizosom jest transportowany do subkomórkowego przedziału (kompartentu) degradacyjnego. Do autofagolizosomu zostają uwolnione hydrolazy lizosomalne, a w jego wnętrzu dochodzi do obniżenia pH, co sprzyja degradacji wprowadzonego materiału. Zdegradowana zostaje także błona wewnętrzna autofagolizosomalna; temu celowi służą hydrolazy. Zdegradowane składniki, w tym aminokwasy, są transportowane do cytozolu przez transportery/permeazy (białka transportowe). Przekazane do cytozolu składniki ulegają utylizacji lub są ponownie wykorzystywane do regeneracji komórek i tkanek (recykling). Powstałe w wyniku degradacji makrocząsteczek w lizosomie/wakuoli jednostki monomeryczne, takie jak aminokwasy, służą do ponownego użycia jako materiał budulcowy i energetyczny. Makrofagia jest głównym źródłem aminokwasów, a także innych podstawowych składników niezbędnych organizmowi w warunkach niedoboru składników odżywczych.

Generalnie autofagosomy pochłaniają część cytoplazmy o średnicy około 0,5 – 1 μm, co oznacza, że większość rozpuszczalnych

ładunków jest włączana w sposób nieselektywny. Autofagosomy mogą jednakże rozpoznawać różne ładunki selektywnie. Do tej grupy ładunków należą uszkodzone organelle komórkowe, niektóre białka oraz wewnątrzkomórkowe bakterie.

Szlak degradacji lizosomalnej odgrywa podstawową rolę w fizjologii komórki, definiowanej jako adaptacja do stresu metabolicznego, usuwanie niebezpiecznych zawartości (agregatów białkowych, uszkodzonych organelli, patogenów wewnątrzkomórkowych), nadzór różnicowania i rozwoju, a także zapobieganie uszkodzeniom genomu. Wymienione funkcje chronią przed rozwojem rozmaitych chorób oraz starzeniem się. Jednakże autofagia może także wywierać szkodliwy wpływ, co ma miejsce w mechanizmie promującym efekty śmierci komórek lub mechanizmie sprzyjającym przetrwaniu, w wyniku czego dochodzi do progresji raka.

MIKROAUTOFAGIA

Mikroautofagia jest nieselektywnym procesem degradacji lizosomalnej w odpowiedzi komórek na stres. W przebiegu mikroautofagii ulegają eliminacji związki rozproszone w cytoplazmie, w tym małe organelle oraz fragmenty jądra komórkowego. Główne funkcje mikroautofagii polegają na utrzymaniu wielkości organelli, homeostazy błon oraz przeżycia komórek w warunkach niedoboru składników odżywczych. Poza tym mikroautofagia w sposób skoordynowany uzupełnia makroautofagię oraz autofagię za pośrednictwem białek opiekuńczych.

Podobnie jak w procesach makroautofagii, również w mikroautofagii odgrywa rolę dynamika błonowa. W przebiegu

mikroautofagii wyróżnia się pięć kolejnych etapów, takich jak:

- inwaginacja mikroautofagiczna i tworzenie rurek autofagicznych – inwazyjnych wakuoli;
- tworzenie pęcherzyków;
- zaangażowanych w sortowanie błony bocznej i odwrotne pączkowanie pęcherzyków;
- ekspansja pęcherzyków;
- rozcięcie pęcherzyków do światła;
- degradacja pęcherzyków.

Rurki autofagiczne powodują bezpośrednie pochłanianie ładunku cytoplazmatycznego na błonie granicznej; w tym względzie pośredniczą w inwazji oraz wcięciu pęcherzyka do światła. Do utrzymania inwazji i tworzenia rurek autofagicznych, które różnią się od występujących w innych typach autofagii, niezbędne są lipidy.

W odróżnieniu od makroautofagii proces mikroautofagii obejmuje inwazję błon endosomalnych lub lizosomalnych; błony wnika do wnętrza, w wyniku czego dochodzi do bezpośredniego uchwycenia części materiału cytoplazmatycznego bez udziału autofagosomu (Rycina 1.1.3).

Pochłanianie przez lizosomy sekwestrowanych części cytoplazmy wraz z zawartymi makrocząsteczkami odbywa się na zasadzie endocytozy. Przeznaczony do degradacji ładunek jest wprowadzany bezpośrednio do wnętrza lizosomów, w których jest następnie trawiony enzymatycznie. Ładunki są rozpoznawane przez białka, w tym Atg8 i receptor ładunku autofagii (*autophagy cargo receptor* – Nbr1). Nbr1, białko pokrewne szoku cieplnego o masie 71 kDa (*heat shock cognate 71-kDa protein* – HSC70) – konstitutywnie

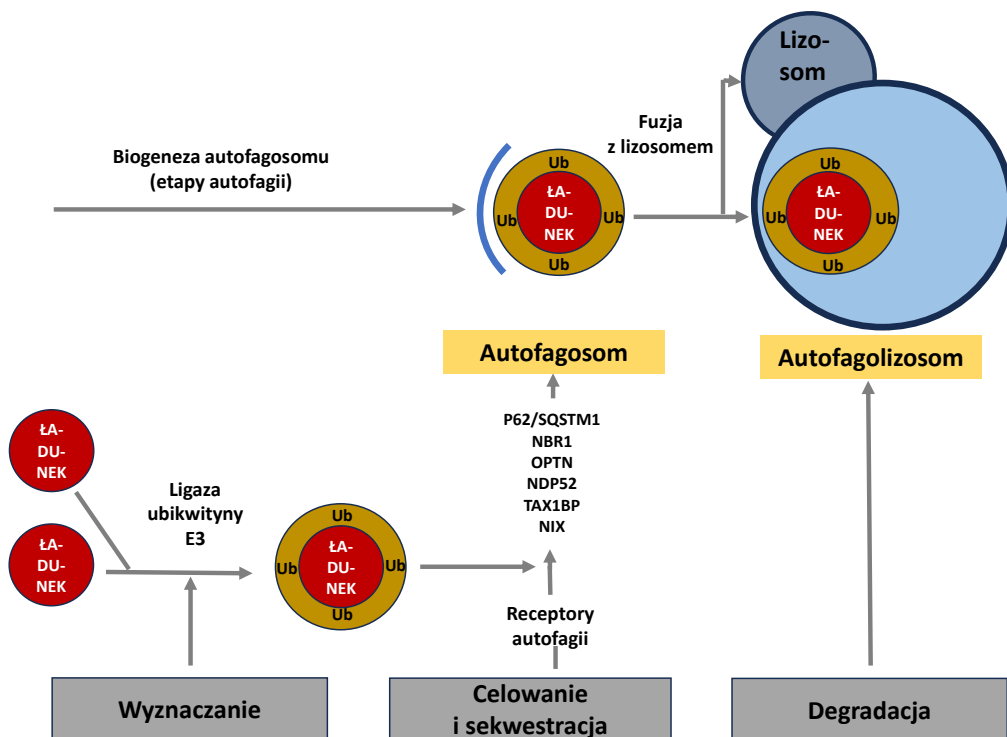
wyrażany molekularny chaperon w rodzinie białek szoku cieplnego 70, a także inne. Jednakże w procesie mikroautofagii mogą także ulegać degradacji materiały cytoplazmatyczne wychwytywane nieselektywnie.

Mikroautofagia odgrywa wiele funkcji. Uczestniczy bowiem w transporcie biosyntetycznym, adaptacji metabolicznej, selektywnej degradacji i przebudowie organelli komórkowych oraz w ich kontroli. W tym względzie wyróżnia się selektywne i nieselektywne procesy mikroautofagiczne. Poza tym, ze względu na molekularne mechanizmy pobierania ładunku mikroautofagicznego do litycznych organelli komórkowych, rozróżnia się: 1) mikroautofagię typu rozszczepienia, która zależy od endosomalnych kompleksów sortujących, niezbędnych

do transportu (*endosomal sorting complexes required for transport* – ESCRT); 2) mikroautofagię typu fuzyjnego, zależną od transbłonowych białek receptora rozpuszczalnego czynnika wrażliwego na N-etylomaleimid (SNARE).

Na drodze mikroautofagii (podobnie jak na drodze makroautofagii) dokonuje się autofagia w peroksysomach (organelach komórek eukariotycznych, zawierających oksydazę tworzącą nadtlenek wodoru), określana jako peksofagia.

Mechanizmy podobne do mikroautofagii wykazują trzy formy selektywnej mikroautofagii, takie jak mikropeksofagia, fragmentaryczna mikroautofagia jądra oraz mikromitofagia.



Rycina 1.1.3. Proces mikroautofagii

AUTOFAGIA ZALEŻNA OD BIAŁEK OPIEKUŃCZYCH

Autofagia zależna od białek opiekuńczych (chaperonów) (*chaperone-mediated autophagy* – CMA) – opisana wyłącznie u ssaków – jest unikalną, wtórną reakcją na głód i, w odróżnieniu do pozostałych dwóch procesów autofagii, nie obejmuje reorganizacji błony komórkowej z tworzeniem autofagosomów, a określone kompleksy białek opiekuńczych, które docelowo przenoszą nieprawidłowo sfałdowane białka cytoplazmatyczne przez błonę lizosomalną. Jest to lizosomalny szlak proteolizy, w którego przebiegu trawieniu ulegają pojedyncze białka oraz peptydy występujące w cytoplazmie. Białka cytozolowe ze specyficznym motywem pentapeptydowym są rozpoznawane przez chaperon Hsc70. Utworzony kompleks wiąże się z połączonym z błoną lizosomów transbłonowym białkiem typu 2A (*lysosome-associated membrane protein-type 2A* – LAMP-2A), które jest izoformą LAMP2. Wytworzony kompleks prowadzi do internalizacji białek oraz degradacji proteolitycznej. Natomiast wiązanie nieprawidłowo sfałdowanego białka przeznaczonego do degradacji z receptorem wymaga niezbędnego udziału cytozolowych chaperonów; z receptorem obecnym na błonie lizosomu wiąże się bowiem kompleks chaperon-substrat. Chaperon decyduje o przemieszczeniu substratu do wnętrza lizosomu. Poziom LAMP-2A w błonie lizosomalnej może być aktywowany przez zmniejszoną jego degradację i/lub redystrybucję ze światła lizosomu do błony lizosomalnej, a także przez stres oksydacyjny.

Autofagia zależna od białek opiekuńczych obejmuje kilka etapów (Rycina 1.1.4.):

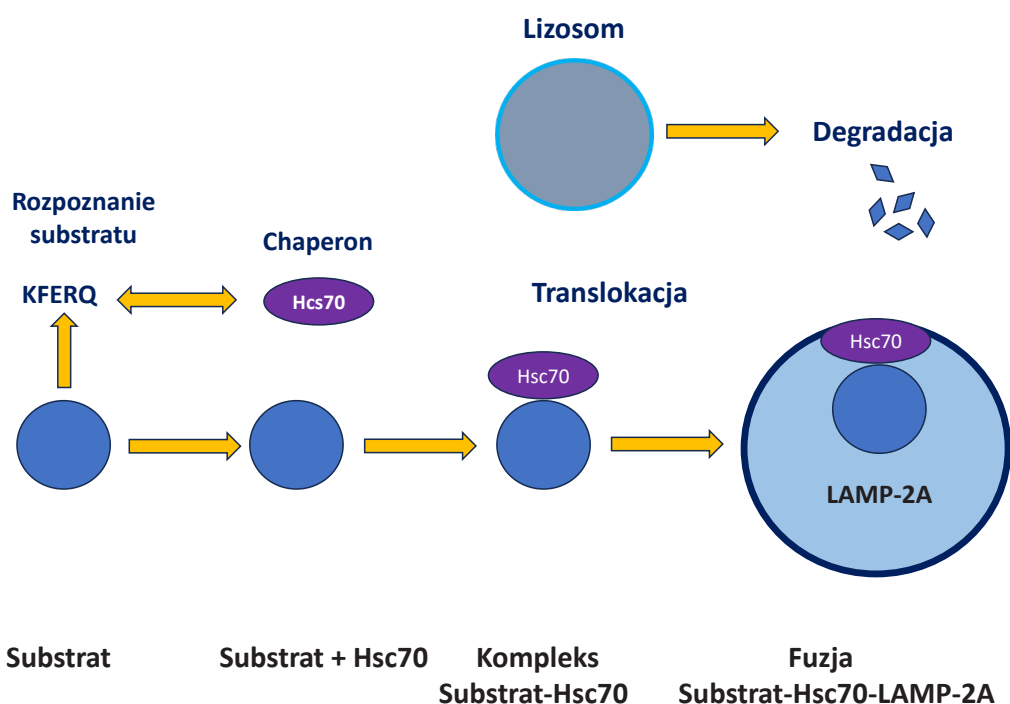
- Rozpoznanie substratu (ładunku) i kierowanie lizosomalne. CMA jest procesem selektywnym, bowiem chaperony rozpoznają wyłącznie substraty zawierające w swojej budowie specyficzną sekwencję aminokwasową, zawierającą fragment (pentapeptyd) KFERQ (Lys-Phe-Glu-Arg-Gln). Wymieniony motyw jest rozpoznawany przez cytozolowy chaperon – białko szoku cieplnego Hsc o masie 70 kDa, należące do rodziny białek opiekuńczych Hsc70.
- Wiązanie i rozkładanie podłoża. Utworzony kompleks substrat-Hsc70 łączy się z związanym z lizosomami białkiem błonowym LAMP-2A na lizosomach, co zbliża naznaczone białka do lizosomów. Proces przyłączenia Hsc70 do substratu jest regulowany przez niedobór białka LAMP-2A, a także przez przyłączenie adenosyno-5'-trifosforanu (*adenosine triphosphate* – ATP) i jego hydrolizę.
- Translokacja i degradacja substratu (ładunku). Interakcja pomiędzy LAMP-2A a kompleksem opiekuńczym Hsc70 dodatkowo indukuje oligomeryzację LAMP-2A, co ułatwia translokację naznaczonych białek z cytozolu do lizosomów i – w konsekwencji – ich degradację poprzez rozkład hydrolityczny.

Szlak ten odpowiada za degradację 30% białek cytozolu w warunkach długotrwałego niedoboru składników odżywczych. Wymieniony szlak stymulują molekularne białka opiekuńcze w cytozolu i w świetle lizosomu; w cytozolu rozkładają białka substratu przed ich translokacją przez błonę lizosomalną, natomiast w świetle

lizosomu – prawdopodobnie przeciągają białka substratu przez błonę lizosomalną.

Autofagia zależna od chaperonów w warunkach fizjologicznych jest zaangażowana w usuwanie starych, uszkodzonych białek oraz w procesy prezentacji antygeny i odpowiedzi immunologicznej. CMA może być redukowana przez inhibitory dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (*glucose-6-phosphate dehydrogenase* – G6PD) oraz białka szoku

cieplnego (*heat shock proteins* – HSP) o masie cząsteczkowej 90 kDa. Może być również redukowana przez zmniejszenie poziomów LAMP-2A, co aktywuje makroautofagię. Degradacja CMA zwiększa podatność komórek na stres oksydacyjny. Na degradację CMA związaną z wiekiem wpływa zwiększona degradacja LAMP-2A, a także zmniejszona zdolność LAMP-2A do ponownego wstawiania do błony lizosomalnej.



Rycina 1.1.4. Autofagia mediowana przez białka opiekuńcze

Piśmiennictwo

1. Antón Z., Betin V.M.S., Simonetti B., Traer C.J., Altar N., Cullen P.J. i wsp., *A heterodimeric SNX4-SNX7 SNX-BAR autophagy complex coordinates ATG9A trafficking for efficient autophagosome assembly*, J. Cell. Sci. 2020, 133(14), doi: 10.1242/jcs.246306.
2. Dereń-Wagemann I., Kiełbiński M., Kuliczkowski K., *Autofagia – proces o dwóch obliczach*, Acta Haematol. Pol. 2013, 44(4), 383–391, doi: 10.1016/j.achaem.2013.05.003.

3. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, *Dermatology* 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
4. Klapan K., Simon D., Karaulov A., Gomzikova M., Rizvanov A., Yousefi S. i wsp., *Autophagy and skin diseases*, *Front. Pharmacol.* 2022, 13, doi: 10.3389/fphar.2022.844756.
5. Levine B., Kroemer G., *Biological functions of autophagy genes: a disease perspective*, *Cell* 2019, 176(1), 11–42, doi: 10.1016/j.cell.2018.09.048.
6. Mejlvang J., Olsvik H., Svenning S., Bruun J.A., Abudu Y.P., Larsen K.B. i wsp., *Starvation induces rapid degradation of selective autophagy receptors by endosomal microautophagy*, *J. Cell. Biol.* 2018, 217(10), 3640–3655, doi: 10.1083/jcb.201711002.
7. Schuck S., *Microautophagy – distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes*, *J. Cell. Sci.* 2020, 133(17), doi: 10.1242/jcs.246322.
8. Tomasiak M., Cichacz B., Pedrycz A., *Autofagia – adaptacyjne mechanizmy molekularne w warunkach głodu*, *Pol. Hyp. Res.* 2015, 52(3), 71–75, doi: 10.1515/phr-2015-0018.
9. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N., *Autophagy genes in biology and disease*, *Nat. Rev. Genet* 2023, 24(6), 382–400, doi:10.1038/s41576-022-00562-w.
10. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, *Sci. USA* 2017, 114(48), 12749–12754, doi: 10.1073/pnas.1705572114.
11. Almannai M., Marafi D., El-Hattab A.W., *WIPI proteins: biological functions and related syndromes*, *Front. Mol. Neurosci.* 2022, 15, doi: 10.3389/fnmol.2022.1011918.
12. Amaravadi R., Kimmelman A.C., White E., *Recent insights into the function of autophagy in cancer*, *Genes. Dev.* 2016, 30(17), 1913–1930, doi: 10.1101/gad.287524.116.
13. Barik S., *Immunophilins: for the love of proteins*, *Cell. Mol. Life Sci.*, 2006, 63(24), 2889–2900, doi: 10.1007/s00018-006-6215-3.
14. Di Bartolomeo S.D., Corazzari M., Nazio F., Oliverio S., Lisi G., Antonioli M. i wsp., *The dynamic interaction of AMBRA1 with the dynein motor complex regulates mammalian autophagy*, *J. Cell. Biol.* 2010, 191(1), 155–168, doi: 10.1083/jcb.201002100.
15. Baskaran S., Carlson L.A., Stjepanovic G., Young L.N., Kim D.J., Grob P. i wsp., *Architecture and dynamics of the autophagic phosphatidylinositol 3-kinase complex*, *eLife* 2014, doi: 10.7554/eLife.05115.
16. Baskaran S., Ragusa M.J., Boura E., *Two-site recognition of phosphatidylinositol 3-phosphate by PROPPINs in autophagy*, *Mol. Cell* 2012, 47(3), 339–348, doi: 10.1016/j.molcel.2012.05.027.
17. B'chir W., Maurin A.C., Carraro V., Averous J., Jousse C., Muranishi Y. i wsp., *The eIF2 α /ATF4 pathway is essential for stress-induced autophagy gene expression*, *Nucleic Acids Res.*

Makroautofagia

1. Abada A., Levin-Zaidman S., Porat Z., Dadosh T., Elazar Z., *SNARE priming is essential for maturation of autophagosomes but not their formation*, *Proc. Natl. Acad.*

- 2013, 41(16), 7683–7699, doi: 10.1093/nar/gkt563.
9. Benjamin D., Colombi M., Moroni C., Hall M.N., *Rapamycin passes the torch: a new generation of mTOR inhibitors*, Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10(11), 868–880, doi: 10.1038/nrd3531.
10. Bueno-Arribas M., Blanca I., Cruz-Cuevas C., Escalante R., Navas M.A., Vincent O., *A conserved ATG2 binding site in WIPI4 and yeast Hsv2 is disrupted by mutations causing β -propeller protein-associated neurodegeneration*, Hum. Mol. Genet. 2021, 31(1), 111–121, doi: 10.1093/hmg/ddab225.
11. Cha-Molsad H., Yu J.E., Feng Z., Lee S.H., Kim J.G., Yang P. i wsp., *p62/SQSTM1/Sequestrome-1 is an N-recognin of the N-end rule pathway which modulates autophagosome biogenesis*, Nat. Commun. 2017, 8(1), 102, doi: 10.1038/s41467-017-00085-7.
12. Chen Y., Klionsky D.J., *The regulation of autophagy – unanswered questions*, J. Cell. Sci. 2011, 124 (2), 161–170, doi: 10.1242/jcs.064576.
13. Chu E.C., Tarnawski A.S., *PTEN regulatory functions in tumor suppression and cell biology*, Med. Sci. Monit. 2004, 10(10).
14. Crichton D., Wilkinson S., O’Prey J., Syed N., Amith P., Harrison P.R. i wsp., *DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis*, Cell 2006, 126(1), 121–134, doi: 10.1016/j.cell.2006.05.034.
15. Criollo A., Maiuri M.C., Tasdemir E., Vitale I., Fiebig A.A., Andrews D. i wsp., *Regulation of autophagy by the inositol triphosphate receptor*, Cell Death Differ. 2007, 14(5), 1029–1039, doi: 10.1038/sj.cdd.4402099.
16. Dereń-Wagemann I., Kiełbiński M., Kuliczkowski K., *Autofagia – proces o dwóch obliczach*, Acta Haematol. Pol. 2013, 44(4), 383–391, doi: 10.1016/j.achaem.2013.05.003.
17. Demarchi F., Bertoli C., Copetti T., Tanida I., Brancolini C., Eskelinen E.L. i wsp., *Calpain is required for macroautophagy in mammalian cells*, J. Cell Biol. 2006, 175(4), 595–605, doi: 10.1083/jcb.200601024.
18. Denis C., Sopková-de Oliveira Santos J., Bureau R., Voisin-Chiret A.S., *Hot-spots of Mcl-1 protein*, J. Med. Chem. 2020, 63(3), 928–943, doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b00983.
19. Dikic I., Elazar Z., *Mechanism and medical implications of mammalian autophagy*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018, 19(6), 349–364, doi: 10.1038/s41580-018-0003-4.
20. Ding X., Jiang X., Tian R., Zhao P., Li L., Wang X. i wsp., *RAB2 regulates the formation of autophagosome and autolysosome in mammalian cells*, Autophagy 2019, 15(10), 1774–1786, doi: 10.1080/15548627.2019.1596478.
21. Doherty J., Baehrecke E.H., *Life, death and autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(10), 1110–1117, doi: 10.1038/s41556-018-0201-5.
22. Dumitriu I.E., Baruah P., Manfredi A.A., Bianchi M.E., *HMGB1: guiding immunity from within*, Trends Immunol. 2005, 26(7), 381–387, doi: 10.1016/j.it.2005.04.009.

23. Dunlop E.A., Tee A.R., *mTOR and autophagy: a dynamic relationship governed by nutrients and energy*, Semin. Cell Dev. Biol. 2014, 36, 121–129, doi: 10.1016/j.semcdb.2014.08.006.
24. Edlich F., *BCL-2 proteins and apoptosis: recent insights and unknowns*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2018, 500(1), 26–34, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.06.190.
25. Feng Y., Klionsky D.J., *Autophagic membrane delivery through ATG9*, Cell Res. 2017, 27(2), 161–162, doi: 10.1038/cr.2017.4.
26. Frias M.A., Thoreen C.C., Jaffe J.D., Schroder W., Sculley T., Carr S.A. i wsp., *mSin1 is necessary for Akt/PKB phosphorylation, and its isoform define three distinct mTORC2s*, Curr. Biol. 2006, 16(18), 1865–1870, doi: 10.1016/j.cub.2006.08.001.
27. Gabryel B., Kapałka A., Sobczyk W., Łabuzek K., Gawęda A., Janas-Kozik M., *Dysregulacja szlaku sygnałowego mTOR w patogenezie zaburzeń ze spektrum autystycznego*, Postepy Hig. Med. Dosw. 2014, 68, 375–383, doi: 10.5604/17322693.1098143.
28. Ge L., Baskaran S., Schekman R., Hurley J.H., *The protein-vesicle network of autophagy*, Curr. Opin. Cell Biol. 2014, 29, 18–24, doi: 10.1016/j.ceb.2014.02.005.
29. Glick D., Barth S., Macleod K.F., *Autophagy: cellular and molecular mechanisms*, J. Pathol. 2010, 221(1), 3–12, doi: 10.1002/path.2697.
30. Gordy C., He Y.W., *The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead?*, Protein Cell 2012, 3(1), 17–27, doi: 10.1007/s13238-011-1127-x.
31. Gopaldass N., Fauvet B., Lashuel H., Roux A., Mayer A., *Membrane scission driven by the PROPPIN Atg18*, EMBO J. 2017, 36(22), 3274–3291, doi: 10.15252/embj.201796859.
32. Grunwald D.S., Otto N.M., Park J.M., Song D., Kim D.H., *GABARAPs and LC3s have opposite roles in regulating ULK1 for autophagy induction*, Autophagy 2020, 16(4), 600–614, doi: 10.1080/15548627.2019.1632620.
33. Guerra R.M., Bird G.H., Harvey E.P., Dharia N.V., Korshavn K.J., Prew M.S. i wsp., *Precision targeting of BFL-1/A1 and an ATM Co-dependency in human cancer*, Cell Rep. 2018, 24(13), 3393–3403, doi: 10.1016/j.celrep.2018.08.089.
34. Gutierrez M.G., Munafó D.B., Berón W., Colombo M.I., *Rab7 is required for the normal progression of the autophagic pathway in mammalian cells*, J. Cell. Sci. 2004, 117(13), 2687–2697, doi: 10.1242/jcs.01114.
35. Gwinn D.M., Shackelford D.B., Egan D.F., Mihaylova M.M., Mery A., Vasquez D.S. i wsp., *AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint*, Mol. Cell 2008, 30(2), 214–226, doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.003.
36. Hale A.N., Ledbetter D.J., Dawriluk T.R., Rucker E.B., *Autophagy: regulation and role in development*, Autophagy 2013, 9(7), 951–972, doi: 10.4161/auto.24273.
37. Hara T., Takamura A., Kishi C., Iemura S.I., Natsume T., Guan J.L. i wsp., *FIP200, a ULK-integrating protein, is*

- required for autophagosome formation in mammalian cells, *J. Cell. Biol.* 2008, 181(3), 493–510, doi: 10.1083/jcb.200712064.
38. Harnett M.M., Pineda M.A., Latré de Laté P., Eason R.J., Besteiro S., Harnett W. i wsp., *From Christian de Duve to Yoshinori Ohsumi: More to autophagy than just dining at home.* *Biomed. J.* 2017, 40(1), 9–22, doi: 10.1016/j.bj.2016.12.004.
 39. Hartman M.L., Czyz M., *BLC-w: apoptotic and non-apoptotic role in health and disease*, *Cell Death Dis.* 2020, 11(4), 260, doi: 10.1038/s41419-020-2417-0.
 40. Hasegawa J., Iwamoto R., Otomo T., Nezu A., Hamasaki M., Yoshimori T., *Autophagosome-lysosome fusion in neurons requires INPP5E, a protein associated with Joubert syndrome*, *EMBO J.* 2016, 35(17), 1853–1867, doi: 10.15252/embj.201593148.
 41. Hosokawa N., Hara T., Kaizuka T., Kishi C., Takamura A., Miura Y. i wsp., *Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy*, *Mol. Biol. Cell.* 2009, 20(7), 1981–1991, doi: 10.1091/mbc.e08-12-1248.
 42. Høyer-Hansen M., Jäätelä M., *AMP-activated protein kinase: a universal regulator of autophagy?*, *Autophagy* 2007, 3(4), 381–383, doi: 10.4161/auto.4240.
 43. Hung Y.H., Chen L.M.W., Yang J.Y., Yang W.Y., *Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover*, *Nat. Commun.* 2013, 4(2111), doi: 10.1038/ncomms3111.
 44. Hurley J.H., Young L.N., *Mechanisms of autophagy initiation*, *Annu. Rev. Biochem.* 2017, 86, 225–244, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044820.
 45. Hyttinen J.M.T., Niittykoski M., Salmi-nen A., Kaamiranta K., *Maturation of autophagosomes and endosomes a key role for Rab7*, *Biochim. Biophys. Acta* 2013, 1833(3), 503–510, doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.11.018.
 46. Ichimura Y., Kirisako T., Takao T., Sato-mi Y., Shimonishi Y., Ishihara N. i wsp., *A ubiquitin-like system mediates prote-in lipidation*, *Nature* 2000, 408(6811), 488–492, doi: 10.1038/35044114.
 47. Ikegawa Y., Combet C., Groussin M., Navratil V., Safar-Remali S., Shiota T. i wsp., *Evidence for existence of an apoptosis-inducing BH3-only protein, sayonara, in Drosophila*, *EMBO J.* 2023, 42(8), doi: 10.15252/embj.2021110454.
 48. Itakura E., Kishi-Itakura C., Mizushi-ma N., *The hairpin-type-anchored SNARE syntaxin 17 targets to autophago-somes for fusion with endosomes/ly-sosomes*, *Cell* 2012, 151(6), 1256–1269, doi: 10.1016/j.cell.2012.11.001.
 49. Itoh T., Kanno E., Uemura T., *OATL1, a novel autophagosome-resident Rab33B-GAP, regulates autophagosomal maturation*, *J. Cell. Biol.* 2011, 192(5), 839–853, doi: 10.1083/jcb.201008107.
 50. Jiang P., Nishimura T., Sakamaki Y., Ita-kura E., Hatta T., Natsume T. i wsp., *The HOPS complex mediates autophagosome-lysosome fusion through interaction with syntaxin 17*, *Mol. Biol. Cell.* 2014, 25(8), 1327–1337, doi: 10.1091/mbc.E13-08-0447.

51. Johansen T., Lamark T., *Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins*, Autophagy 2011, 7(3), 279–296, doi: 10.4161/auto.7.3.14487.
52. Kabeya Y., Kawamata T., Suzuki K., Ohsumi Y. i wsp., *Cis1/Atg31 is required for autophagosome formation in Saccharomyces cerevisiae*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, 356(2), 405–410, doi: 10.1016/j.bbrc.2007.02.150.
53. Kanazawa T., Taneike I., Akaishi R., Furuya N., Fujimura S., Kadowaki M. i wsp., *Amino acids and insulin control autophagic proteolysis through different signaling pathways in relation to mTOR in isolated rat hepatocytes*, J. Biol. Chem. 2004, 279(9), 8452–8459, doi: 10.1074/jbc.M306337200.
54. Kang R., Zeh H.J., Lotze M.T., Tang D., *The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis*, Cell Death Differ. 2011, 18(4), 571–580, doi: 10.1038/cdd.2010.191.
55. Kasprowska-Liśkiewicz D., *Komórka na granicy życia i śmierci, czyli oddziaływania między procesami autofagii i apoptozy*, Postepy Hig. Med. Dosw. 2017, 71, 825–841.
56. Kim J., Kundu M., Viollet B., Guan K.L., *AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1*, Nat. Cell Biol. 2011, 13(2), 132–141, doi:10.1038/ncb2152.
57. Klapan K., Simon D., Karaulov A., Gomzikova M., Rizvanov A., Yousefi S. i wsp., *Autophagy and skin diseases*, Front. Pharmacol. 2022, 13, doi: 10.3389/fphar.2022.844756.
58. Komatsu M., Ichimura Y., *Physiological significance of selective degradation of p62 by autophagy*, FEBS Lett. 2010, 584(7), 1374–1378, doi: 10.1016/j.febslet.2010.02.017.
59. Korolchuk V.I., Saiki S., Lichtenberg M., Siddiqi F.H., Roberts E.A., Imarisio S. i wsp., *Lysosomal positioning coordinates cellular nutrient responses.*, Nat. Cell. Biol. 2011, 13(4), 453–460, doi: 10.1038/ncb2204.
60. Kroemer G., Levine B., *Autophagic cell death: the story of a misnomer*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008, 9(12), 1004–1010, doi: 10.1038/nrm2529.
61. Krześlak A., *Kinaza Akt: kluczowy regulator metabolizmu i progresji nowotworów*, Postepy Hig. Med. Dosw. (online) 2010, 64, 490–503.
62. Lamark T., Johansen T., *Mechanisms of selective autophagy*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2021, 37, 143–169, doi: 10.1146/annurev-cellbio-120219-035530.
63. Lazarus M.B., Novotny C.J., Shokat K.M., *Structure of the human autophagy initiating kinase ULK1 in complex with potent inhibitors*, ACS Chem. Biol. 2015, 10(1), 257–261, doi: 10.1021/cb500835z.
64. Levine B., Kroemer G., *Biological functions of autophagy genes: a disease perspective*, Cell 2019, 176(1), 11–42, doi: 10.1016/j.cell.2018.09.048.
65. Li W., He P., Huang Y., Li Y.-F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
66. Liang J., Shao S.H., Xu Z.X., Hennessy B., Ding Z., Larrea M. i wsp., *The energy*

- sensing LKB1-AMPK pathway regulates p27 (kip1) phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis*, Nat. Cell. Biol. 2007, 9(2), 218–224, doi: 10.1038/ncb1537.
67. Liu L., Cash T.P., Jones R.G., Keith B., Thompson C.B., Simon M.C., *Hypoxia-induced energy stress regulates mRNA translation and cell growth*, Mol. Cell 2006, 21(4), 521–531, doi: 10.1016/j.molcel.2006.01.010.
68. Liu G.Y., Sabatini D.M., *mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2020, 21(4), 183–203, doi: 10.1038/s41580-019-0199-y.
69. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
70. Liu W.J., Ye L., Huang W.F., Guo L.J., Xu Z.G., Wu H.L. i wsp., *p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system upon ubiquitinated protein degradation*, Cell. Mol. Biol. Lett. 2016, 21(29), doi: 10.1186/s11658-016-0031-z.
71. Ma M., Liu J.J., Li Y., Huang Y., Ta N., Chen Y. i wsp., *Cryo-EM structure and biochemical analysis reveal the basis of the functional difference between human PI3KC3-C1 and C2*, Cell Res. 2017, 27(8), 989–1001, doi: 10.1038/cr.2017.94.
72. Mariño G., Niso-Santano M., Baehrecke E.H., Kroemer G., *Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014, 15(2), 81–94, doi: 10.1038/nrm3735.
73. Matoba K., Kotani T., Tsutsumi A., Tsuji T., Mori T., Noshiro D. i wsp., *Atg9 is a lipid scramblase that mediates autophagosomal membrane expansion*, Nat. Struct. Mol. Biol. 2020, 27(12), 1185–1193, doi: 10.1038/s41594-020-00518-w.
74. Matsui T., Jiang P., Nakano S., Sakamaki Y., Yamamoto H., Mizushima N., *Autophagosomal YKT6 is required for fusion with lysosomes independently of syntaxin 17*, J. Cell Biol. 2018, 217(8), 2633–2645, doi: 10.1083/jcb.201712058.
75. McEwan D.G., Popovic D., Gubas A., Terawaki S., Suzuki H., Stadel D. i wsp., *PLEKHM1 regulates autophagosome-lysosome fusion through HOPS complex and LC3/GABARAP proteins*, Mol. Cell 2015, 57(1), 39–54, doi: 10.1016/j.molcel.2014.11.006.
76. Meijer A.J., Lorin S., Blommaert E.F., Codogno P., *Regulation of autophagy by amino acids and MTOR-dependent signal transduction*, Amino Acids 2014, 47(10), 2037–2063, doi: 10.1007/s00726-014-1765-4.
77. Mercer C.A., Kaliappan A., Dennis P.B., *A novel, human Atg13 binding protein, Atg101, interacts with ULK1 and is essential for macroautophagy*, Autophagy 2009, 5(5), 649–662, doi: 10.4161/auto.5.5.8249.
78. Mills K.R., Reginato M., Debnath J., Queenan B., Brugge J.S., *Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is required for induction of autophagy during lumen formation in vitro*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101(10), 3438–3443, doi: 10.1073/pnas.0400443101.

79. Mizushima N., *Autophagy: process and function*, Genes Dev. 2007, 21(22), 286–2873, doi: 10.1101/gad.1599207.
80. Mizushima N., Levine B., *Autophagy in human diseases*, N. Engl. J. Med. 2020, 383(16), 1564–1576, doi: 10.1056/NEJ-Mra2022774.
81. Mizushima N., Yoshimori T., Ohsumi Y., *The role of Atg proteins in autophagosome formation*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2011, 27, 107–132, doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005.
82. Nakatogawa H., *Mechanisms governing autophagosome biogenesis*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2020, 21(8), 439–458, doi: 10.1038/s41580-020-0241-0.
83. Ohsumi Y., *Molecular dissection of autophagy: two ubiquitin-like system*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001, 2(3), 211–216, doi: 10.1038/35056522.
84. Papinski D., Schuschnig M., Reiter W., Wilhelm L., Barnes C.A., Maiolica A. i wsp., *Early steps in autophagy depend on direct phosphorylation of Atg9 by the Atg1 kinase*, Mol. Cell 2014, 53(3), 471–483, doi: 10.1016/j.molcel.2013.12.011.
85. Parzych K.R., Klionsky D.J., *An overview of autophagy: morphology, mechanisms, and regulation*, Antioxid. Redox Signal. 2014, 20(3), 460–473, doi: 10.1089/ars.2013.5371.
86. Pawlak A., Bill J., Gil R.J., *Mechanizmy regulacji ekspresji białek w kardiomiocytach chorych z niewydolnością serca. System ubikwityna-proteasom. Autofagia*, Kardiologia Pol. 2012, 70(11), 1170–1176.
87. Pérez-Lara Á., Jahn R., *Characterization of PROPPIN-phosphoinositide binding by stopped-flow fluorescence spectroscopy*, Methods Mol. Biol. 2021, 2251, 205–214, doi: 10.1007/978-1-0716-1142-5_15.
88. Proikas-Cezanne T., Takacs Z., Dönnies P., Kohlbacher O., *WIPI proteins: essential PtdIns3P effectors at the nascent autophagosome*, J. Cell. Sci. 2015, 128(2), 207–217, doi: 10.1242/jcs.146258.
89. Qian M., Fang X., Wang X., *Autophagy and inflammation*, Clin. Transl. Med. 2017, 6(1), 24, doi: 10.1186/s40169-017-0154-5.
90. Rashid H.O., Yadav R.K., Kim H.R., Chae H.J., *ER stress: autophagy induction, inhibition and selection*, Autophagy 2015, 11(11), 1956–1977, doi: 10.1080/15548627.2015.1091141.
91. Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., Davies J.E., Luo S., Oroz L.G. i wsp., *Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease*, Nat. Genet. 2004, 36(6), 585–595, doi: 10.1038/ng1362.
92. Reiling J.H., Sabatini D.M., *Stress and mTOR signaling*, Oncogene 2006, 25(48), 6373–6383, doi: 10.1038/sj.onc.1209889.
93. Ro S.-H., Jung C.H., Hahn W.S., Xu X., Kim Y.M., Yun Y.S. i wsp., *Distinct functions of Ukl1 and Ukl2 in the regulation of lipid metabolism in adipocytes*, Autophagy 2013, 9(12), 2103–2114, doi: 10.4161/auto.26563.
94. Russell R.C., Tian Y., Yuan H., Park H.W., Chang Y.Y., Kim J. i wsp., *ULK1*

- induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase*, Nat. Cell. Biol. 2013, 15(7), 741–750, doi: 10.1038/ncb2757.
95. Sancak Y., Thoreen C.C., Peterson T.R., Lindquist R.A., Kang S.A., Spooner E. i wsp., *PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase*, Mol. Cell 2007, 25(6), 903–915, doi: 10.1016/j.molcel.2007.03.003.
 96. Sarbassov D.D., Ali S.M., Kim D.H., Guertin D.A., Latek R.R., Erdjument-Bromage H. i wsp., *Rictor, a novel binding partner of mTOR, defines a rapamycin-insensitive and raptor-independent pathway that regulates the cytoskeleton*, Curr. Biol. 2004, 14(14), 1296–1302, doi: 10.1016/j.cub.2004.06.054.
 97. Sarkar S., Perlstein E.O., Imarisio S., Pigneur S., Cordenier A., Maglathlin R.L. i wsp., *Small molecules enhance autophagy and reduce toxicity in Huntington's disease models*, Nat. Chem. Biol. 2007, 3(6), 331–338, doi: 10.1038/nchembio883.
 98. Sasaki M., Nishimura S., Yashiroda Y., Matsuyama A., Kakeya H., Yoshida M., *FK506-binding protein, FKBP12, promotes serine utilization and negatively regulates threonine deaminase in fission yeast*, iScience 2022, 25(12), doi: 10.1016/j.isci.2022.105659.
 99. Scherz-Shouval R., Shvets E., Fass E., Shorer H., Gil L., Elazar Z., *Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4*, EMBO J. 2007, 26(7), 1749–1760, doi: 10.1038/sj.emboj.7601623.
 100. Schoenherr C., Byron A., Griffith B., Loftus A., Wills J.C., Munro A.F. i wsp., *The autophagy protein Ambra1 regulates gene expression by supporting novel transcriptional complexes*, J. Biol. Chem. 2020, 295(34), 12045–12057, doi: 10.1074/jbc.RA120.012565.
 101. Shatokhina H.O., Khita O.O., Minchenko D.O., Tsybmal D.O., Luzina O.R., Danilovskiy S.V. i wsp., *ERN1 dependent impact of glutamine and glucose deprivations on the pyruvate dehydrogenase genes expression in glioma cells*, Endocr. Regul. 2022, 56(4), 254–264, doi: 10.2478/enr-2022-0027.
 102. Shi X., Yokom A.L., Wang C., Young L.N., Youle R.J., Hurley J.H., *ULK complex organization in autophagy by a C-shaped FIP200 N-terminal domain dimer*, J. Cell. Biol. 2020, 219(7), doi: 10.1083/jcb.201911047.
 103. Shibutani S.T., Yoshimori T., *A current perspective of autophagosome biogenesis*, Cell Res. 2014, 24(1), 58–68, doi: 10.1038/cr.2013.159.
 104. Sil P., Wong S.-W., Martinez J., *More than deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.
 105. Sinha R.A., Singh B.K., Yen P.M., *Reciprocal crosstalk between autophagic and endocrine signaling in metabolic homeostasis*, Endocr. Rev. 2017, 38(1), 69–102, doi: 10.1210/er.2016-1103.
 106. Suzuki K., Ohsumi Y., *Molecular machinery of autophagosome formation in yeast, Saccharomyces cerevisiae*, FEBS Lett. 2007, 581(11), 2156–2161, doi: 10.1016/j.febslet.2007.01.096.

107. Szydłowski M., Jabłońska E., Juszczynski P., *Rola ścieżki sygnałowej PI3K-AKT w ontogenezie limfocytów B i patogenezie nowotworów B-komórkowych. Część I.*, Hematologia 2013, 4(2), 103–113.
108. Takáts S., Nagy P., Varga Á., Pircs K., Kárpáti M., Varga K. i wsp., *Autophagosomal Syntaxin17-dependent lysosomal degradation maintains neuronal function in Drosophila*, J. Cell Biol. 2013, 201(4), 531–539, doi: 10.1083/jcb.201211160.
109. Tang D., Wang Y., Dong X., Yuan Y., Kang F., Tian W. i wsp., *Scramblases and virus infection*, Bioessays 2022, 44(12), doi: 10.1002/bies.202100261.
110. Tanida I., *Autophagosome formation and molecular mechanism of autophagy*, Antioxid. Redox Signal. 2011, 14(11), 2201–2214, doi: 10.1089/ars.2010.3482.
111. Tanida I., Ueno T., Kominami E., *LC3 and autophagy*, Methods Mol. Biol. 2008, 445, 77–88, doi: 10.1007/978-1-59745-157-4_4.
112. Thoreen C.C., Chantranupong L., Keys H.R., Wang T., Gray N.S., Sabatini D.M., *A unifying model for mTORC1-mediated regulation of mRNA translation*, Nature 2012, 485(7396), 109–113, doi: 10.1038/nature11083.
113. Tian X., Teng J., Chen J., *New insights regulating SNARE proteins in autophagosome-lysosome fusion*, Autophagy 2021, 17(10), 2680–2688, doi: 10.1080/15548627.2020.1823124.
114. Tomasiak M., Cichacz B., Pedrycz A., *Autofagia – adaptacyjne mechanizmy molekularne w warunkach głodu*, Pol. Hyp. Res. 2015, 52(3), 71–75, doi: 10.1515/phr-2015-0018.
115. Tooze S.A., Yoshimori T., *The origin of the autophagosomal membrane*, Net. Cell Biol. 2010, 12(9), 831–835, doi: 10.1038/ncb0910-831.
116. Torri S., Yoshida T., Arakawa S., Honda S., Nakanishi A., Shimizu S., *Identification of PPM1D as an essential Ulk1 phosphatase for genotoxic stress-induced autophagy*, EMBO Rep. 2016, 17(11), 1552–1564, doi: 10.15252/embr.201642565.
117. Towler M.C., Hardie D.G., *AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling*, Circ. Res. 2007, 100(3), 328–341, doi: 10.1161/01.RES.0000256090.42690.05.
118. Vanhoutte D., Schips T.G., Vo A., Grimes K.M., Baldwin T.A., Brody M.J. i wsp., *Thbs1 induces lethal cardiac atrophy through PERK-ATF4 regulated autophagy*, Nat. Commun. 2021, 12, 3928, doi: 10.1038/s41467-021-24215-4.
119. Wang Z., Miao G., Xue X., Guo X., Yuan C., Wang Z. i wsp. *The Vici syndrome protein EPG5 is a Rab7 effector that determines the fusion specificity of autophagosomes with late endosomes/lysosomes*, Mol. Cell 2016, 63(5), 781–795, doi: 10.1016/j.molcel.2016.08.021.
120. Wang H., Sun H.Q., Zhu X., Zhang L., Albanesi J., Levine B. i wsp., *GABARAPs regulate PI4P-dependent autophagosome: lysosome fusion*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112(22), 7015–7020, doi: 10.1073/pnas.150726311.
121. Wirawan E., Vande Walle L., Kersse K., Cornelis S., Claerhout S.,

- Vanoverberghe I. i wsp., *Caspase-mediated cleavage of Beclin-1 inactivates Beclin-1-induced autophagy and enhances apoptosis by promoting the release of proapoptotic factors from mitochondria*, *Cell Death Dis.* 2010, 1(18), doi: 10.1038/cddis.2009.16.
122. Wiza C., Nascimento E.B.M., Ouwers D.M., *Role of PRAS40 in Akt and mTOR signaling in health and disease*, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012, 302(12), 1453–1460, doi: 10.1152/ajpendo.00660.2011.
123. Wong P.M., Feng Y., Wang J., Shi R., Jiang X., *Regulation of autophagy by coordinated action of mTORC1 and protein phosphatase 2A*, *Nat. Commun.* 2015, 6(8048), doi: 10.1038/ncomms9048.
124. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, *Clin. Immunol.* 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.
125. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N., *Autophagy genes in biology and disease*, *Nat. Rev. Genet.* 2023, 24(6), 382–400, doi:10.1038/s41576-022-00562-w.
126. Yang C., Huang W., Yan L., Wang Y., Wang W., Liu D. i wsp., *Downregulation of the expression of B-cell lymphoma-extra large by RNA interference induces apoptosis and enhances the radiosensitivity of non-small cell lung cancer cells*, *Mol. Med. Rep.* 2015, 12(1), 449–455, doi: 10.3892/mmr.2015.3346.
127. Yang Z., Klionsky D.J., *An overview of the molecular mechanism of autophagy*, *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2009, 335, 1–32, doi: 10.1007/978-3-642-00302-8_1.
128. Yu L., Chen Y., Tooze S.A., *Autophagy pathway: cellular and molecular mechanisms*, *Autophagy* 2018, 14(2), 207–215, doi: 10.1080/15548627.2017.1378838.
129. Wang Y.-Y., Zhang J., Liu X.M., Li Y., Sui J., Dong M.Q. i wsp., *Molecular and structural mechanisms of ZZ domain-mediated cargo selection by Nbr1*, *EMBO J.* 2021, 40(15), doi: 10.15252/embj.2020107497.
130. Zhang S., Yazaki E., Sakamoto H., Yamamoto H., Mizushima N., *Evolutionary diversification of the autophagy-related ubiquitin-like conjugation systems*, *Autophagy* 2022, 18(12), 2969–2984, doi: 10.1080/15548627.2022.2059168.
131. Zhao Y.G., Zhang H., *Autophagosome maturation: an epic journey from the ER to lysosomes*, *J. Cell. Biol.* 2019, 218(3), 757–770, doi: 10.1083/jcb.201810099.

Mikroautofagia

1. Dereń-Wagemann I., Kiełbiński M., Kuliczkowski K., *Autofagia – proces o dwóch obliczach*, *Acta Haematol. Pol.* 2013, 44(4), 383–391, doi: 10.1016/j.achaem.2013.05.003.
2. Gentili M., Liu B., Papanastasiou M., Dele-Oni D., Schwartz M.A., Carlson R.J. i wsp., *ESCRT-dependent STING degradation inhibits steady-state and cGAMP-induced signaling*, *Nat. Commun.* 2023, 14(611), doi: 10.1038/s41467-023-36132-9.
3. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, *Dermatology* 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.

4. Khvotchev M., Soloviev M., *SNARE modulators and SNARE mimetic peptides*, *Biomolecules* 2022, 12(12), 1779, doi: 10.3390/biom12121779.
5. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, *Theranostics* 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
6. Li W.-w., Li J., Bao J.-k., *Microautophagy: lesser-known self-eating*, *Cell. Mol. Life Sci.* 2012, 69(7), 1125–1136, doi: 10.1007/s00018-011-0865-5.
7. Müller O., Sattler T., Flötenmeyer M., Schwartz H., Plattner H., Mayer A., *Autophagic tubes: vacuolar invagination involved in lateral membrane sorting and inverse vesicle budding*, *J. Cell. Biol.* 2000, 151(3), 519–528, doi: 10.1083/jcb.151.3.519.
8. Schuck S., *Microautophagy – distinct molecular mechanisms handle cargoes of many sizes*, *J. Cell. Sci.* 2020, 133(17), doi: 10.1242/jcs.246322.
9. Tomasiak M., Cichacz B., Pedrycz A., *Autofagia – adaptacyjne mechanizmy molekularne w warunkach głodu*, *Pol. Hyp. Res.* 2015, 52(3), 71–75, doi: 10.1515/phr-2015-0018.
10. Wang Z., Li Y., Yang X., Zhao J., Cheng Y., Wang J., *Mechanism and complex roles of HSC70 in viral infections*, *Front. Microbiol.* 2020, 11, doi: 10.3389/fmicb.2020.01577.
11. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, *Clin. Immunol.* 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.
12. Yamamoto H., Zhang S., Mizushima N., *Autophagy genes in biology and disease*, *Nat. Rev. Genet.* 2023, 24(6), 382–400, doi: 10.1038/s41576-022-00562-w.

Autofagia zależna od białek opiekuńczych

1. Arias E., Cuervo A.M., *Chaperone-mediated autophagy in protein quality control*, *Curr. Opin. Cell Biol.* 2011, 23(2), 184–189, doi: 10.1016/j.ceb.2010.10.009.
2. Bandyopadhyay U., *The chaperone-mediated autophagy receptor organizes in dynamic protein complexes at the lysosomal membrane*, *Mol. Cell Biol.* 2008, 28(18), 5747–5763, doi: 10.1128/MCB.02070-07.
3. Chiang H.L., *A role for a 70-kilodalton heat shock protein in lysosomal degradation of intracellular proteins*, *Science* 1989, 246(4928), 382–385, doi: 10.1126/science.2799391.
4. Cuervo A.M., *Chaperone-mediated autophagy: selectivity pays off*, *Trends Endocrinol. Metab.* 2010, 21(3), 142–150.
5. Cuervo A.M., Wong E., *Chaperone-mediated autophagy: roles in disease and aging*, *Cell Res.* 2014, 24(1), 92–104, doi: 10.1038/cr.2013.153.
6. Czaja M.J., *Functions of autophagy in hepatic and pancreatic physiology and disease*, *Gastroenterology* 2011, 140(7), 1895–1908.
7. Dereń-Wagemann I., Kiełbiński M., Kuliczkowski K., *Autofagia – proces o dwóch obliczach*, *Acta Haematol. Pol.* 2013, 44(4), 383–391, doi: 10.1016/j.achaem.2013.05.003.

8. Dice J.F., *Chaperone-mediated autophagy*, *Autophagy* 2007, 3(4), 295–299, doi: 10.4161/auto.4144.
9. Kaushik S., Bandyopadhyay U., Sridhar S., Jiffin R., Martinez-Vicente M., Kon M. i wsp., *Chaperone-mediated autophagy at a glance*, *J. Cell. Sci.* 2011, 124(4), 495–499, doi: 10.1242/jcs.073874.
10. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, *Theranostics* 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
11. Orenstein S.J., Cuervo A.M., *Chaperone-mediated autophagy: molecular mechanisms and physiological relevance*, *Semin. Cell Dev. Biol.* 2010, 21(7), 719–726, doi: 10.1016/j.semcdb.2010.02.005.
12. Tomasiak M., Cichacz B., Pedrycz A., *Autofagia – adaptacyjne mechanizmy molekularne w warunkach głodu*, *Pol. Hyp. Res.* 2015, 52(3), 71–75, doi: 10.1515/phr-2015-0018.
13. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, *Clin. Immunol.* 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.

1.2. FUNKCJE AUTOFAGII

Procesy autofagii są modulowane sekwencyjnie w powiązaniu z szeregiem podstawowych funkcji fizjologicznych, w których autofagia uczestniczy w obrocie białek, organelli komórkowych oraz składników cytoplazmy, co zapewnia komórkom utrzymanie homeostazy.

Generalnie, funkcje autofagii są dwojakie: z jednej strony służy ona do eliminacji wewnątrzkomórkowych, źle sfałdowanych lub długowiecznych białek, zbędnych lub uszkodzonych organelli, a także inwazyjnych mikroorganizmów, natomiast z drugiej strony jest to odpowiedź adaptacyjna, która w warunkach stresowych zapewnia składniki odżywcze i energię.

Ze względu na spełniane role makroautofagię dzieli się na dwie podklasy: autofagię podstawową i autofagię indukowaną. Autofagia podstawowa uczestniczy w konstytutywnym obrocie składników cytozolu, natomiast celem autofagii indukowanej

jest produkcja aminokwasów w warunkach głodu; w tych przypadkach autofagia może spełniać rolę alternatywnego źródła energii w warunkach stresowych.

Autofagia jest nieselektywnym systemem degradacji. Realizowany proces degradacji kontrastuje z układem ubikwina-proteasom, selektywnie rozpoznającym przeznaczone do degradacji w proteasomach (wielkocząsteczkowych agregatach enzymatycznych o masie cząsteczkowej około 2MDa, utworzonych z białek tworzących kształt cylindra) białek ubikwinowanych (ubikwitynacja – naznaczenie białek), które mają być poddane nielizosomalnej proteolizie.

W warunkach fizjologicznych, z prawidłowym poziomem składników odżywczych, w większości tkanek ma miejsce autofagia na poziomie podstawowym, która przyczynia się do fizjologicznego obiegu białek oraz organelli w komórce, a także regresji tkanek starych. W tym względzie autofagia wpływa

na homeostazę poszczególnych komórek i w konsekwencji na prawidłowy wzrost oraz różnicowanie się tkanek. Procesy trawienia białek lizosomalnych, a także kompleksów białkowo-lipidowych oraz całych organelli komórkowych – takich jak mitochondria, pełniące istotną rolę w reakcjach utleniania różnych substratów peroksysomy, fragmenty aparatu Golgiego i fragmenty retikulum endoplazmatycznego – prowadzą do uwolnienia związków, które mogą być ponownie wykorzystane w następnych syntezach wewnątrzkomórkowych. Jest to zatem proces swoistego recyklingu elementów struktury wewnątrzkomórkowej, niezbędnego do prawidłowego funkcjonowania organizmu.

Poza powyższym autofagia uczestniczy w dojrzewaniu erytrocytów, syntezie surfaktantu płucnego (środka powierzchniowo czynnego) na powierzchni pneumocytów II, biosyntezie neuromelaniny w neuronach dopaminergicznych, eliminacji nadmiaru komórek w okresie rozwoju zarodkowego, a także w inwolucji gruczołu sutkowego. Autofagia jest także wymagana dla wielorakich funkcji układu odpornościowego, takich jak rozwój komórek odpornościowych, prezentacja antygeny, usuwanie patogenów bakteryjnych oraz modulacja odpowiedzi zapalnych.

Z kolei autofagia na poziomie ponadpodstawowym stanowi strategię przetrwania komórek w sytuacjach stresowych. Ten typ autofagii występuje w warunkach patologicznych, takich jak głodzenie, niedotlenienie, infekcje bakteryjne oraz powstawanie nieprawidłowych białek. Klasycznym przykładem odpowiedzi adaptacyjnej jest proces zachodzący w komórce wątroby; autofagia rozpoczyna się w warunkach głodu i prowadzi

do produkcji aminokwasów. Aminokwasy są przekształcane do glukozy, która jest dostarczana do struktur życiowo ważnych, takich jak mózg i krwinki czerwone.

Autofagia pełni zatem funkcje w homeostazie komórkowej w warunkach fizjologicznych i patologicznych. Defekty procesu autofagii są zaangażowane w patofizjologię rozmaitych chorób człowieka (takich jak dystrofia mięśniowa) spowodowane przez akumulację agregatów białkowych choroby neurodegeneracyjne, zaburzenia magazynowania lipidów, zakażenia drobnoustrojami, choroby zapalne jelit, kancerogeneza. Procesy autofagii wpływają także na procesy starzenia oraz odporność wrodzoną. Poza tym autofagia odgrywa rolę w stresie metabolicznym, stresie retikulum endoplazmatycznego (ER) oraz wadach składników odżywczych. Wachlarz chorób, w których zaburzenia autofagii odgrywają rolę, jest szeroki – od choroby Parkinsona, po chorobę Leśniowskiego-Crohna. Autofagia wykazuje też związki ze strategiami modulacji terapeutycznych. Liczne dowody wskazują na nierozzerwalne związki autofagii z chorobami skóry.

Piśmiennictwo

1. Cadwell K., Liu J.Y., Brown S.L., Miyoshi H., Loh J., Lennerz J.K. i wsp., *A key role for autophagy and the autophagy gene Atg11611 in mouse and human intestinal Paneth cells*, *Nature* 2008, 456(7219), 259–263, doi: 10.1038/nature07416.
2. Dereń-Wagemann I., Kiełbiński M., Kuliczkowski K., *Autofagia – proces o dwóch obliczach*, *Acta Haematol. Pol.* 2013, 44(4), 383–391, doi: 10.1016/j.achaem.2013.05.003.

3. Dikic I., Elazar Z., *Mechanism and medical implications of mammalian autophagy*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018, 19(6), 349–364, doi: 10.1038/s41580-018-0003-4.
4. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, Dermatology 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
5. Jin S., White E., *Tumor suppression by autophagy through the management of metabolic stress*, Autophagy 2008, 4(5), 563–566, doi: 10.4161/auto.5830.
6. Karantza-Wadsworth V., Patel S., Kravchuk O., Chen G., Mathew R., Jin S. i wsp., *Autophagy mitigates metabolic stress and genome damage in mammary tumorigenesis*, Genes Dev. 2007, 21(13), 1621–1635, doi: 10.1101/gad.1565707.
7. Kasprowska-Liśkiewicz D., *Komórka na granicy życia i śmierci, czyli oddziaływania między procesami autofagii i apoptozy*, Postepy Hig. Med. Dosw. 2017, 71, 825–841.
8. Katayama M., Kawaguchi T., Berger M.S., Pieper R.O., *DNA damaging agent-induced autophagy produces a cytoprotective adenosine triphosphate surge in malignant glioma cells*, Cell Death Differ. 2007, 14(3), 548–558, doi: 10.1038/sj.cdd.4402030.
9. Klapan K., Simon D., Karaulov A., Gomzikova M., Rizvanov A., Yousefi S. i wsp., *Autophagy and skin diseases*, Front. Pharmacol. 2022, 13, doi: 10.3389/fphar.2022.844756.
10. Lee H.K., Mattei L.M., Steinberg B.E., Alberts P., Lee Y.H., Chervonsky A. i wsp., *In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells*, Immunity 2010, 32(2), 227–239, doi: 10.1016/j.immuni.2009.12.006.
11. Li H., Li Y., Jiao J., Hu H.M., *Alpha-alumina nanoparticles induce efficient autophagy-dependent cross-presentation and potent antitumour response*, Nat. Nanotechnol. 2011, 6(10), 645–650, doi: 10.1038/nnano.2011.153.
12. Malicdan M.C., Noguchi S., Nonaka I., Saftig P., Nishino I., *Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle*, Neuromuscul. Disord. 2008, 18(7), 521–529, doi: 10.1016/j.nmd.2008.04.010.
13. Mathew R., Kongara S., Beaudoin B., Karp C.M., Bray K., Degenhardt K. i wsp., *Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability*, Genes Dev., 2007, 21(11), 1367–1381, doi: 10.1101/gad.1545107.
14. Mintern J.D., Macri C., Chin W.J., Panozza S.E., Segura E., Patterson N.L. i wsp., *Differential use of autophagy by primary dendritic cells specialized in cross-presentation*, Autophagy 2015, 11(6), 906–917, doi: 10.1080/15548627.2015.1045178.
15. Mizushima N., *Autophagy: process and function*, Genes Dev. 2007, 21(22), 286–2873, doi: 10.1101/gad.1599207.
16. Mizushima N., Komatsu M., *Autophagy: renovation of cell and tissues*, Cell 2011, 147(4), 728–741, doi: 10.1016/j.cell.2011.10.026.
17. Mizushima N., Levine B., *Autophagy in human diseases*, N. Engl. J. Med. 2020,

- 383(16), 1564–1576, doi: 10.1056/NEJ-Mra2022774.
18. Onodera J., Ohsumi Y., *Autophagy is required for maintenance of amino acid levels and protein synthesis under nitrogen starvation*, J. Biol. Chem. 2005, 280(36), 31582–31586, doi: 10.1074/jbc.M506736200.
19. Orvedahl A., Levine B., *Eating the enemy within: autophagy in infectious diseases*, Cell Death Differ. 2009, 16(1), 57–69, doi: 10.1038/cdd.2008.130.
20. O’Sullivan T.E., Geary C.D., Weizman O.E., Geiger T.L., Rapp M., Dorn G.W. i wsp., *Atg5 is essential for the development and survival of innate lymphocytes*, Cell Rep. 2016, 15(9), 1910–1919, doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.082.
21. Pan J., Chen B., Su C.H., Zhao R., Xu Z.X., Sun L. i wsp., *Autophagy induced by farnesyltransferase inhibitors in cancer cells*, Cancer Biol. Ther. 2008, 7(10), 1679–1684, doi: 10.4161/cbt.7.10.6661.
22. Sakaki K., Wu J., Kaufman R.J., *Protein kinase C θ is required for autophagy in response to stress in the endoplasmic reticulum*, J. Biol. Chem. 2008, 283(22), 15370–15380, doi: 10.1074/jbc.M710209200.
23. Świderek E., Strzdała L., *Autofagia i białko BNIP3 w nowotworach*, Postepy Hig. Med. Dosw. 2013, 67, 363–370.
24. Tang D., Kang R., Livesey K.M., Cheh C.W., Farkas A., Loughran P. i wsp., *Endogenous HMGB1 regulates autophagy*, J. Cell. Biol. 2010, 190(5), 881–892, doi: 10.1083/jcb.200911078.
25. Tesseraud S., Avril P., Bonnet M., Bonnieu A., Cassar-Malek I., Chabi B. i wsp., *Autophagy in farm animals: current knowledge and future challenges*, Autophagy 2021, 17(8), 1809–1827, doi: 10.1080/15548627.2020.1798064.
26. Tomasiak M., Cichacz B., Pedrycz A., *Autofagia – adaptacyjne mechanizmy molekularne w warunkach głodu*, Pol. Hyp. Res. 2015, 52(3), 71–75, doi: 10.1515/phr-2015-0018.
27. Uchiyama Y., Shibata M., Koike M., Yoshimura K., Sasaki M., *Autophagy – physiology and pathophysiology*, Histochem. Cell Biol. 2008, 129(4), 407–420, doi: 10.1007/s00418-008-0406-y.
28. Wild P., Farhan H., McEwan D.G., Wagnier S., Rogov V.V., Brady N.R. i wsp., *Phosphorylation the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth*, Science 2011, 333(6039), 228–233, doi: 10.1126/science.1205405.
29. Winslow A.R., Rubinstein D.C., *Autophagy in neurodegeneration and development*, Biochim. Biophys. Acta 2008, 1782(12), 723–729, doi: 10.1016/j.bba-dis.2008.06.010.
30. Yang Z., Klionsky D.J., *An overview of the molecular mechanism of autophagy*, Curr. Top Microbiol. Immunol. 2009, 335, 1–32, doi: 10.1007/978-3-642-00302-8_1.
31. Yang Z., Klionsky D.J., *Eaten alive: a history of macroautophagy*, Nat. Cell. Biol. 2010, 12(9), 814–822, doi: 10.1038/ncb0910-814.
32. Yen W.-L., Klionsky D.J., *How to live long prosper: autophagy, mitochondria, and aging*, Physiology (Bethesda) 2008, 23, 248–262, doi: 10.1152/physiol.00013.2008.

1.3. AUTOFAGIA NIESELEKTYWNA I SELEKTYWNA

Odpowiedź autofagiczna może być nieselektywna (nieselektywna degradacja masowa) lub selektywna – ukierunkowana na określony przedział subkomórkowy, co w znacznej części jest zależne od równowagi między dostępnością substratów autofagicznych („podaż”) a komórkowym zapotrzebowaniem na ładunek autofagiczny („popyt”).

AUTOFAGIA NIESELEKTYWNA

Autofagia nieselektywna (kanoniczna), określana również jako autofagia masowa, jest związana z masowym pochłanianiem (sekwestracją) składników cytoplazmy w podwójne pęcherzyki błonowe, określone jako autofagosomy. Autofagosomy łączą się następnie z lizosomami (u drożdży i roślin z wakuolami), w których dochodzi do rozkładu zawartości autofagosomów. Proces degradacji ma kluczowe znaczenie dla utrzymania homeostazy komórkowej, a mechanizm recyklingu zapewnia komórce energię. W warunkach fizjologicznych autofagia utrzymuje homeostazę komórkową na poziomie podstawowym. Ale w odpowiedzi na stresy komórkowe, takie jak głód, niedobór aminokwasów, tlenu lub w związku z lekami chemioterapeutycznymi albo napromieniowaniem, autofagia może być aktywowana, co zapewnia energię i uruchamia proces przeżycia komórek. Wymieniony proces autofagii jest w dużej mierze monitorowany przez rodzinę białek Atg kontrolowanych przez geny ATG. Mechanizm autofagii może służyć jako przejście od przetrwania do śmierci, co powoduje, że defekty autofagii nieselektywnej mogą być powiązane z różnymi patologiami.

AUTOFAGIA SELEKTYWNA

Komórka jest wyposażona w wyspecjalizowane struktury – organelle pełniące określone funkcje niezbędne dla jej przetrwania i funkcjonowania. W zależności od potrzeb energetycznych i funkcjonalnych komórki regulują liczbę organelli lub degradację ich części składowych. Organelle nadmiarowe lub dysfunkcyjne, jako wewnętrzne substraty komórkowe, są usuwane w mechanizmie ewolucyjnie konserwatywnego procesu katabolicznego autofagii selektywnej.

Autofagia selektywna, zwana też organellofagią lub autofagią adaptacyjną, niezależnie od specyfiki ładunku autofagicznego funkcjonuje w oparciu o panele czujników wykrywających niebezpieczne sygnały, które są przekazywane mechanizmom autofagicznym. Ten typ autofagii jest klasą szlaków autofagicznych degradujących określone cele, głównie dysfunkcyjne organelle, drobnoustroje wewnątrzkomórkowe oraz białka chorobotwórcze – dysfunkcje wymienionych procesów mogą prowadzić do rozwoju choroby, a także objawów starzenia się.

Substratami autofagii selektywnej mogą być mitochondria, retikulum endoplazmatyczne, lizosomy, proteasomy, peroksosomy, oleosomy i części jąder komórkowych, a także ubikwitynowane agregaty białkowe lub patogeny. W zależności od określonych ładunków oraz rodzajów białek receptorowych determinujących selektywność substratów autofagicznych autofagię selektywną dzieli się na poszczególne (niżej omówione) typy.

Degradacji ulegają zatem specyficzne składniki wewnątrzkomórkowe zamaskowane w autofagosomach, późnych endosomach

lub lizosomach. W tych procesach uczestniczą aktywnie selektywne receptory autofagii (*selective autophagy receptors* – SAR), które są reprezentowane przez dwie szerokie grupy: rozpuszczalne i związane z błoną. SAR oddziałują z należącymi do rodziny związanych z autofagią białkami Atg8 poprzez motyw sekwencji, zwane motywami regionu oddziałującego z LC3 (LIR). Wybór ładunku może być zależny lub niezależny od jego oznakowania ubikwitiną. Białko Atg8 pełni kluczową rolę w dynamice błony, a także w rozpoznaniu ładunku w selektywnej makroautofagii. W tych procesach Atg8 bezpośrednio oddziałuje z motywem LIR w ładunkach lub adaptorach autofagii.

Wymienione struktury ulegają degradacji w sposób selektywny, dotyczący wyłącznie uszkodzonych elementów komórki, zużytych lub już komórce niepotrzebnych. W trakcie 36-godzinnej autofagii wywołanej głodem aminokwasów degradacja składników komórkowych zachodzi w sposób uporządkowany. W pierwszej kolejności ulegają degradacji białka cytozolowe i proteasomy, w dalszej kolejności rybosomy, natomiast na końcu inne organelle, w tym retikulum endoplazmatyczne. Z kolei mitochondria są chronione przed degradacją autofagiczną podczas głodu aminokwasów. Ochrona mitochondriów jest realizowana poprzez tworzenie hiperfuzyjnych sieci, które nie podlegają sekwestracji w autofagosomach.

Całościowy proces selektywnej autofagii dzieli się na trzy etapy: 1) wyznaczanie; 2) celowanie i sekwestracja; 3) degradacja (Ryćina 1.3.1).

W procesie wyznaczania ładunków przeznaczonych do autofagii uczestniczą

znaczniki molekularne. Do znaczników najbardziej powszechnych należy ubikwityna, która zostaje rozlokowana na zewnętrznej powierzchni ładunku przez ligazę ubikwityny E3 (tzw. enzym E3). W następstwie dochodzi do połączenia wiązaniem izopeptydowym końca karboksylowego (C-końca) ostatniego aminokwasu ubikwityny, którym jest glicyna 76, z łańcuchem bocznym obecnej w substracie (ładunku) lizyny. Ubikwitinacja zachodzi w obrębie całej komórki – zarówno w jądrze komórkowym, jak i w cytoplazmie.

W procesie autofagii pośredniczą receptory, które mogą oddziaływać z błoną autofagosomalną. Z kolei selektywność odbywa się na drodze rozpoznawania przez receptory autofagii oraz wiązania przez nie wyznaczonych ładunków poprzez domeny wiążące ubikwitinę lub motyw alternatywny. Interakcja z receptorami zachodzi poprzez wiązanie z białkami z rodziny Atg, takimi jak Atg8/LC3, albo poprzez interakcję z białkami adaptorowymi.

Białka Atg8 są przyłączane do błony w reakcji koniugacji, w której uczestniczą receptory ładunku wiążące wymienione białka poprzez krótkie motyw peptydowe, określane motywami oddziałującymi z Atg8, takimi jak motyw interakcji Atg8 (*Atg8-interacting motif* – AIM) w drożdżach oraz region oddziałujący z LC3 (*LC3-interacting region* – LIR) lub motyw oddziałujący z ubikwitiną (*ubiquitin-interacting-motif* – UIM) u ssaków. AIM lub LIR umożliwiają selektywne wiązanie z rodziną białek Atg8/LC3/białko związane z receptorem kwasu gamma-aminomasłowego; receptorem GABA typu A (GABARAP), która to rodzina – poza

udziałem w biogenezie/dojrzywaniu autofagosomów – zapewnia skuteczne rozpoznawanie i sekwestrację ładunku w autofagosomach. Białka zawierające LIR obejmują elementy podstawowego aparatu autofagii, receptory ładunku, białka związane z pęcherzykami oraz ich transportem, białka aktywujące GTPazę białka G (Rab) (GAP) oraz specyficzne białka sygnałowe degradowane w procesie selektywnej autofagii.

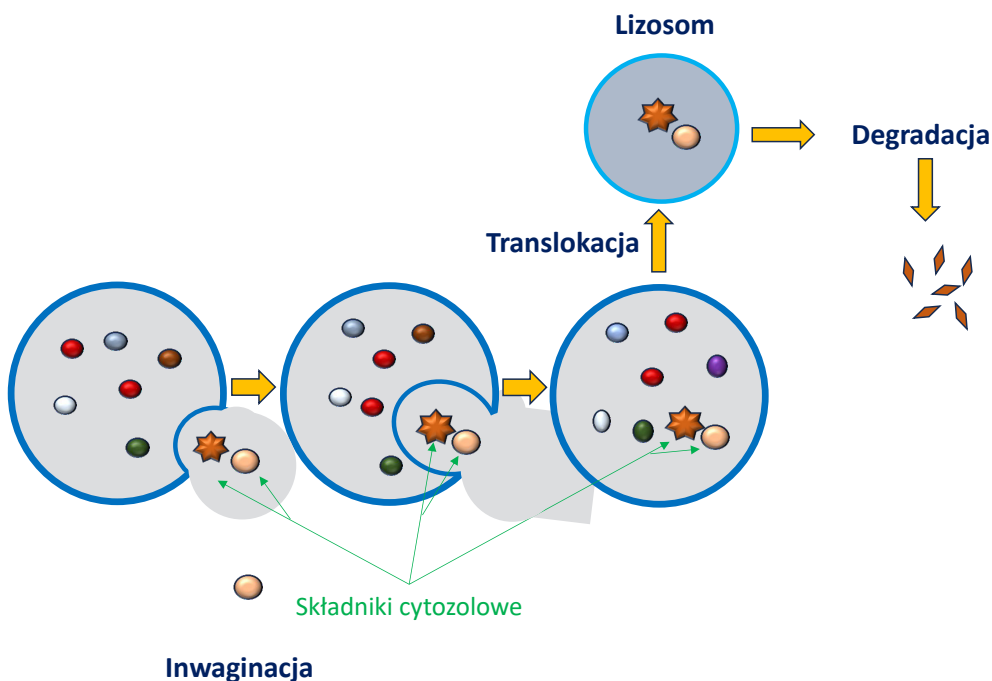
Receptory autofagii wchodzą w szereg interakcji, między innymi dotyczących czasoprzestrzennej kontroli aktywacji ULK1 przez receptor ładunku autofagii NDP52 oraz udziału NDP52 w inicjacji selektywnej autofagii poprzez rekrutację kompleksu ULK do bakterii atakujących cytoplazmę. Receptory ułatwiają także sekwestrację ładunku wewnątrz autofagosomu, natomiast po fuzji z przedziałem litycznym ulegają degradacji wraz z związanym ładunkiem.

W selektywności autofagii ładunek (organelle) jest rozkładany przez autofagolizosom, który powstaje z połączenia autofagosomu z lizosomem.

Zdolność do autofagii selektywnej jest głównym procesem w utrzymaniu

homeostazy komórkowej. Natomiast jej dysfunkcje są powiązane z różnymi patologiami u ludzi, w tym chorobami neurodegeneracyjnymi, zaburzeniami metabolicznymi, niewydolnością serca lub kancerogenezą. W procesach patologicznych pośredniczą głównie zależne od ubikwityny swoiste receptory, takie jak białko p62, zwane także sekwestosomem 1 (p62/SQSTM1) i występujące jako adaptor autofagiczny p62/SQSTM1/sekwestrosom-1, receptor ładunku autofagii Nbr1 (*autophagy cargo receptor* – Nbr1), optineuryna (*optineurin* – OPTN) oraz odgrywający rolę w zakażeniach drobnoustrojami receptor NDP52 (Tabela 1.3.1.). Wymienione receptory mogą jednocześnie wiązać ładunek oraz ubikwitynę, przez co aktywizują szlaki prowadzące do inicjacji autofagii i rekrutacji błon.

Poszczególne rodzaje autofagii selektywnej posiadają nazwy, najczęściej wywodzące się od nazw elementów komórki, które ulegają degradacji (Tabela 1.3.2.). Nieprawidłowości w zakresie autofagii selektywnej są powiązane z różnymi patologiami człowieka, w szczególności z neurodegeneracją oraz infekcjami.



Rycina 1.3.1. Etapy autofagii selektywnej

Tabela 1.3.1. Swoiste receptory/adaptory zależne od ubikwityny

Receptory/adaptory	Funkcje
OPTN	rozpoznający ubikwitynę adaptor ładunku, uczestniczący w rekrutacji pęcherzyków Atg9 i wiązaniu uszkodzonych mitochondriów z wydłużającym się fagoforem, a także wchodzący w interakcję z kompleksem inicjującym ULK1 w celu jego rekrutacji do uszkodzonych mitochondriów w procesie ich wyznaczenia
NBR1	opineuryna – rozpoznający ubikwitynę receptor ładunku autofagii, główny receptor peksofagii i agrefagii
CALCOCO2/NDP52	interakcja z kompleksem inicjującym ULK1 w celu rekrutacji go do uszkodzonych mitochondriów – w etapie poprzedzającym wyznaczenie tych mitochondriów. Rekrutacja kompleksu ULK1 do atakujących cytozol bakterii, a także do nierozpuszczalnych agregatów białek – co promuje ich degradację
p62/SQSTM1 (sekwestrom 1)	wszechstronne białko adaptorowe – zaangażowane głównie w transport, degradację i niszczenie innych białek, współpracuje ze składnikami autofagii oraz szlakiem degradacji ubikwityna-proteasom, jest też zaangażowane w genetyczną stabilność lub modyfikację, regulację potranskrypcyjną i funkcję białek kompleksu ULK1 do atakujących cytozol bakterii, a także do nierozpuszczalnych agregatów białkowych

Tabela 1.3.2. Rodzaje autofagii selektywnej

Degradowane cele		Rodzaje autofagii
uszkodzone organelle	mitochondria	mitofagia
	komponenty retikulum endoplazmatycznego	retikulofagia
	lizosomy	lizofagia
	proteasom	proteofagia
	rybosomy	rybofagia
	peroksysomy	peksofagia
	ciała tłuszczowe (oleosomy)	lipofagia
	jądra komórkowe lub ich części	nukleofagia
zagregowane białka		agrefagia
białko sekwestrujące żelazo	ferrytyna	ferrytynofagia
polisacharyd	glikogen	glikofagia
inwazyjne bakterie i wirusy		ksenofagia

MITOFAGIA

Mitofagia (*mitophagy*) jest wyspecjalizowaną formą selektywnej autofagii zaangażowanej w obrót mitochondrialny; wyselekcjonowane mitochondria są pochłaniane przez pęcherzyki o podwójnej błonie, zwane mitofagosomami, a następnie przesyłane do lizosomów w celu degradacji. Degradacyjny klirens mitochondriów odzwierciedla właściwe dla ksenofagii usuwanie patogenów wewnątrzkomórkowych, ponieważ składniki mitochondrialne – w tym DNA mitochondrialny (mtDNA) – mogą naśladować cząsteczki bakteryjne oraz indukować autotapalną aktywację komórek. Usuwanie wadliwych mitochondriów jest narzędziem ograniczającym niepożądany stan zapalny oraz utrzymującym homeostazę. Jednakże mitochondria nieuszkodzone odgrywają

również istotną rolę w obronie gospodarza poprzez wytwarzanie reaktywnych form tlenu (ROS), wytwarzanie energii niezbędnej do procesów odpowiedzi immunologicznej, a także poprzez organizację platformy do obrony gospodarza.

Mitochondria

Mitochondria są strukturalnymi przedziałami subkomórkowymi związanymi podwójną błoną. Morfologicznie są to struktury rurkowe zbudowane z zewnętrznej błony mitochondrialnej (*outer mitochondrial membrane* – OMM), wewnętrznej błony mitochondrialnej (*inner mitochondrial membrane* – IMM) oraz przestrzeni międzybłonowej. Na powierzchni każdej z wymienionych struktur występują białka kontrolujące ich dynamikę morfologiczną;

błonowe kompleksy białkowe łańcucha oddechowego oraz występujący w błonie wewnętrznej enzym syntaza ATP przeprowadzają biologiczną konwersję energii w mitochondriach. Posiadanie własnego DNA zapewnia mitochondriom zdolność do automatycznej replikacji.

Mitochondria stanowią podstawę produkcji energii. Utrzymaniu ilości i jakości mitochondriów służą ciągły ich podział, fuzja oraz autofagia. Kontrola tych procesów odbywa się na 3 poziomach (Tabela 1.3.3.).

Na poziomie organelli komórkowych (poziom drugi) naprawa mitochondriów może zachodzić poprzez odwracalne procesy fuzji lub rozszczepiania, co może tworzyć rozbudowaną sieć. Właściwością sieci jest możliwość oddziaływania – strukturalnie i funkcjonalnie – z siateczką endoplazmatyczną oraz innymi organellami, co może wywierać wpływ na różne procesy komórkowe, takie jak produkcja adenozy-5'-trifosforanu (ATP), biosynteza/transport i metabolizm fosfolipidów oraz węglowodanów, sygnalizacja wapniowa, homeostaza żelaza, a także sygnalizacja wewnątrzkomórkowa. Dysfunkcje białek kontrolujących fuzję mitochondriów mogą powodować podział tych organelli oraz indukować mitofagię.

Szlaki sygnałowe z mitochondriów do jądra komórkowego obejmują: 1) odpowiedź niesfałdowanych białek (*mitochondrial unfolded protein response* – mtUPR); przy wadliwym sfałdowaniu białek mitochondrialnych mtUPR wzbudza ekspresję mitochondrialnego białka opiekuńczego; 2) odpowiedź niesfałdowanych białek aktywowaną przez błędne ich ukierunkowanie (*unfolded protein response activated by*

mistargeting of proteins – UPRam); 3) stres związany z nadmierną akumulacją prekursorów mitochondriów (*mitochondrial precursor over-accumulation stress* – mPOS); przy upośledzonym imporcie mitochondriów mPOS indukuje degradację nieimportowanych białek w cytoplazmie.

W niektórych skrajnych przypadkach, przy załamaniu powyższych systemów kontroli jakości mitochondriów, mitochondria jako organelle subkomórkowe działają w charakterze platform dla takich procesów jak odpowiedź immunologiczna, różnicowanie komórek, a także programowa śmierć komórki (apoptoza) mająca na celu usunięcie komórek uszkodzonych.

Funkcja wytwarzania przez mitochondria reaktywnych form tlenu (ROS) z łańcucha transportu elektronów prowadzi do stałego narażenia omawianych organelli na stres oksydacyjny, który ostatecznie może prowadzić do ich strukturalnego i funkcjonalnego uszkodzenia, co z kolei może powodować utratę homeostazy metabolicznej; dochodzi w nich także do zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej (*oxidative phosphorylation* – OxPhos) i dalszego i nadmiernego wytwarzania ROS.

W utrzymaniu jakości oraz ilości mitochondriów zasadniczą rolę odgrywa utrzymanie ich ciągłego podziału, fuzji, a także autofagii. Kontrolę jakości mitochondriów sprawują różne ścieżki: 1) zmiatanie ROS; 2) naprawa DNA; 3) naprawa lub degradacja nieprawidłowo sfałdowanych lub zdenaturowanych białek, w czym uczestniczą enzymy (proteazy) oraz zlokalizowane w mitochondriach białka opiekuńcze (chaperony); 4) mitofagia – usuwanie

mitochondriów uszkodzonych lub zbędnych. Poza tym w kontroli jakości mitochondriów istotną rolę odgrywają fuzja i rozszczepianie omawianych organelli. Fuzja sprzyja mieszaniu się zawartości mitochondriów zdrowych i częściowo dysfunkcyjnych, natomiast rozszczepianie dotyczy izolacji uszkodzonych składników mitochondriów od ich puli.

Zwarzywszy na kluczową rolę mitochondriów w utrzymywaniu homeostazy komórkowej, w celu utrzymania optymalnej ich puli, komórki wytworzyły rygorystyczne oraz wysoce hierarchiczne mechanizmy kontroli swojej jakości; należą do nich:

- Dynamika rozszczepienia-fuzji. Wraz ze zdolnością do transportu i lokalizacji w komórce dynamika rozszczepiania i fuzji ma kluczowe znaczenie zarówno dla prawidłowego funkcjonowania mitochondriów, jak i samej komórki. W zmianach kształtu i położenia mitochondriów główną rolę odgrywają włókna cytoskieletu, takie jak mikrotubule, F-aktyna oraz włókna pośrednie. Morfologiczna dynamika mitochondriów umożliwia organelli reagowanie na czynniki stresowe poprzez szybkie zmiany w ich strukturze i funkcji.
- Mitochondrialna odpowiedź niezłożonego białka (*mitochondrial unfolded protein response* – mitoUPR), wykazująca złożone powiązania ze starzeniem się oraz chorobami z nim związanymi.
- Pęcherzyki pochodzenia mitochondrialnego (*mitochondrial derived vesicles* – MDV), które transportują do subpopulacji peroksymonów

mitochondrialne białko błony zewnętrznej, będące ligazą E3 dla należącego do białek z rodziny ubikwityn małego modyfikatora podobnego do ubikwityny (*small ubiquitin-like modifier* – SUMO); białko jest określane jako ligaza białkowa zakotwiczona w mitochondriach (*mitochondrial-anchored protein ligase* – MAPL).

- Mitofagia – jest formą selektywnej autofagii, uznawanej za centralny mechanizm kontroli ilości i jakości mitochondriów.

Dysfunkcja mitochondriów prowadzi do dużego obciążenia energetycznego komórki. Natomiast eliminacja mitochondriów dysfunkcyjnych za pośrednictwem mitofagii odgrywa kluczową rolę w rozmaitych procesach, w tym we wczesnym rozwoju embrionalnym, różnicowaniu komórek, zapaleniu oraz apoptozie. Z kolei wady mitofagii wykazują związki z wieloma stanami patologicznymi, takimi jak choroby sercowo-naczyniowe, neurodegeneracyjne, nowotwory, a także starzenie się.

Procesy mitofagii

Mitofagia jest złożonym układem biologicznym, w przebiegu którego wybrane, uszkodzone mitochondria są w sposób hierarchiczny i ostateczny kierowane do lizosomów w celu degradacji w procesie autofagii. Ten proces kataboliczny przyczynia się do utrzymania kontroli jakości oraz ilości mitochondriów w wielu typach komórek.

Ponieważ mitochondria służą w utrzymaniu właściwej równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na energię a jej podażą, są one wysoce rozwinięte w tkankach o dużym

Tabela 1.3.3. Kontrola (regulacja) ilości i jakości mitochondriów

Poziom kontroli	Mechanizm	Charakterystyka
pierwszy	regulacja na poziomie molekularnym	naprawa lub degradacja nieprawidłowo sfałdowanych lub zdenaturowanych białek poprzez zlokalizowane w mitochondriach proteazy oraz białka opiekuńcze
drugi	regulacja na poziomie organelli	naprawa mitochondriów poprzez fuzję lub rozszczepianie; zaburzenia tej kategorii mogą prowadzić do podziału mitochondriów oraz indukować mitofagię
trzeci	regulacja na poziomie komórkowym	w przypadkach niewydolności procesów dotyczących poziomów pierwszego i drugiego, komórki inicjują mitochondrialny mechanizm apoptozy

zapotrzebowaniu na ATP, takich jak mózg, serce, wątroba, nerki i mięśnie szkieletowe. Natomiast mitochondria są prawie całkowicie eliminowane w procesie dojrzewania erytrocytów. Z kolei dziedziczenie mitochondrialnego DNA przez matkę (mtDNA) jest zależne od selektywnego usuwania – na etapie wczesnej embriogenezy – mitochondriów ojcowskich pochodzących od plemników.

Istnieje kilka mechanizmów mitofagii – wszystkie obejmują rozpoznawanie mitochondrialnych sygnałów zagrożenia (depolaryzacja, ubikwitynacja) oraz kierowanie uszkodzonych mitochondriów do fagoforów zawierających łańcuch lekkiego białka 3 związanego z mikrotubulami (LC3), w czym uczestniczą receptory autofagii, takie jak p62, OPTN i NDP52.

Do mitofagii mogą prowadzić różne sygnały stresu mitochondrialnego, w szczególności: 1) niedotlenienie lub nadmierne gromadzenie reaktywnych form

tłenu (ROS); 2) depolaryzacja błony mitochondrialnej; 3) zaburzenie dynamiki rozszczepienia-fuzji mitochondriów; 4) uszkodzenia mtDNA. Ponadto mitofagia uczestniczy w zaprogramowanych rozwojowo rozmaitych selektywnych zmianach w komórce, dotyczących retikulocytów ssaków (co leży u podstaw ich rozwoju i dojrzewania erytrocytów), enterocytów jelita środkowego muszki owocowej (*Drosophila*), dojrzewania kardiomiocytów oraz przeprogramowania komórek somatycznych, a także eliminacji mitochondriów ojcowskich z zapłodnionych oocytów podczas embriogenezy nicienia (*Caenorhabditis elegans*).

Szlak mitofagii obejmuje różnorodne mechanizmy dotyczące złożonych i wzajemnie oddziaływujących licznych białek, które wykazują właściwości selektywnego rozpoznawania uszkodzonych mitochondriów, a następnie do eliminacji uszkodzonych i/lub zbędnych mitochondriów na drodze ich selektywnej autofagicznej degradacji.

Receptory/adaptory mitofagii

Mitofagia jest wywoływana przez zmiany rozwojowe oraz przez różne komórkowe sygnały stresu, w tym zakłócenie potencjału błony mitochondrialnej. Procesy mitofagii promują specyficzne mitochondrialne receptory, w tym receptory błony zewnętrznej lub cząsteczki ubikwityny sprzężone z białkami na powierzchni mitochondriów.

Z kolei adaptory autofagii stanowią most, za pomocą którego przeznaczony do degradacji ładunek jest łączony z białkami adaptorowymi funkcjonującymi w procesie autofagii. Białka te łączą się z ładunkiem ubikwitynowanym, w którym to procesie pośredniczą domeny wiążące ubikwitynę. Poza tym białka adaptorowe współdziałają z rodziną białek Atg8 za pośrednictwem ich regionu oddziałującego z LC3 (LIR). Niektóre elementy mitofagii łączą funkcje receptorów i adaptorów.

Rozpoznanie poliubikwitynowanych mitochondriów jest możliwe przez liczne receptory/adaptory autofagii. W konsekwencji dochodzi do tworzenia autofagosomów otaczających mitochondria. W mitofagii, w której uczestniczą receptory, uszkodzenie mitochondriów prowadzi do interakcji białek błony mitochondrialnej z rodziną białek Atg8, w czym pośredniczą regiony LC3 (motyw LIR) wymienionych białek; ten mechanizm prowadzi do oznaczenia lokalizacji miejsca autofagii.

Receptory/adaptory mitofagii u ssaków, takie jak FUNDC1, BNIP3 oraz NIX/BNIP3L mają klasyczny motyw bezpośredniego wiązania LC3 w celu aktywacji mitofagii. Jednakże receptory FUNDC1, BNIP3, NIX/BNIP3L, FKBP8 oraz BCL2L13 nie są

aktywne w stanie fizjologicznym, a są aktywowane w procesach potranslacyjnych modyfikacji (*post-translational modifications* – PTM) białek mitochondrialnych w następstwie określonych sygnałów wyzwalających uszkodzenie mitochondriów.

Białko 13 podobne do Bcl-2 (*Bcl-2-like protein 13* – Bcl2-L-13), ssaczy homolog Atg32 drożdży, jest zakotwiczone w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (OMM) jednoprzebiegowym białkiem błonowym zawierającym dwa motywy LIR. Bcl2-L-13 oddziałuje z kompleksem ULK1 Unc-51, co powoduje, że może być zaangażowane w rekrutację różnych czynników szlaku autofagii do miejsca uszkodzenia mitochondriów, w tym indukuje fragmentację mitochondriów oraz mitofagię w komórkach ssaków. Omawiane białko reguluje morfologię mitochondriów w sposób dwójaki – nadekspresja białka indukuje fragmentację mitochondriów, natomiast hipoekspresja powoduje ich wydłużenie.

Znane receptory/adaptory mitofagii wykazano w Tabeli 1.3.4.

- **BNIP3.** Białko oddziałujące z Bcl-2/adenowirusem E1B 19-kDa 3 (*Bcl-2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3* – BNIP3), należące do rodziny Bcl-2, występuje w cytoplazmie jako nieaktywny monomer, oddziałujący z białkiem 3 (BNIP3) w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (OMM). W warunkach stresu mitochondrialnego, w tym niedotlenienia, BNIP3, którego poziom ulega zwiększeniu, tworzy stabilny homodimer (białko, którego strukturę czwartorzędową tworzą dwa identyczne polipeptydy). Stabilny homodimer zostaje zakotwiczony

w zewnętrznej błonie mitochondrialnej poprzez swoją C-kończową domenę transbłonową (*transmembrane domain* – TM), co – w wyniku eksponowania domeny N-końcowej na działanie cytozolu – moduluje stan przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej. Podobnie jak inne receptory mitofagii BNIP3 ma motyw LIR w swoim N-kończowym regionie. Fosforylacja BNIP3 w Ser17 i Ser24, które przylegają do jego regionu LIR, aktywizuje wiązania omawianego białka z LC3, natomiast mutacje w motywie LIR obniżają wewnątrzkomórkową aktywność mitofagiczną. Regulacja białka w górę skutkuje spadkiem potencjału mitochondrialnego, wzrostem reaktywnych form tlenu, rozszczepieniem mitochondrialnego, a także wzrostem obrotu mitochondrialnego poprzez autofagię.

- **NIX.** NIX, określane również jako BNIP3L, wykazuje wysoką homologię (53–56%) identyczności sekwencji aminokwasowej z receptorem BNIP3. Podczas fosforylacji w Ser212 na C-końcu receptor ulega homodimeryzacji (połączeniu jednakowych receptorów), co poprawia procesy mitofagii na uszkodzonych mitochondriach. NIX wykazuje możliwość preferencyjnego wiązania się z łańcuchami lekkimi białka 3 A i B (LC3A, LC3B) oraz z białkiem związanym z receptorem kwasu gamma-aminomasłowego (GABARAP), białkiem podobnym do receptora kwasu gamma-aminomasłowego 1/2 (GABARAP-L1/2) i fosforylacją w Ser34 i Ser35. Ponadto w mitofagii

indukowanej ROS NIX łączy się w kompleks zawierający Rheb oraz LC3. Białko NIX, indukowane przez stres związany z niedotlenieniem, jest wymagane do zaprogramowanego klirensu mitochondriów podczas dojrzewania retikulocytów i sprzyja selektywnej degradacji mitochondriów podczas różnicowania retikulocytów. W procesie różnicowania erytroidów eliminowane są organelle wewnątrzkomórkowe, takie jak jądro komórkowe oraz mitochondria, co prowadzi do zyskania przez erytrocyty maksymalnej przestrzeni dla hemoglobiny.

- **FKBP8.** Izomeraza prolinowa 8 (*FKBP prolyl isomerase 8* – FKBP8) należy do konserwatywnej rodziny białek, zwanych FKBP, zakotwiczonej w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (OMM). Jako członek rodziny białek wiążących FK506 (FKBP) FKBP8 działa jako wielofunkcyjny adaptor o funkcji przeciwapoptotycznej. FKBP8 zawiera kanoniczny motyw LIR zlokalizowany w pobliżu N-końca, a także domenę transbłonową (TM) na C-końcu. Motyw LIR silnie rekrutuje lipidowy LC3A do uszkodzonych mitochondriów, przez co pośredniczy w mitofagii niezależnej od Parkina. Zależna od FKBP8 LIR fragmentacja mitochondriów ułatwia mitofagię w warunkach stresu. Białka tej rodziny funkcjonują w rozmaitych procesach komórkowych, takich jak transkrypcja, fałdowanie białek, sygnalizacja oraz apoptoza.
- **BCL2-L1.** Białka z rodziny BCL2 kontrolują apoptozę, a także autofagię

wywołaną głodem. W skład białek wymienionej rodziny wchodzi cząsteczki antyapoptotyczne, takie jak BCL2 i białko 1 podobne do Bcl-2 (*Bcl-2-like protein 1* – Bcl2-L1), zawierające domenę BH4, oddziałujące z konserwatywnym ewolucyjnie białkiem autofagii becliną-1, a także cząsteczki proapoptotyczne, w tym BAX i BAK1. Kluczową rolę dla mitofagii za pośrednictwem Bcl2 w odpowiedzi na niedotlenienie odgrywa oś BCL2L1 – członek rodziny PGAM5, określane również jako mitochondrialna fosfataza białkowa serynowo-treoninowa (*mitochondrial serine/threonine-protein phosphatase* – PGAM5) – FUNDC1.

- **OPTN.** Optineuryna OPTN (*optineurin* – OPTN) jest rozpoznającym ubikwitynę adaptorem ładunku uczestniczącym w rekrutacji pęcherzyków Atg9 oraz w wiązaniu uszkodzonych mitochondriów z wydłużającym się fagoforem, a także w interakcji z kompleksem inicjującym ULK1 w celu jego rekrutacji do uszkodzonych mitochondriów w procesie ich wyznaczenia. OPTN jest także receptorem mitofagii za pośrednictwem Parkiny. Optineuryna OPTN – jako konserwatywne białko u ludzi kodowane przez gen *OPTN* odgrywa wszechstronną rolę na różnych etapach procesu autofagicznego, w tym w rozpoznaniu ładunku, tworzeniu i dojrzewaniu autofagosomów oraz w kontroli jakości lizosomów. OPTN uczestniczy w transporcie pęcherzykowym, sygnalizacji podjednostki czynnika jądrowego kappa (NFkB/NF-κB

i autofagii, a także łączy ubikwitynowane substraty autofagii z błonami fagoforowymi dodatnimi pod względem białka związanego z mikrotubulami 1/łańcuch lekki 3 (*microtubule-associated protein 1 light chain 3* – MAP1/LC3); LC3 jest centralnym białkiem w szlaku autofagii, działającym w selekcji substratu autofagii oraz w biogenezie autofagosomów, należy do najczęściej stosowanych markerów autofagosomów. Ponadto OPTN jest induktorem autofagii inicjującym proces autofagiczny już na etapie tworzenia błony autofagosomalnej, z kolei w połączeniu z białkiem FIP200 OPTN inicjuje proces mitofagii. OPTN i SQSTM1 wiążą LC3, co z kolei przyłącza uszkodzone mitochondria z wydłużającym się fagoforem i przyczynia do selektywnej autofagii (mitofagii) depolaryzowanych mitochondriów.

Podstawę molekularną selektywnej autofagii stanowi rozpoznanie przez opineurynę ubikwitynowanych ładunków, wokół których OPTN musi zostać zrekrutowana. Najlepiej poznanym szlakiem warunkującym mitofagię jest szlak PINK1-ligaza białkowa ubikwityny parkin RBR E3 (*parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase* – PRKN) (PINK1-PRKN) na powierzchni uszkodzonych mitochondriów. W obecności PRKN w linii komórkowej HeLa opineuryna jest rekrutowana do mitochondriów natychmiast po translokacji PRKN. W przypadku niedoboru PRKN opineuryna może lokalizować się w uszkodzonych mitochondriach jedynie przejściowo. PRKN warunkuje zatem stabilność OPTN w uszkodzonych

mitochondriach, co aktywuje mitofagię. Z kolei kinaza 1 indukowana przez PTEN (PINK1) może bezpośrednio aktywować mitofagię poprzez rekrutację OPTN do uszkodzonych mitochondriów, co ma szczególne znaczenie w obronie ich dysfunkcji w warunkach stresu.

Poza powyższym OPTN uczestniczy aktywnie w poszczególnych etapach tworzenia autofagosomu, takich jak inicjacja fagoforu, biogeneza fagoforu oraz reakcja z LC3; może też wzmacniać tempo biogenezy autofagosomu. Dodatkowo OPTN odgrywa rolę w dojrzewaniu autofagosomów (poprzez interakcje z członkami rodziny MYO6 oraz LC3), a także uczestniczy w kontroli jakości lizosomów i fuzji autofagosomu z lizosomem, co gwarantuje prawidłowy przepływ autofagiczny.

- **FUNDC1.** Domena Fun 14 zawierająca 1 (*fun 14 domain containing 1* – FUNDC1) jest białkiem kodowanym u ludzi przez gen *FUNDC1*. FUNDC1 jako receptor mitofagii został opisany po raz pierwszy w roku 2012. Receptor jest zlokalizowany na zewnętrznej błonie mitochondrialnej (OMM) z N-końcowym LIR wystawionym na działanie cytozolu, który selektywnie reaguje na bodźce niedotlenienia/niedokrwienia, jednak nie na głód. FUNDC1 może również wiązać białka specyficzne dla błony retikulum endoplazmatycznego związanej z mitochondriami (*mitochondria-associated ER-membrane* – MAM), ułatwić tworzenia MAM oraz wpływać na dynamikę mitochondriów, także na poziomie Ca²⁺ w organellach. Funkcja FUNDC1

jako receptora mitofagii w warunkach niedotlenienia jest regulowana poprzez procesy fosforylacji-defosforylacji w pozycjach Ser 13 oraz Tyr 18 w pobliżu N-końcowego motywu LIR; Ser 13 jest fosforylowana przez kinazę kazeinową 2 (*casein kinase 2* – CK2), natomiast Tyr18 – przez sprawujące rolę kluczowych regulatorów transdukcji sygnału tyrozynowe kinazy rodziny Src (*Src tyrosine kinases* – Src).

FUNDC1 oddziałuje z LC3 poprzez swój typowy motyw wiążący LC3 Y(18)xxL(21) (LIR); interakcję LC3 oraz późniejszą indukcję mitofagii zaburza mutacja regionu interakcji LC3. Ponadto oddziaływanie FUNDC1 z LC3 reguluje negatywnie fosforylację Tyr 18. Natomiast niedotlenienie indukuje defosforylację FUNDC1 i wzmacnia jego interakcję z LC3 w celu selektywnej mitofagii.

Generalnie – receptor mitofagii FUNDC1 oddziałuje regulująco na dynamikę mitochondriów oraz mitofagię.

- **PHB2.** Prohibitina (*prohibitin 2* – PHB2) jest białkiem wewnętrznej błony mitochondrialnej, stanowiącym kluczowy receptor mitofagii, kierujący mitochondria w celu autofagicznej degradacji. Jest to białko niezbędne w mitofagii indukowanej przez Parkina w komórkach ssaków. Może odgrywać rolę w stanach fizjologii, starzeniu się oraz w chorobach.
- **NBR1.** Białko sąsiadujące z genem 1 *BRCA1* (*neighbor of BRCA1 gene 1 protein* – NBR1) jest kodowane przez gen *NBR1*. Jako archetypowy rozpuszczalny receptor autofagii stanowi

funkcjonalny homolog SQSTM1 uczestniczący w autofagicznej degradacji ubikwitynowanych substratów.

NBR1 jest receptorem autofagii posiadającym domeny wiążące LC3 (motywy LIR) oraz ubikwitynę (*ubiquitin* – Ub). Receptor jest rekrutowany do agregatów białkowych Ub-dodatnich i degradowany przez autofagię w zależności od regionu oddziałującego z LIR oraz modyfikatorów rodziny LC3. Obydwie domeny wiążą białka Atg8 *in vitro*, ale do wydajnej autofagicznej degradacji NBR1 jest wymagany tylko LIR1, który silnie wiąże się z komórkami selektywnymi. NBR1 jest skutecznie degradowany przez autofagię zależną od Atg7 i Atg8 i niezależną od p62. Jednak NBR1 reprezentuje również szlaki autofagi niezależne od Atg7. Niezależna od Atg7 degradacja NBR1 wymaga interakcji NBR1 z wysoce konserwatywnym plejotropowym białkiem 1 wiążącym Tax1 (TAX1BP1), a także wiązania TAX1BP1 z FIP200 za pośrednictwem zlokalizowanej na N-końcu TAX1BP1 domeny SKICH. Białko NBR1, podobnie jak p62, samo jest selektywnym substratem autofagii, jednakże działa również jako autofagiczny receptor ładunku do degradacji innych ubikwitynowanych substratów. Ta funkcja wymaga jednak bezpośredniej interakcji między wymienionymi białkami adaptorowymi a autofagosomalnym ładunkiem markerowym LC3, za pośrednictwem regionu oddziałującego z LC3, zwanego motywem LIR. NBR1 jako receptor łączy fizycznie ładunek autofagiczny z członkami rodziny

Atg8/kodowanymi przez gen *MAP1LC3B* – białko związane z mikrotubulami MAP1-LC3/GABARAP (Atg8/MAP1-LC3/GABARAP) zlokalizowanymi na tworzących się błonach autofagicznych.

- **TOLLIP.** Jest to białko oddziałujące z Toll (*Toll-interacting protein* – TOLLIP), zidentyfikowane jako negatywny regulator sygnalizacji receptora IL-1 β , hamującego kaskady sygnalizacji zapalnej receptora Toll-podobnego (*Toll-like receptor* TLR). Jako adaptor endosomalny TOLLIP odgrywa rolę podczas mitochondrialnej odpowiedzi na stres poprzez interakcję z parkinową ligazą ubikwitynową E3. TOLLIP reguluje zależny od parkina transport endosomalny odrębnego podzbioru pęcherzyków pochodzenia mitochondrialnego (MDV), co ułatwia ich dostarczenie do lizosomów. Poza tym TOLLIP hamuje mitofagię poprzez szlak kinazy indukowanej przez PTEN (*PTEN-induced kinase 1* – PINK1)/parkina po uszkodzeniu mitochondriów, co skutkuje blokadą neuroprotekcji w powiązaniu z neurodegeneracją.
- **TAX1BP1.** Do receptorów autofagii należą białka z rodziny CALCOCO. Wymieniona rodzina selektywnych receptorów autofagii obejmuje: 1) białko wiążące wapń i zawierające domenę typu zwiniętej cewki (*coiled-coil*)1 (*calcium binding and coiled-coil domain protein 1* – CALCOCO1); 2) domenę wiążącą wapń i domenę *coiled-coil* 2/ domenę jądrową 10 białka 52 (*calcium binding and coiled-coil domain 2/nuclear domain 10 protein 52* – CALCOCO2/NDP52); 3) domenę wiążącą wapń i domenę *coiled-coil* 3/

białko 1 wiążące Tax 1 (*calcium binding and coiled-coil domain 3/Tax1-binding protein 1* – CALCOCO3/TAX1BP1). Spośród wymienionych w mitofagii, a także w ksenofagii, mogą pośredniczyć CALCOCO2/NDP52 i CALCOCO3/TAX1BP1, które są podstawowymi receptorami ładunku. Spośród nich CALCOCO2/NDP52 inicjuje selektywną autofagię poprzez rekrutację kompleksów kinaz ULK i TBK1. Z kolei zarówno CALCOCO2/NDP52, jak i CALCOCO3/TAX1BP1 pośredniczą w mitofagii poprzez interakcję z związanym z autofagią Atg8/LC3 na rosnącym autofagosomie, a także poprzez wiązanie ubikwityny w celu rekrutacji ładunku. Białko 1 wiążące Tax1 (*Tax1-binding protein 1* – TAX1BP1) jest kodowane przez gen *TAX1BP1*. TAX1BP1, jako białko adaptorowe wiążące ubikwitynę, jest selektywnym receptorem autofagii, odgrywającym kluczową rolę w obronie gospodarza przed patogenami oraz w regulacji wrodzonego układu odpornościowego. W szczególności omawiane białko reguluje sygnalizację wchodzących w skład układu odpornościowego nieswoistego rozpoznających wzorce receptorów, takich jak receptor Toll-podobny 3 (*toll-like receptor 3* – TLR3), receptor Toll-podobny 4 (*toll-like receptor 4* – TLR4) oraz receptor RIG-podobny (*RIG-I-like receptor* – RLR); oddziaływanie na receptory TLR zachodzi poprzez domenę TIR zawierającą cząsteczkę adaptoru 1 (*TIR domain containing adaptor molecule 1* – TICAM1), oddziaływanie na RLR – poprzez mitochondrialne

przeciwwirusowe białko sygnałowe (*mitochondrial antiviral signaling protein* – MAVS) – w obydwu przypadkach w celu degradacji autofagicznej. Ponadto TAX1BP1 – działając wspólnie z edytującym ubikwitynę enzymem A20 – odgrywa kluczową rolę w negatywnej regulacji sygnalizacji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* – NF-κB) oraz czynnika regulującego interferon 3 (*interferon regulatory factor 3* – IRF3). TAX1BP1 pośredniczy również w dojrzewaniu autofagosomu poprzez wiązanie się z miozyną VI (MYO6).

- **CL.** Kardiolipina (*cardiolipin* – CL) jest fosfolipidem wewnętrznej błony mitochondrialnej (IMM) mitochondriów w pierwotnych neuronach korowych i komórkach ludzkiej linii neuroblastoma SH-SY5Y. Eksternalizacja CL na powierzchnię mitochondriów w pierwotnych neuronach korowych i komórkach SH-SY5Y zachodzi pod wpływem bodźców promitofagicznych, w tym krystalicznego izoflawonu (rotenon), naturalnego antybiotyku wyizolowanego z bakterii *Streptomyces staurosporeus* (staurosporyna) oraz 6-hydroksydopaminy (6-hydroxydopamine – 6-OHDA) – neurotoksyny selektywnie niszczącej nerwy katecholaminergiczne w tkankach unerwionych współczulnie. Miejsca wiązania kardiolipiny, ważne dla pochłaniania mitochondriów przez układ autofagiczny, zawiera białko autofagii LC3, które pośredniczy zarówno w tworzeniu autofagosomu, jak

i rozpoznawaniu ładunku. Eksternalizacja CL na powierzchnię mitochondriów działa jako sygnał eliminacji mitofagii w komórkach neuronalnych.

- **AMBRA1.** Częsteczeki aktywujące w autofagii regulowanej przez Beclin 1 (*activating molecule in Beclin 1-regulated autophagy* – AMBRA1), określane również jako autofagia/Beclin-1 regulator 1 (*autophagy/Beclin-1 regulator1*), to występujące u kręgowców wysoce wewnętrznie nieuporządkowane i konserwatywne białko adaptorowe wchodzące w skład mechanizmów sygnalizacji autofagii. Podobnie jak białka z rodziny chłoniaka B-komórkowego-2 białko AMBRA1 jest obecne zarówno w reticulum endoplazmatycznym (*endoplasmic reticulum* – ER), jak i w mitochondriach. AMBRA1 stanowi bezpośrednie połączenie regulacyjne między ULK1 oraz Beclin 1 – białko związane z sortowaniem wakuolowym 34 (Vsp34), które stanowi warunek kompleksowego pozycjonowania rdzenia oraz aktywności w komórce. Białko AMBRA1 uczestniczy we wczesnym etapie autofagii zależnym od kompleksu rapamycyny 1 (mTORC1). Relokacja AMBRA1 do siateczki śródplazmatycznej umożliwia zarodkowanie i tworzenie kompleksu rdzenia autofagosomu. Poza tym AMBRA1 koordynuje odpowiedź komórkową w sytuacjach stresowych, w tym wynikających z głodu; w szczególności koordynacja dotyczy translokacji kompleksu rdzenia autofagosomu do retikulum endoplazmatycznego (ER), regulacji ubikwitylacji

i stabilizacji kinazy ULK1, selektywnego usuwania mitochondriów oraz regulacji w dół cyklu komórkowego. Białko AMBRA1 jest także regulatorem rozwoju embrionalnego – zaburzenia prowadzą do niektórych patologii układu nerwowego lub karcynogenezy.

- **NDP52.** Białko NDP52 (*nuclear dot 52 kDa protein*) jest receptorem/adapterem pełniącym rolę „pomocnika” pomiędzy autofagią a układem ubikwityna-proteasom, co odgrywa istotną rolę w procesie selektywnej autofagii. Zaangażowany w rozpoznawanie i degradację atakujących patogenów oraz uszkodzonych organelli receptor autofagii NDP52 ulega ekspresji w całej komórce, zmienia konformację DNA w celu modulowania transkrypcji polimerazy RNA II. Poza opineuryną NDP52 jest głównym receptorem mitofagii za pośrednictwem kinazy indukowanej przez PTEN (*PTEN-induced kinase 1* – PINK1) i Parkiny. Po rekrutacji do mitochondriów NDP52 i opineuryna rekrutują czynnik autofagii ULK1. Rekrutacja kompleksu ULK1 do atakujących cytozol bakterii oraz do nierozpuszczalnych agregatów białek promuje ich degradację. Białko łączy się z receptorem Atg8 obecnym w błonie pęcherzyka autofagosomalnego, a także z częsteczkami przeznaczonymi do degradacji; jest zaangażowane w rozpoznawanie i degradację atakujących patogenów oraz uszkodzonych organelli. Wchodząc w interakcje z ładunkami oraz LC3, NDP52 kieruje cele autofagii do autofagosomów. Poza tym NDP52

promuje fuzję autofagosomów z endolizosomami poprzez połączenie autofagosomów z miozyną VI – białkiem zaangażowanym w wewnątrzkomórkowy transport pęcherzyków i organelli.

- **MiD49 i MiD51.** Białka dynamiki mitochondriów (*mitochondrial dynamics proteins* – MiD) o masach 49 (MiD49) i 51 (MiD51) kDa, podobnie jak białko 1 rozszczepienia mitochondriów (*fission protein 1* – Fis1) oraz współczynnik rozszczepiania mitochondriów (*mitochondrial fission factor* – Mff), promują rozszczepianie mitochondriów. Obydwa białka MiD należą do adaptorów białka związanego z dynamiką 1 (*dynamitin related protein 1* – Drp1) i – podobnie jak Drp1 – pośredniczą w rozszczepianiu mitochondriów. Posttranslacyjna regulacja Drp1 moduluje jego aktywację oraz translację do zewnętrznej błony mitochondrialnej (OMM). Heterologiczna nadekspresja MiD49 oraz MiD51 (MID) sekwencjuje nieaktywne Drp1 na OMM, co promuje fuzję, natomiast zwiększone endogenne MID tworzą skupione multimery Drp1, które regulują rozcięcie OMM. Rozregulowanie endogennych MID sprzyja rozwojowi stanów chorobowych, w tym patologii niedokrwienych/reperfuzyjnych.
- **MIRO-1** – wchodzące w skład mitochondrialnych Rho GTPaz (*mitochondrial Rho GTPases* – MIRO) – jest białkiem mitochondrialnym, wpływającym w przebiegu zranienia na fragmentację mitochondriów, która z kolei przyspiesza zamykanie ran naskórka

z udziałem sygnalizacji oksydacyjnej. Fragmentacja mitochondriów działa poprzez mitochondrialne MIRO-1 oraz cytozolowy wapń (Ca^{2+}), indukujący zmiany mitochondriów, określane jako mitochondrialna zmiana kształtu (*mitochondrial shape transition* – MiST). W przebiegu MiST pośredniczy, występujące w wielu typach komórek, białko mitochondrialne MIRO-1, poprzez swoją domenę EF-hand 1. Zależny od MIRO-1 MiST stanowi niezbędny warunek autofagii/mitofagii. Kompleks białkowy MIRO, jako mitochondrialne białko błony zewnętrznej, odgrywa kluczową rolę w mitochondrialnym transporcie aksonalnym (postępowym i wstecznym) opartym na mikrotubulach, dynamice mitochondriów (fuzja i rozszczepianie) oraz homeostazie Ca^{2+} .

- **Ceramidy.** Ceramidy (*ceramides*) są bioaktywnymi sfingolipidami o właściwościach pośredniczenia w śmierci komórek. Wytwarzanie *de novo* ceramidów o określonych długościach łańcuchów kwasów tłuszczowych regulują ssące syntazy ceramidowe (*ceramide synthases* – CerS) 1 – 6. Ceramidy pełnią kluczowe funkcje w strukturze błony oraz sygnalizacji komórkowej. Z frakcją ceramidu CerS1 oddziałuje specyficznie małe białko szoku cieplnego 27 (HSP27). CerS1 kieruje autofagosomy do mitochondriów i kontroluje śmiertelną autofagię, a poprzez interakcję białko-białko w regulacji mitofagii uczestniczy także HSP27; obniżenie stężenia HSP27 utrudnia funkcję mitochondriów i wzmacnia śmiertelną mitofagię.

- **p62/SQSTM1.** Białko p62/SQSTM1, zwane także sekwestrom 1 (Sequestosome-1 – SQSTM1), jest białkiem rusztowania wiążącym ubikwitynę. Jest to białko wielodomenowe, zawierające różne rodzaje domen białko-białko, do których należą: N-końcowa domena PB1, domena palca cynkowego typu ZZ (stosunkowo niewielki, ale wszechstronny epigenetyczny moduł sygnalizacyjny pełniący rolę czytelnika histonów i czujnika sygnalizacji degradacji białek), sygnał lokalizacji jądrowej (*nuclear localization signal* – NLS), motyw eksportowy (*nuclear export signal* – NES), region oddziałujący z LC3 (LIR), region oddziałujący z białkiem KEAP1 (*KEAP1-interacting region* – KIR) oraz C-końcowa domena związana z Ub (*Ub-associated domain* – UBA). Domeny PB1, LIR i UBA umożliwiają selektywną degradację agregatów białkowych i ciał cytoplazmatycznych komórki. Z kolei domeny NES, NLS i ZZ są powiązane z autofagiczną degradacją białka ubikwitynowanego.

Wszechstronne białko adaptorowe – zaangażowane głównie w transport, degradację i niszczenie innych białek – współpracuje ze składnikami autofagii oraz szlakiem degradacji ubikwityna-proteasom, jest też zaangażowane w genetyczną stabilność lub modyfikację, regulację potranskrypcyjną i funkcję białek kompleksu ULK1 do atakujących cytozol bakterii, a także do nierozpuszczalnych agregatów białkowych. Poza rolą autofagicznego białka adaptorowego, podobnie jak NBR1, p62 ulega selektywnej degradacji w wyniku autofagii i może działać jako

receptor ładunku do degradacji ubikwitynowanych substratów. Do tego celu niezbędne są bezpośrednie interakcje pomiędzy wymienionymi adaptorami a autofagosomalnym białkiem LC3, za pośrednictwem motywu LIR, w tym ich wrodzona zdolność do polimeryzacji lub degradacji, a także zdolność do rozpoznawania substratów.

Poza tym białko p62/SQSTM1 – poprzez specyficzny motyw sekwencji – wiąże się bezpośrednio z białkami Atg8/LC3, co ułatwia degradację ubikwitynowanych agregatów białkowych w procesie autofagii, a także białkiem związanym z receptorem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA-RAP). W wyniku autofagii omawiane białko samo w sobie ulega degradacji, co może umożliwiać degradację w lizosomie białek ubikwitynowanych.

p62/SQSTM1, wykazując zdolność do koagregacji z ubikwitynowanymi substratami, ulega indukcji poprzez modyfikacje potranslacyjne (PTM). Transkrypcję p62 zwiększają również gromadzące się substraty selektywnej autofagii. Z kolei motyw PTM reguluje receptory autofagii motywu regionu oddziałującego z LC3 (LIR), co hamuje lub stymuluje interakcję z białkami Atg8. Autofagiczny adaptor p62/SQSTM1 jest rekrutowany do klastrów mitochondriów, gdzie jest niezbędny do usuwania mitochondriów.

p62/SQSTM1 jest białkiem dynamicznym – jego stężenie ulega podwyższeniu, gdy autofagia jest hamowana, a obniżeniu – po indukcji autofagii. Ta zależność sprawia, że p62/SQSTM1 może mieć zastosowanie jako marker oznaczania przepływu autofagicznego.

Tabela 1.3.4. Receptory/adaptory mitofagii u ssaków

Receptory	Funkcja
BNIP3	bezpośrednie wiązanie LC3; modulacja stanu przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrialnej poprzez tworzenie homo- i heterooligomerów wewnątrz błony; jest wymagany do wydajnego obrotu mitochondriów w warunkach niedotlenienia
NIX/BNIP3L	bezpośrednie wiązanie LC3; udział w usuwaniu mitochondriów z dojrzewających retikulocytów
FKBP8	integralne białko zewnętrznej błony mitochondrialnej (OMM) funkcjonujące w rozmaitych procesach komórkowych
BCL2L1	oddziaływanie z kompleksem kinazy aktywującej ULK1 Unc-51, indukcja fragmentacji mitochondriów, kluczowa rola w mitofagii, regulacja morfologii mitochondriów
OPTN	opineuryna (OPTN) jest receptorem/adaptorem autofagii dla uszkodzonych mitochondriów w mitofagii za pośrednictwem parkiny
FUNDC1	bezpośrednie wiązanie LC3 (motyw LIR); oddziaływanie na bodźce niedotlenienia/niedokrwienia; regulacja dynamiki oraz selektywnego usuwania uszkodzonych mitochondriów w procesie mitofagii
PHB2	prohibitina 2, jako białko wewnętrznej błony mitochondrialnej, jest kluczowym receptorem mitofagii, biorącym udział w kierowaniu mitochondriów w celu ich autofagicznej degradacji
NBR1	rozpoznający ubikwitynę receptor ładunku autofagii, również główny receptor peksografii i agrefagii
TOLLIP	hamowanie kaskady sygnalizacji zapalnej receptora Toll-podobnego, rola w mitochondrialnej odpowiedzi na stres, udział w mitofagii
TAX1BP1	receptor/adaptor pośredniczący w mitofagii poprzez interakcję z związanym z autofagią Atg8/LC3 na rosnącym autofagosomie, a także odgrywający kluczową rolę w obronie gospodarza przed patogenami oraz w regulacji wrodzonego układu odpornościowego
CL	fosfolipid wewnętrznej błony mitochondrialnej (IMM). Jego eksternalizacja na powierzchnię mitochondriów działa jako sygnał eliminacji mitofagii w komórkach neuronalnych
AMBRA1	wysoce wewnętrznie nieuporządkowane i konserwatywne białko adaptorowe wchodzące w skład mechanizmów sygnalizacji autofagii, uczestniczące w selektywnym usuwaniu mitochondriów
NDP52	interakcja z kompleksem inicjującym ULK1 w celu jego rekrutacji do uszkodzonych mitochondriów; rekrutacja kompleksu ULK1 do atakujących cytozol bakterii, a także do nierozpuszczalnych agregatów białek – co promuje ich degradację
MiD49 i MiD51	białka adaptorowe działające w rekrutacji Drp1 i specyficzne dla rozszczepiania i fuzji mitochondriów

Receptory	Funkcja
MIRO-1	jeden z substratów mitochondrialnej błony zewnętrznej (OMM); ubikwitylowany może działać jako receptor dla adaptora LC3 p62/SQSTM1; w przebiegu zranienia wpływa na fragmentację mitochondriów, która z kolei przyspiesza zamykanie ran na skórką z udziałem sygnalizacji oksydacyjnej
Ceramidy	ceramidy pełnią kluczowe funkcje w strukturze błony oraz sygnalizacji komórkowej, a także w kierowaniu autofagosomów do mitochondriów oraz kontroli śmiertelnej autofagii
p62/SQSTM1 (sekwestrom 1)	wszechstronne białko adaptorowe – zaangażowane głównie w transport, degradację i niszczenie innych białek, współpracuje ze składnikami autofagii oraz szlakiem degradacji ubikwityna-proteasom, jest też zaangażowane w genetyczną stabilność lub modyfikację, regulację potranskrypcyjną i funkcję białek kompleksu ULK1 do atakujących cytozol bakterii, a także do nierozpuszczalnych agregatów białkowych; może też działać jako receptor ładunku do degradacji ubikwitynowanych substratów

Mitofagia zależna od PINK1-Parkina

W większości komórek ssaków jakość mitochondriów jest kontrolowana poprzez szlak sygnałowy PINK1-PRKN/PARK2/Parkin, gdzie: PINK1, inaczej kinaza indukowana przez PTEN (*PTEN-induced kinase 1* – PINK1), jest mitochondrialną kinazą białkowo-serynowo-treoninową kodowaną przez gen *PINK1*; kinaza jest indukowana przez białko supresorowe – homolog fosfatazy i tensyny (PTEN), kodowany przez warianty genu *PTEN/MMAC1/TEP1*, a także aktywowana przez depolaryzację potencjału błony mitochondrialnej. Po depolaryzacji błony mitochondrialnej PINK1 jest importowana i stabilizuje się na wewnętrznej błonie mitochondrialnej, gdzie jest rozcinana przez proteazę romboidalną związaną z PINK1/PGAM5 (*PINK1/PGAM5-associated rhomboid-like protease* – PARL), która jest białkiem wewnętrznej błony mitochondrialnej, należącym do proteaz serynowych. W następstwie uszkodzenia bony mitochondrialnej importowany PINK1 jest gromadzony na powierzchni mitochondriów,

gdzie fosforyluje łańcuchy ubikwityny, które zaznaczyły uszkodzone mitochondria. W następstwie dochodzi do rekrutacji parkiny w cytozolu. W cytozolu Parkin ulega transformacji do aktywnej ligazy ubikwitynowej E3, która ubikwitynuje samą siebie oraz wiele różnych substratów mitochondrialnych. Ubikwitynowane substraty mitochondrialne są fosforylowane przez PINK1, co potęguje cały cykl (amplifikuje) wraz ze sprzężeniem zwrotnym kolejnej rekrutacji i aktywacji Parkin. Parkin wzmacnia sygnał mitofagii generowany przez PINK1. Do wzmocnienia sygnału dochodzi na drodze ubikwitynacji mitochondrialnych białek powierzchniowych, rozpoznawanych przez białka receptora ładunku. W następstwie dochodzi do tworzenia autofagosomów, do których – poprzez receptory mitofagii – są dostarczane ubikwitynowane i uszkodzone mitochondria.

Aktywność kinazy PINK1 oraz jej sekwencja lokalizacji w mitochondriach są warunkami wstępnymi do indukcji translokacji ligazy ubikwitynowej Parkin E3

do zdepolaryzowanych mitochondriów. Ligaza Parkin, działająca w kowalencyjnym przyłączeniu pełniącemu kluczową rolę w naznaczaniu białek (ubikwitynacja), małowzasteczkowego białka ubikwityny do określonych substratów, pośredniczy w tworzeniu dwóch odrębnych łańcuchów poliubikwityny, połączonych przez Lys 63 i Lys 27. PINK1 działa jako czujnik depolaryzacji poprzez fosforylację Ser/Thr z C-końcową domeną kinazy oraz N-końcową sekwencją kierującą do mitochondriów. Utrata PINK1 i Parkin prowadzi do zwyrodnienia mitochondriów. Natomiast kompleks PRKN/PARK2 jest ligazą ubikwitynową E3.

W warunkach podstawowych (zdrowych mitochondriach) PINK1 przemieszcza się do mitochondriów, w których jest następnie importowany do przestrzeni międzybłonowej, gdzie zostaje rozszczepiany przez proteazy i uwalniany z powrotem do cytoplazmy, w której ulega degradacji w szlaku reguły N-końcowej.

Z kolei w mitochondriach uszkodzonych PINK1 jest stabilizowany na zewnętrznej błonie mitochondrialnej (OMM), a następnie aktywowany na drodze autofosforylacji. W dalszej kolejności aktywny PINK1 fosforyluje substraty, takie jak ubikwityna, mitofuzyny 1 i 2 (*mitofusins 1 and 2* – Mfn1 and Mfn2) oraz PRKN/PARK2. Fosforylacja przyłączonej do białek OMM w Ser65 ubikwityny generuje powstanie fosfoubikwityny o cechach substratu PRKN/PARK2.

Fosforylacja ligazy Parkin inicjuje wzmożoną rekrutację parkiny do OMM. Z kolei PINK1, fosforylując również łańcuchy ubikwityny obecne na OMM w Ser65, służy

dotodkowemu tworzeniu platformy do rekrutacji ligazy Parkin poprzez bezpośrednie wiązanie. Aktywowana ligaza Parkin ubikwitynuje białka powierzchniowe, takie jak Mfn2, translokaza błony zewnętrznej 20 (*translocase of outer membrane 20* – TOM20), zależny od napięcia kanał anionowy (*voltage-dependent anion channel* – VDAC), a także białko adaptorowe MIRO – wymienione białka są kierowane do degradacji proteasomów.

Poza aktywną istotną rolę w morfologii błony mitochondrialnej, zakotwiczeniu oraz mitofagii odgrywają także inne białka motoryczne. Miejsca wiązania ubikwityny oraz różnych białek adaptorowych autofagii m miozyna VI (*myosin VI* – MYO6) – białko ukierunkowane na powierzchnię uszkodzonych mitochondriów w sposób zależny od PINK1/Parkin. MYO6 uczestniczy także w dojrzewaniu mitofagosomu i ułatwia jego fuzję z endosomami, a w dalszej kolejności – z lizosomami.

Mitofagia niezależna od PINK1-Parkina

Mitofagia może również wystąpić niezależnie od Parkina. W modelu zwierzęcym (myszy) do zwiększonej ubikwitynacji mitochondriów prowadzi utrata białka związanego z dynaminą 1 (Drp1) w kardiomiocytach. W następstwie niezależnie od Parkina do mitochondriów jest kierowane białko adaptor autofagiczny p62. Poza tym zarówno zależny, jak i niezależny od Parkina wariant autofagii może mieć miejsce po indukcji mitofagii przez lokalizujące się na uszkodzonych mitochondriach cząsteczki AMBRA1 – w mechanizmie zależnym od interakcji motywu LIR z LC3.

Rozszczepienie i fuzja mitochondriów

W odpowiedzi na różnorodne bodźce środowiskowe i metaboliczne oraz chorobotwórcze wewnątrz mitochondriów te nieustannie podlegają zmianom morfologii poprzez połączone działania o charakterze rozszczepienia (fragmentacji), fuzji oraz ruchu wzdłuż torów cytoszkieletowych. Od równowagi między szybkością rozszczepienia i syntezy zależą wzrost, długość, redystrybucja oraz stopień tworzenia zdrowej sieci mitochondriów. Zmiany morfologii mitochondriów mają także miejsce w procesach rozwoju, różnicowania oraz podziałów komórkowych. Poza tym rozszczepienie i fuzja mitochondriów odgrywają znaczącą rolę w procesach związanych z chorobami, w których uczestniczą mitofagia i apoptoza. W wymienione procesy są zaangażowane liczne białka należące do rodziny dynamin, głównie GTPazy o dużej masie cząsteczkowej.

Rozszczepienie mitochondriów warunkuje właściwe rozmieszczenie w komórce, a w procesie podziału komórkowego pozwala na ich równomierną segregację do komórek potomnych. Poza tym rozszczepienie umożliwia selektywne usuwanie mitochondriów нефunkcjonalnych; jest to zatem proces kontroli jakości.

Rozszczepienie polega na oddzieleniu uszkodzonej części mitochondrium od części zdrowej i należy do ważnych komórkowych strategii walki z uszkodzeniami mitochondrium. Uszkodzone fragmenty mitochondrium są odcinane i przeznaczone jako substraty dla mitofagii.

W procesach rozszczepienia sieci mitochondrialnej uczestniczy białko związane z dynaminą 1 (Drp1). Białka z rodziny

dynamin charakteryzują się podobną strukturą, wykazując aktywność GTPazową, ale ich funkcje są zróżnicowane.

Drp1 jest białkiem cytozolowym, którego znaczna część występuje na powierzchni mitochondriów. W skład cząsteczki białka wchodzi 4 domeny: 1) GTPazowa – na N-końcu; 2) środkowa; 3) zmienna (*variable domain*) zawierająca fragment zwany insertem B, który wraz z całą domeną zmienną wpływa na średnicę spiralnych oligomerów tworzonych przez Drp1; 4) efektorowa dla GTPazy (*GTPase effector domain* – GED). (Tabela 1.3.5.).

Drp1 wykazuje zdolność do oligomeryzacji, która jest niezbędna do uformowania struktury warunkującej fragmentację mitochondriów. Białko uczestniczące w procesach wymagających przebudowy struktur błonowych jest rekrutowane do błony mitochondriów z cytozolu, w czym pośredniczą receptory występujące w błonie zewnętrznej. Proces wiązania z receptorami jest wspomagany przez białko motoryczne – aktynę nitkowatą (*filamentous actin* – F-actin). Na błonie białko ulega spontanicznej przemianie w kompleks (samoooligomeryzacja), co potęguje jego aktywność hydrolityczną. Po zrekrutowaniu do miejsca fragmentacji białko Drp1 tworzy strukturę spiralną oplatającą mitochondrium i wiążącą GTP, który to mechanizm powoduje stabilizację oraz prowadzi do zmian konformacyjnych zmniejszających średnicę mitochondrium z typowych 500–1000 nm do około 100 nm. W ten proces są zaangażowane siateczka śródplazmatyczna oraz kurczliwe białko aktyna. W dalszej kolejności dochodzi do hydrolizy GTP i wytworzenia

energii niezbędnej do przzerwania fragmentu sieci mitochondrialnej. W trakcie procesu fragmentacji mitochondriów Drp1 tworzy trzy typy struktur określanych jako: 1) Drp1 związane do mitochondriów podlegających fragmentacji; 2) Drp1 związane do mitochondriów w miejscach ich zmniejszonej średnicy; 3) Drp1 związane z rozdzielonymi nowopowstałymi końcami mitochondriów. W oddalaniu się od siebie nowopowstałych końców mitochondriów uczestniczy cytoszkielet komórki.

Istotną rolę w procesie fragmentacji mitochondriów odgrywają potranslacyjne modyfikacje Drp1, z których większość mieści się w domenie zmiennej białka. Do modyfikacji głównych należą sumoilacja, S-nitrozylacja, fosforylacja oraz ubiquitynacja.

Sumoilacja (*sumoylation*) odgrywa ważną rolę w regulacji wielu procesów komórkowych, takich jak replikacja i naprawa DNA, transkrypcja, przekazywanie sygnału oraz transport jądrowy. W procesie sumoilacji uczestniczy mały modyfikator podobny do ubikwityny (SUMO), który jest członkiem nadrodziny polipeptydów podobnych do ubikwityny, przyłączającym się kowalencyjnie do grupy ε-aminowej lizyny w białku substratowym; w procesie uczestniczy kaskada reakcji enzymatycznych z udziałem enzymów, takich jak: heterodimer E1, ligaza E2 (białko Ubc9) oraz wspomniana wyżej ligaza ubikwitynowa E3, która przeprowadza końcowy etap reakcji i zapewnia jej specyficzność. Białkiem-ligazą dla SUMO jest występująca w błonie mitochondrialnej ligaza białkowa zakotwiczona w mitochondriach (MAPL). Ligaza prowadzi do stabilnego wiązania się

Drp1 z mitochondriami oraz aktywacji ich fragmentacji.

Procesem przeciwnym sumoilacji jest desumoilacja, w której pośredniczą proteazy cysteinowe SenP3 i SenP5. Proteaza SenP3 reguluje aktywność Drp1 w warunkach stresu komórkowego. Natomiast desumoilacja Drp1 przy udziale SenP5 ma miejsce w procesie przejścia komórki z fazy G2 do M podczas mitozy. Proces ten zwiększa dostępną pulę Drp1 i ułatwia fragmentację mitochondrium, co zapewnia właściwą jego dystrybucję do komórek potomnych.

S-nitrozylacja polega na kowalencyjnym przyłączaniu tlenku azotu (-NO) do grupy tiolowej w cysteinie, co wpływa na różne parametry funkcjonalne białek, takie jak aktywność enzymatyczna, stabilność białka oraz oddziaływanie między białkami. S-nitrozylacja stanowi mechanizm sygnalizacji komórkowej odpowiedzialny za część bioaktywności tlenku azotu w organizmie.

Procesowi fosforylacji Drp1 podlega w kilku miejscach, takich jak reszty seryn 616, 637 i 693. W fosforylacji seryny 616 bierze udział kinaza zależna od cykliny 1 (*cyclin-dependent kinase 1* – Cdk1), znana również jako homolog białka 2 cyklu podziału komórki. Wymieniona fosforylacja aktywuje Drp1 podczas mitozy, w wyniku czego dochodzi do fragmentacji mitochondriów niezbędnej do równomiernej ich dystrybucji do komórek potomnych.

Ubikwitynacja jest procesem dołączenia – również przy udziale kaskady enzymatycznej – ubikwityny do białka substratowego. W różnych funkcjach mitochondriów, takich jak autofagia, fuzja błony mitochondrialnej i rozszczepienie, a także regulacja apoptozy,

kluczową rolę odgrywa zewnętrzna błona mitochondrialna (OMM). Z kolei zależna od ubiquityny i proteasomu degradacja białek związanych z OMM posiada kluczowe znaczenie dla homeostazy mitochondrialnej i komórkowej. Zidentyfikowano kilka ligaz ubiquitynowych E3 związanych z mitochondriami lub działających na nie, należą do nich: występująca w zewnętrznej błonie mitochondrium mitochondrialna ligaza ubiquityny E3 MARCH5, określana również jako MITOL i Parkin. Do wymienionych ligaz zaliczają się także te, które regulują apoptozę, takie jak: 1) ligaza ubiquitynowa Mcl-1 E3 (*Mcl-1 ubiquitin ligase E3* – MULE), określana również jako ARF-BP1 – ligaza ubiquityny E3 zawierająca domenę HECT o masie cząsteczkowej 482 kDa (Mule/ARF-BP1); 2) ligaza ubiquitynowa SCF (FBW7). Zidentyfikowano ponadto deubikwitynazy, do których należą ludzka proteaza 30 specyficzna dla ubiquityny (*ubiquitin specific protease 30* – Usp 30) oraz Usp9x. Wymienione deubikwitynazy kontrolują homeostazę mitochondriów, w tym reakcję na stres, dynamikę błony mitochondrialnej oraz mitochondrialne etapy apoptozy.

Ligaza ubiquityny E3 MARCH5/MITOL jest niezbędna do regulacji białka dynamiki mitochondriów o masie 49 kDa (MiD49). Białko to jest receptorem związanego z OMM czynnika rozszczepienia mitochondriów, którym jest białko Drp1. MiD49 wraz z MiD51 są zakotwiczone w zewnętrznej błonie mitochondriów, gdzie tworzą ogniska i pierścienie wokół mitochondriów, podobne do Drp1. Ponadto obydwa białka bezpośrednio rekrutują Drp1 na powierzchnię mitochondriów, co wpływa na jego działanie oraz

udział w ich rozszczepieniu mitochondriów. Po fragmentacji mitochondrium oligomer Drp1 ulega rozpadowi na mniejsze elementy, które są ponownie wykorzystywane w procesie rozszczepienia.

Z kolei fuzja mitochondriów jest procesem wymiany elementów macierzy mitochondrialnej, takich jak cząsteczki mitochondrialnego DNA, enzymy, lipidy oraz metabolity. Wymienione procesy umożliwiają utrzymanie puli nieuszkodzonych i funkcjonalnie sprawnych mitochondriów w komórce, co pomaga złagodzić stres komórki. Fuzja jest procesem dwuetapowym. W jej przebiegu dochodzi do połączenia zewnętrznej, a następnie wewnętrznej błony mitochondrialnej. W mechanizmie fuzji mitochondriów pośredniczą, należące również do rodziny transbłonowych GTPaz i występujące na zewnętrznej błonie mitochondrialnej, ligazy E3 – białka mitofuzyn 1 i 2 (Mfn1 i Mfn2), a także związane z błoną wewnętrzną mitochondrialne białko atrofia optyczna 1 (*optic atrophy 1* – Opa1). Związane z fuzją zewnętrznej błony mitochondrialnej białka Mfn1 i Mfn2 podlegają regulacji w mechanizmie ubiquitylacji, głównie przez ligazy March5 oraz Parkin. Mfn1 i Mfn2 posiadają dwie domeny transbłonowe (przebłonowe, transmembranowe), co skutkuje skierowaniem do cytoplazmy zarówno C-końca (karboksylowego), jak i N-końca (aminowego) białka. Na N-końcu białka znajdują się domeny GTPazowa oraz typu zwiniętej cewki. Domena GTPazowa jest odpowiedzialna za hydrolizę GTP, a także jest niezbędna w procesie fuzji błon zewnętrznych. Natomiast domena typu CC, zbudowana z 7 hydrofobowych reszt aminokwasowych i określana jako region 1

Tabela 1.3.5. Białka z rodziny dynamin – budowa i funkcja

Domeny	Występowanie w białkach z rodziny dynamin	Funkcja
GTPazowa	wszystkie	hydroliza GTP
środkowa (MD)	wszystkie	udział w formowaniu się Drp1 w dimery oraz struktury wyższego rzędu
zmienna (VD), zawierająca insert B	wyłącznie w DRP1	istotna rola w regulacji aktywności Drp1
efektorowa dla GTPazy (GED)	wszystkie	stymulacja aktywności domeny GTPazowej – poprzez wiązanie się z nią

siedmiokrotnego powtórzenia (*heptad repeat region* – HR1), wraz z zlokalizowaną na C-końcu białka domeną HR2 umożliwiającą tworzenie homo- (Mfn1-Mfn1) oraz heterodimerów (Mfn1-Mfn2) mitofuzyny, co umożliwia zbliżanie i wiązanie zewnętrznych błon mitochondriów.

Poza powyższym Mfn2 znajduje się również na błonie siateczki śródplazmatycznej, gdzie reguluje oddziaływanie ER z zewnętrzną błoną mitochondriów i ułatwia wychwyt Ca²⁺.

Kodowane przez gen *OPA1* białko mitochondrialne, podobne do dynaminy o masie 120 kDa – GTPaza zwana Opa1, reguluje fuzję mitochondriów oraz moduluje wgłobienia (*cristae*) w wewnętrznej błonie mitochondrialnej (IMM), odpowiadające strukturalnie na potrzeby energetyczne komórki i niezbędne do adaptacji komórek w odniesieniu do zapotrzebowania metabolicznego, a także przyczynia się do powstawania małych, okrągłych mitochondriów. Aktywność GTPazy Opa1 jest regulowana na drodze proteolitycznych cięć w specyficznych miejscach. Białko Opa1 jest rozszczepiane

w dwu różnych miejscach przez kodowaną przez gen *YME1L1* i, pełniącą głównie funkcję w utrzymaniu morfologii mitochondriów, metaloproteinazę zależną od ATP – YME1L1, a także przez zależną od cynku i kodowaną przez gen *OMA1* mitochondrialną metaloendopeptydazę OMA1. Rozszczepienie Opa1 prowadzi do akumulacji zarówno długich (*long form*) (L-Opa1), jak i krótkich (*short form*) (s-Opa1) izoform białka, powstałych w procesie alternatywnego składania mRNA. Różnice pomiędzy wymienionymi izoformami omawianego białka polegają na obecności lub braku krótkiego fragmentu na jego N-końcu, w którego obrębie znajdują się sekwencje rozpoznawane przez specyficzne proteazy mitochondrialne. Związana z wewnętrzną błoną mitochondrialną L-Opa1 może ulec trawieniu przez mitochondrialne proteazy, co prowadzi do powstawania krótszych form rozpuszczalnych izoform s-Opa1. W warunkach fizjologicznych występuje zrównoważony poziom wymienionych izoform Opa1, skutkujący prawidłową fuzją mitochondriów. Natomiast uruchomienie

aktywności mitochondrialnych proteaz trawiących L-Opa1 prowadzi do przewagi s-Opa1, co skutkuje zahamowaniem fuzji mitochondriów. Również wywołane stresem przetwarzanie Opa1 przez OMA1 w krótkie izoformy hamuje fuzję oraz wyzwała fragmentację mitochondriów.

Fuzja mitochondrialna służy także ustanowieniu i utrzymaniu siatkowatych struktur organelli, jednakże w części przypadków fuzja elementów uszkodzonych ze zdrowymi osłabia strukturę i funkcję organellum jako elementu komórki, co w konsekwencji osłabia procesy mitofagii.

Mitofagia za pośrednictwem STX17

Aktywacja molekularnych czynników szlaku mitofagii zachodzi w wyniku różnych sygnałów stresu mitochondrialnego, takich jak depolaryzacja błony, komórkowa akumulacja reaktywnych form tlenu (ROS), warunki niedotlenienia, uszkodzenie mitochondrialnego DNA (mtDNA), czynniki zależne od PINK1 ligazy Parkin, ubikwinaacja białek błony mitochondrialnej – szlaku, w którym pośredniczy receptor zależny od ubikwinaacji.

Możliwa jest także mitofagia bez udziału ektopowych sygnałów stresu; szlak tego typu mitofagii jest indukowany przez oś syntaksyna 17 (STX17) – białko rozszczepienia mitochondriów 1 (Fis1) (STX17-Fis1). Związane z zewnętrzną błoną mitochondrialną (OMM) białko Fis1 utrzymuje dynamikę mitochondriów, a także zapobiega translokacji STX17 z retikulum endoplazmatycznego (ER) oraz związanych z mitochondriami błon ER (MAM) do mitochondriów. Ponadto ludzkie białko Fis1

bezpośrednio oddziałuje z Drp1 w sposób konserwatywny ewolucyjnie, w wyniku czego dochodzi do promocji rozszczepienia mitochondriów.

Utrata Fis1 prowadzi do translokacji STX17 na powierzchnię mitochondriów, a także do hierarchicznej lokalizacji innych białek związanych z makroautofagią, takich jak: 1) białko Atg14; rekrutacja przez STX17 białek Atg14 na związanych z mitochondriami błony retikulum endoplazmatycznego (MAM) odgrywa rolę w inicjacji autofagii; 2) należące do rodziny białek WIPI, białko 2 oddziałujące z fosfoinozytydem w domenie powtórzeń WD (*WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2* – WIPI2), kodowane przez gen *WIPI2*; WIPI2 wraz z blisko spokrewnionym białkiem WIPI1, jest ssaczym homologiem Atg 18; 3) kodowane przez ludzki gen *ZFYVE1* białko 1 zawierające podwójną domenę FYVE (*double FYVE-containing protein 1* – DFCP1) (*ZFYVE1/DFCP1*) – białko palca cynkowego (*zinc finger FYVE domain-containing protein 1*). Białko to jest głównie rozmieszczone w aparacie Golgiego oraz w siateczce śródplazmatycznej. Wiążące cynk domeny FYVE pośredniczą w rekrutacji białek zaangażowanych w transport błonowy oraz sygnalizację komórkową do błon zawierających 3-fosforan fosfatydyloinozytolu (PtdIns3P). Omawiany typ palca cynkowego uczestniczy w promowaniu pochłaniania mitochondriów za pośrednictwem autofagii.

Formacja mitofagosomu

Mitofagosom jest kluczową strukturą w selektywnej autofagii, w procesie której niesprawne mitochondria ulegają degradacji.

Wydłużenie i zamknięcie mitofagosomu

W porównaniu do kanonicznego szlaku autofagii czynniki molekularne procesów autofagosomalnych wokół uszkodzonych mitochondriów są odmienne. Kształtowanie powierzchni mitochondriów w procesie mitofagii zachodzi na skutek oddziaływania dwóch mitochondrialnych białek aktywujących GTPazę – należą do nich: członek rodziny domeny TBC1 15 (*TBC1 domain family member 15* – TBC1D15) i członek rodziny domeny TBC1 17 (*TBC1 domain family member 17* – TBC1D17). Wymienione białka współdziałają z białkiem rozszczenia mitochondrialnego 1 (Fis1), którego poziomy na zewnętrznej błonie mitochondrialnej regulują morfologię mitochondriów i z LC3. W następstwie dochodzi do rekrutacji do mitofagosomu endosomalnego białka Rab pełniącego rolę w ekspansji i zamykaniu mitofagosomów.

Fuzja mitofagosomu z lizosomem

Fuzja autofagosomu i lizosomu kończy proces autofagii, co prowadzi do degradacji zamaskowanego materiału. Na proces fuzji wpływa kilka rodzajów cząsteczek regulatorowych, a to powoduje, że jest on zróżnicowany w odniesieniu do szlaków autofagii. W szlaku autofagii kanonicznej w fuzji wymienionych elementów biorą udział białka złożone – kompleks HOPS, a także zapewniające specyficzność poprzez interakcję z białkami płaszczu i pęcherzykami białka SNARE, należące do rodziny małych GTPaz białka Rab.

Komórki ssaków zawierają około 65 białek z rodziny Rab. Rodzina małych GTPaz Rab reguluje ruch błon wewnątrzkomórkowych

poprzez rekrutację specyficznych białek adaptorowych i motorycznych, które warunkują transport oraz biogenezę organelli i pęcherzyków błonowych, a także fuzję błon na błonach wewnętrznych pomiędzy organellami i pęcherzykami. Spośród białek rodziny Rab część uczestniczy w regulacji autofagii, głównie w fuzji autofagosomów z lizosomami; szczególną rolę odgrywa białko Rab7 wymagane do dojrzewania wakuoli autofagicznych na późnym etapie autofagii. Potranslacyjna izoprenylacja omawianych białek, polegająca na kowalencyjnym przyłączaniu związków izoprenylowych, farnesyli lub geranylogeranyli do grupy -SH reszty cisteiny znajdującej się na C-końcu łańcucha polipeptydowego lub w jego pobliżu, a także wiązanie ich ze specyficznymi czynnikami wymiany nukleotydów guaninowych (*guanine nucleotide exchange factors* – GEF) na błonie reguluje kierowanie białek Rab do różnych przedziałów błonowych; Rab7 jest powiązany z późnymi endosomami i lizosomami. Aktywacja GEF powoduje, że Rab związane z błoną ulegają wiązaniu z guanozyno-5'-trifosforanem (GTP), co prowadzi do zmiany konformacyjnej umożliwiającej ich interakcję z białkami efektorowymi. Jednocześnie białka związane z GTPazą (*GTPase-activating proteins* – GAP) pobudzają hydrolizę GTP do kinazy białkowej B (kinaza Akt) (PKB) Rab, co inaktywuje i uwalnia białka z błony docelowej do cytozolu.

Poza Rab7 istotnym regulatorem ruchu pęcherzyków pomiędzy retikulum endoplazmatycznym (ER) a aparatem Golgiego, regulującym fuzję autofagosom–lizosom, jest białko Rab2.

Generalnie rodzina małych GTPaz Rab może promować fuzję autofagosom–lizosom

poprzez pośredniczenie w rekrutacji części funkcjonalnych w pobliżu miejsca fuzji, a także poprzez ułatwianie ruchu autofagosome w kierunku lizosomu.

Z kolei w mitofagii zależnej od Parkina, w procesie fuzji mitofagosomów z lizosomami, kluczową rolę odgrywa kodowane przez gen *PLEKHM1* białko – członek 1 rodziny M zawierający domenę homologii plekstryny – PLEKHM1. PLEKHM1 preferencyjnie oddziałuje z białkiem związanym z receptorem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA-RAP), co ułatwia fuzję z lizosomem. Wymienione białko charakteryzuje się obecnością regionów wiążących dla zaangażowanych w fuzję autofagiczną rodzin białek, takich jak: 1) pełniącą kluczową rolę w biogenezie lizosomów mała GTPaza Rab7; 2) kompleks HOPS – uczestniczący w homotypowej fuzji i sortowaniu białek, a także wiążący błonę lizosomalną oraz warunkujący oczyszczanie aktyny i ciliogenezę (rozwój rzęsek pierwotnych jako sensorycznych organelli komórkowych odgrywających kluczową rolę w rozwoju narządów); 3) Atg8.

Deregulacja fuzji autofagosome z lizosomem wykazuje związki z niektórymi chorobami u ludzi, w szczególności z chorobami neurodegeneracyjnymi, encefalopatią, miopatią, sepsą oraz infekcjami wirusowymi.

RETIKULOFAGIA

Retikulofagia (*reticulophagy*, *ER-phagy*), określana również jako ER-fagia lub autofagia selektywna względem retikulum endoplazmatycznego, jest formą selektywnej autofagii komórkowej, podczas której dochodzi do autofagicznej degradacji uszkodzonych subdomen ER oraz nieprawidłowo

nagromadzonych białek w świetle ER, co utrzymuje homeostazę.

Struktura i funkcja siateczki śródplazmatycznej

Siateczka śródplazmatyczna (ER), określana również jako retikulum endoplazmatyczne lub siateczka wewnątrzplazmatyczna, jest występującym w cytoplazmie komórek eukariotycznych największym organellem komórkowym rozciągającym się od otoczki jądrowej do obwodu komórki. ER stanowi złożony system z odrębnymi domenami strukturalnymi związanymi z określonymi funkcjami. W skład ER wchodzi błona o strukturze kanalikowej i płytkowej; system ten jest określany odpowiednio kanalikowym ER i arkuszkowym ER. W tworzeniu kanalików ER pośredniczą należące do dużej i zróżnicowanej rodziny białek związanych z błoną i zlokalizowane głównie w ER retikulony oraz podobne do retikulonów białka rodziny DP1/Yop1, które indukują zakrzywienie błony ER w celu kształtowania kanalików oraz krawędzi arkuszy ER. Wymieniony proces zachodzi poprzez podobne do siateczki krótkie domeny transbłonowe o strukturze spinki do włosów.

ER jest to organellem dynamiczne, podporządkowane utrzymaniu związku kształtu, masy, składników i funkcji z odpowiedzią na sygnalizację pochodzącą ze środowiska wewnątrzkomórkowego. Jako wielofunkcyjne organellem komórek eukariotycznych ER jest głównym przedziałem komórkowym składającym się strukturalnie i funkcjonalnie z odrębnych domen, takich jak otoczka jądrowa i obwodowa, obejmująca gładkie kanaliki i szorstkie arkusze, obwodowe

cysterny oraz liczne miejsca kontaktów błonowych z innymi organellami, takimi jak błona komórkowa, mitochondria, aparat Golgiego, endosomy oraz peroksysomy. Wymienione domeny stanowią warunek licznych procesów komórkowych – uczestniczą w syntezie białek, ich fałdowaniu i modyfikacji potranslacyjnej przy udziale licznych białek opiekuńczych oraz enzymów, syntezie lipidów i hormonów, magazynowaniu jonów wapnia, a także regulacji metabolizmu detoksykacji i wymiany makrocząsteczek z różnymi organellami w miejscach kontaktu z błoną ER. Poszczególne funkcje ER są pełnione przez odrębne domeny strukturalne.

Otoczka jądrowa składa się z dwu warstw lipidowych – wewnętrznej i zewnętrznej. W obydwu warstwach znajdują się liczne pory jądrowe umożliwiające transport RNA i białek. Otoczka jądrowa jest połączona z tworzącymi część obwodową ER arkuszami. Podobnie jak otoczka jądrowa arkusze składają się z dwu warstw lipidowych z pośrednim światłem. W wytwarzaniu, utrzymywaniu oraz stabilizacji arkuszy uczestniczy kilka białek, w tym nieglikozylowane białko błonowe łączące cytoszkielec 63 kDa (*cytoskeleton-linking membrane protein 63kDa* – Climp63), białko p180, w którego sekwencji występuje region wiążący się bezpośrednio z RNA, a także kinektyna – integralne białko błonowe retikulum enoplazmatycznego (ER), które wydłuża ER wzdłuż mikrotubul. Wymienione białka oddziałują także z mikrotubulami, co jest ważne dla określenia rozmieszczenia ER w komórce. Arkusze są połączone obszarami skręconych błon o spiralnych krawędziach (motywy helikoidalnej membrany). W porównaniu do

silnie zakrzywionej i gładkiej powierzchni kanalików ER, na których występuje mniej rybosomów, szorstkie arkusze z wysoką gęstością rybosomów na powierzchni cytozolu są głównym elementem syntezy, fałdowania oraz modyfikacji potranslacyjnych białek związanych z błoną lub wydzielniczych. Stosunek ilościowy arkuszy do kanalików jest zróżnicowany w zależności od typu i funkcji komórek.

W strukturze ER obwodowej występuje dodatkowo ER korowa, która wykazuje fenotyp pośredni pomiędzy arkuszami i kanalikami.

ER jest zaangażowana w syntezę, transport i fałdowanie białek, syntezę i metabolizm lipidów, steroidów i węglowodanów, a także w magazynowanie i metabolizm wapnia – w szczególności:

- **Białka.** ER jest miejscem syntezy białek wydzielniczych, integralnych białek błonowych oraz subpopulacji białek cytozolowych. Klasyczna regulacja syntezy białek obejmuje szlak kotranslacyjny (*co-translational*) wykorzystujący cząstkę rozpoznającą sygnał (*signal recognition particle* – SRP) do dostarczania białek wydzielniczych do błony ER w okresie, gdy są one jeszcze syntetyzowane przez rybosomy. Synteza białek wymaga lokalizacji rybosomów na cytozolowej powierzchni ER. Proces biosyntezy białek wydzielniczych lub integralnych białek błonowych na matrycy mRNA (translacja) rozpoczyna się w cytozolu. Następnie rybosomy zawierające zaangażowane mRNA są rekrutowane do błony ER, w czym pośredniczy sekwencja

sygnałowa na końcu aminowym (koniec N zawierający grupę aminową, lub N-koniec) powstającego polipeptydu. Sekwencja sygnałowa jest rozpoznawana i wiązana przez SRP. Powstały kompleks mRNA-rybosom-powstający polipeptyd-SRP jest kierowany do siateczki śródplazmatycznej (ER), w obrębie której łączy się z receptorem SRP. Białko przeznaczone do wydzielania, po syntezie i translokacji do światła ER, przechodzi przez cykl procesów właściwego fałdowania oraz 3 typy modyfikacji kowalencyjnych, takie jak usuwanie peptydu sygnałowego, N-glikozylacja i tworzenie wiązań dwusiarczkowych; w tych procesach uczestniczą białka opiekuńcze oraz enzymy fałdujące. W przypadku nieprawidłowego sfałdowania albo zagregowania powstałe białka mogą pozostać w ER lub wejść na szlak degradacji związanej z ER (*ER-associated degradation* – ERAD). Wymieniony szlak przebiega przy udziale proteasomu, dzięki czemu wadliwe polipeptydy nie przedostają się na drogę wydzielniczą.

- **Synteza i metabolizm lipidów.** W obrębie ER, poza syntezą białek, zachodzi także biosynteza lipidów błonowych, co ma miejsce w przedziale błony wewnętrznej obejmującej ER i aparat Golgiego. Białka i fosfolipidy, jako główne lipidowe składniki strukturalne błon, są następnie przenoszone oraz modyfikowane biochemicznie w obszarze ER bogatym w kanaliki i pęcherzyki, określanym jako przedział pośredni ER-Golgi (*ER-Golgi intermediate*

compartment – ERGIC). Zdeponowane w ERGIC lipidowe składniki strukturalne błon są następnie rozprowadzane po całej komórce, w czym pośredniczą kontakty z organellami i/lub pęcherzykami wydzielniczymi.

- **Magazynowanie i metabolizm wapnia.** Wapń jest cząsteczką sygnalizacyjną, która może wpływać na lokalizację, funkcję oraz łączenia białek z innymi białkami, organellami komórkowymi lub kwasami nukleinowymi.

Poza wyżej wymienionymi funkcjami ER jest także głównym miejscem wewnątrzkomórkowego magazynowania wapnia (Ca^{2+}); stężenie wapnia w świetle ER wynosi 100 – 800 μM , w cytozolu – około 100nM, a w przestrzeni zewnątrzkomórkowej – około 2 nM. Za uwalnianie Ca^{2+} z ER do cytozolu (przy niskich wewnątrzkomórkowych poziomach wapnia) są odpowiedzialne kanały wapniowe oraz receptory ryanodyny (*ryanodine receptors* – RyRs) i receptory 1,4,5-trifosforanu inozytolu (IP3R); RyRs mogą być aktywowane przez receptory dihydropirydynowe (*dihydropyridine receptors* – DHPRs). Ca^{2+} może ponadto wyciekać z ER do cytoplazmy lub być wtórnie pompowany do ER przez sarkoendoplazmatyczne siateczkowe ATPazy Ca^{2+} (*sarcoendoplasmatic reticular Ca^{2+} ATPases* – SERCAs). Z kolei w warunkach deficytu Ca^{2+} w świetle ER mechanizm wnikania wapnia do komórki, określany jako wnikanie Ca^{2+} poprzez magazynowanie (*store-operated Ca^{2+} entry* – SOCE), ulega aktywacji. Sygnalizacja wapniowa zachodzi w miejscach kontaktu błony komórkowej z przylegającą korową ER; sygnalizacja ta jest niezbędna do skurczu mięśni.

Spośród wielorakich funkcji ER, do najważniejszych należą synteza białek i lipidów oraz magazynowanie białka, co wykazuje związek z połączeniem ER z rybosomami. W tym względzie wyróżnia się: 1) siateczkę śródplazmatyczną szorstką, zwaną również siateczką śródplazmatyczną ziarnistą lub retikulum endoplazmatycznym granularnym; 2) siateczkę endoplazmatyczną gładką, określaną również jako retikulum endoplazmatyczne gładkie. (Tabela 1.3.6.).

Przy zaburzeniu powyższych procesów może dochodzić między innymi do akumulacji w świetle ER niesfałdowanych lub nieprawidłowo sfałdowanych białek. Kluczowe znaczenie dla stanu fizjologii komórki ma homeostaticzna kontrola zwijania i modyfikowania w ER białek, zarówno integralnych,

jak i błonowych. Natomiast kiedy komórka jest poddawana, wynikającemu z powyższych danych, stresowi, w celu zachowania równowagi i prawidłowego funkcjonowania muszą zostać uruchamiane procesy naprawcze, takie jak hamowanie translacji, degradacja niesfałdowanych lub nieprawidłowo sfałdowanych białek, a także wzrost produkcji białek opiekuńczych oraz enzymów zwijających. Kluczowe znaczenie dla przetrwania komórki ma mechanizm homeostaticznej kontroli powyższych procesów, również w zakresie retikulofagii. ER aktywuje mechanizmy ochronne w warunkach stresowych, takich jak niedobór składników odżywczych lub tlenu – i związaną z tym odpowiedź na rozwinięte białko (UPR), degradację związaną z ER (ERAD) oraz fagię ER.

Tabela 1.3.6. Podział siateczki śródplazmatycznej (ER) ze względu na połączenie z rybosomami

Siateczka śródplazmatyczna (ER)	Relacja z rybosomami	Funkcja
ER szorstka	powierzchnia szorstka błony ER jest połączona z rybosomami	udział w syntezie białek błonowych i białek wydzielniczych
ER gładka	brak związku z rybosomami	udział w syntezie lipidów, a także kontakt fizyczny z wieloma innymi organellami komórkowymi

Receptory retikulofagii

Retikulofagia, jako selektywna autofagia retikulum endoplazmatycznego, jest procesem, którego podstawową funkcją w warunkach stresu jest degradacja rozszerzonej błony ER w celu utrzymania równowagi komórkowej. Proces jest wyzwalany przez odpowiedź ER na rozwinięte białka (UPR), które wysyłają sygnały aktywujące w górę, co wywołuje autofagię oraz indukuje ekspresję receptorów

autofagii. Nagromadzenie nieprawidłowo sfałdowanych białek wywołuje stres, który aktywuje odpowiedź na UPR, a następnie indukuje ekspresję białek opiekuńczych oraz białek zaangażowanych w procesy regeneracji. Rozpoczęcie szlaku sygnałowego UPR jest zależne od aktywującego czynnika transkrypcyjnego 4 (*activating transcription factor 4* – ATF4), enzymu 1 wymagającego inozytolu (*inositol-requiring enzyme 1* – IRE1), a także

innych cząsteczek pośredniczących w śmierci komórki zależnej od autofagii (ADCD).

Retikulofagia jest procesem wieloetapowym, w którym wymagające degradacji składniki ER mogą zostać rozpoznane i „oznaczone” przez specyficzne receptory fagii ER (Tabela 1.3.7.). Fagia ER dzieli się na dwa typy – fagię makro-ER i fagię mikro-ER. W szlakach pierwszego typu, zwanego również ER-fagią, pośredniczą zakotwiczone w błonie lub transbłonowe receptory łądunku, które rekrutują mechanizmy autofagii, w tym kierują przeznaczone do autofagii ER do autofagosomu. Z kolei fagia mikro-ER to bezpośrednie pochłanianie ER przez lizosomy; ten typ nie wymaga ani receptorów, ani tworzenia autofagosomów. Poza wymienionymi opisano także szlak degradacji białek związanych z ER (ERAD), określane jako degradacja związana z ER do lizosomu (*ER-to-lysosome-associated degradation* – ERLAD). ERLAD wymaga receptorów ER-fagii, ale nie obejmuje tworzenia autofagosomu. Degradacja białek przez ERLAD zachodzi w warunkach przetwarzania glukozy N-glikanów nieprawidłowo sfałdowanych białek opornych na proteasomy, takie jak polimery alfa 1-antytrypsyny Z (*alpha 1-antitrypsin Z* – ATZ), co skutkuje gromadzeniem się ATZ w ER. W tym procesie molekularne białka opiekuńcze, takie jak kalneksyna (calnexin), mogą oddzielić podregiony ER, w których lokalizują się agregaty. Kontrolując zwijanie białek i ich jakość, kalneksyna działa specyficznie; wiążąc tylko te N-glikoproteiny, które zawierają oligosacharydy GlcNAcMan9Glc1, zatrzymuje niezłożone N-glikoproteiny w ER. Współdziałanie kalneksyny z enzymami przetwarzającymi glukozę pośredniczy

w wyborze substratów. W wiązaniu substratu kalneksyny są zaangażowane jony magnezu (Mg^{2+})-ATP (Mg -ATP) i jony wapnia (Ca^{2+}), które indukują zmiany konformacyjne w domenie laminarnej siateczki śródplazmatycznej kalneksyny.

Specyficzne receptory autofagii ER warunkują obrót retikulum endoplazmatycznego, który zapewnia prawidłową aktywność biologiczną poszczególnych jego domen. Specyficzne receptory ER-fagii, ze względu na posiadany motyw interakcji Atg8 (AIM)/region interakcji z LC3 (LIR)/motyw interakcji GABARAP (GIM), łączą ER z autofagosomami. Dotychczas zidentyfikowano 11 receptorów ER-fagii, które wykazują dwójaki charakter związku z ER – jako: 1) białka zakotwiczone bezpośrednio na błonie ER; 2) białka zlokalizowane pośrednio na błonie ER. Spośród nich część zidentyfikowano u ssaków, a część u drożdży.

Receptory retikulofagii występujące u ssaków

FAM134B. Spośród białek rezydujących w ER jako receptory ER-fagii, występujących u ssaków, jako pierwszy został zidentyfikowany w 2015 r. receptor regulujący fagię ER, którym jest białko należące do rodziny o podobieństwie sekwencji 134, określane jako FAM134B, zwane również JK-1 lub regulatorem retikulofagii 1 (*reticulophagy regulator 1* – RETREG1). FAM134B zidentyfikowano w jądrze, aparacie Golgiego oraz ER, gdzie jest zakotwiczony w arkuszach ER poprzez dwa segmenty transbłonowe; w tej lokalizacji FAM134B działa jako receptor fagowy ER pośredniczący w degradacji arkusza ER. Zlokalizowany w arkuszach FAM134B

Tabela 1.3.7. Receptory ER-fagii (retikulofagii)

Receptory ER-fagii			Charakterystyka
Połączenie z ER	Występowanie	Receptory	
bezpośrednie zakotwiczenie na błonie ER za pośrednictwem domen retikulowych lub domen transbłonowych	ssaki	FAM134B	ogólny receptor ER-fagii odpowiedzialny za obrót arkuszy ER
		TEX264	białko siateczki śródplazmatycznej, krytyczne dla przebudowy ER w warunkach stresu odżywczego, a także wpływające na stabilizację genomu
		RTN3L	w dojrzewającym endosomie Reticulon 3L jest rekrutowany do obszarów kontaktu z błoną endosomalną ER, gdzie wspomaga dojrzewanie endosomu. RTN3 jest jedynym retikulonem wykazującym zdolność wywoływania fragmentacji kanalików ER podczas głodu
		ATL3	rurkowy receptor ER-fagii dla selektywnej autofagii kierujący fragmenty ER do autofagosomów poprzez wiązanie się z białkami GABARAP. Receptor rekrutuje kompleks ULK1 w celu ułatwienia inicjacji fagoforu oraz uczestniczy w promowaniu degradacji ER indukowanej głodem
		SEC62	receptor pośredniczący w degradacji nadmiaru ER (recov-ER-phagy) oraz w regulacji regeneracji ER po stresie
		CCPG1	związany z ER niekanoniczny receptor ładunku (cargo) uczestniczący w utrzymywaniu homeostazy białek ER
lokalizacja w ER poprzez wiązanie się z białkami rezydującymi w błonie ER	pączkujące drożdże	Atg39	receptor zlokalizowany w ER okołojądrowym, biorący udział w zależnej od Atg 39 autofagii okołojądrowej ER/jądra, która jest wymagana do przeżycia komórek drożdży w warunkach niedoboru azotu
		Atg40	receptor zlokalizowany głównie w ER cytoplazmatycznym oraz korowym, biorący udział w zależnej od Atg 39 autofagii okołojądrowej ER/jądra, która jest wymagana do przeżycia komórek drożdży w warunkach niedoboru azotu
	ssaki	CALCOCO1	receptor rozpuszczalny i nierezydujący w ER; białko pośredniczące w „samougryzieniu” ER, odpowiedzialne za degradację kanalików ER w odpowiedzi na stres proteotoksyczny oraz żywieniowy
	drożdże	Epr1	rozpuszczalne białko receptora fagii ER. Białko występuje w drożdżach rozszczepialnych i wykazuje działanie podobne do ssaczego CALCOCO1
	komórki ssące i roślinne	C53	receptor rozpuszczalny fagii-ER, która reaguje na głód fosforanów oraz zatrzymanie rybosomów

jest odpowiedzialny za obrót arkuszy ER, bez wpływu na inne typy selektywnej autofagii. Z kolei w aparacie Golgiego FAM134B ko-localizuje się z siecią cis-Golgiego, w której to strukturze posiada cechy białek macierzy rezydentnych aparatu Golgiego. Wymienione białka macierzy rezydentnych odpowiadają za złożoną strukturę aparatu Golgiego poprzez kształtowanie jego stosów błonowych.

FAM134B jest białkiem o masie 54 kDa, kodowanym przez gen *FAM134B*, zawierającym 497 aminokwasów z dwoma długimi segmentami hydrofobowymi i C-kończącą domeną typu *coiled-coil* (interakcje białko-białko). Białko FAM134B ma dwie specjalne domeny – region oddziałujący z LC3 (LIR) oraz domenę homologii retikulonowej (*reticulon-homology domain* – RHD). Motyw LIR (reszty 453 – 458, C-koniec) wiąże się z rodziną białek modyfikujących autofagię LC3/GABARAP i jest powszechną domeną selektywnych receptorów autofagii odpowiadającą za wiązanie z autofagosomem. Wyczerpanie lub zaburzenia funkcji tego obszaru znoszą fagię ER, a także przyczyniają się do rozwoju różnych chorób, takich jak infekcje wirusowe oraz neuropatie. Natomiast domena RHD zakotwicza FAM134B do błony ER oraz pośredniczy w przebudowie i zakrzywianiu błony ER. Poza tym receptory FAM134B oraz RTN3 zawierają domeny zlokalizowanych głównie w ER białek błonowych, określanych jako retikulony.

W procesie retikulofagii, w obszarze gromadzenia się ATZ w ER, tworzą się – pochodzące z ER – pojedyncze pęcherzyki (wakuole autofagiczne) związane z błoną, które w dalszej kolejności zostają wchłonięte przez fagofor, co wymaga przebudowy

błony ER za pomocą FAM134B-RHD. Domena RHD (reszty 80 – 260, koniec N) zawiera dwa duże segmenty przezbłonowe (TM): TM1-TM2 oraz TM3-TM4, a także dwie cytoplazmatyczne helisy amfipatyczne – AHL oraz AHC. Segmenty przezbłonowe zakotwiczą białko w błonie ER, a ich struktura typologiczna, określona przez wymienione duże segmenty TM oraz cytoplazmatyczne helisy amfipatyczne, zakrzywia dwuwarstwę ER, co jest wzmacniane poprzez klastry RHD-FAM134B. RHD-FAM134B może być fosforylowany przez podjednostkę beta kinazy II CAM (CAMK2B), w wyniku czego FAM134B nabywa właściwości tworzenia oligomerów, wykazujących kluczowe znaczenie dla fragmentacji ER na małe segmenty, co umożliwia pochłanianie ich przez autofagosom.

Zakłócenie FAM134B powoduje wzrost ER oraz wzrost liczby arkuszy ER z dodatnim wynikiem białka błonowego łączącego cytoszkielec 63 kDa (Climp63), początkowo określanego jako białko p63. Z kolei nadekspresja FAM134B prowadzi do fragmentacji oraz zmian morfologicznych ER, ostatecznie dostarczanych do lizosomów w celu degradacji. FAM134B może działać jako ogólny receptor autofagii dla ER-fagii i przyczyniać się do obrotu ER. Poza tym FAM134B może usuwać nieprawidłowo sfałdowany prokalnegen poprzez fagię ER przy pomocy kalneksyny (Calnexin), jako integralnego białka błonowego ER typu I z domeną N-kończącą umiejscowioną w świetle ER i domeną C-kończącą rozciągającą się w cytozolu. Łącznie z kalneksyną FAM134B może także pośredniczyć w degradacji opornych na proteasom polimerów alfa 1-antytrypsyny

Z (ATZ) w szlaku degradacji związanej z ER do lizosomu (ERLAD).

Z kolei w celu zapewnienia funkcjonowania mitochondriów FAM134B – poprzez selektywną izolację fragmentów ER – zmniejsza ich uszkodzenia w mechanizmie hamowania hipotransdukcji Ca^{2+} w błonie ER związanej z mitochondriami oraz poprzez zmniejszenie wytwarzania reaktywnych form tlenu (ROS).

TEX264. Gen 264, ulegający ekspresji w jądrach (*testis-expressed protein 264* – TEX264), jest jednoprzebiegowym białkiem transbłonowym ER, a zarazem receptorem ER-fagii. Białko składa się z N-końcowego regionu hydrofobowego, końca C o luźnej strukturze oraz łączącej obydwie końce domeny podobnej do inhibitora giry (Gyrl) – enzymu występującego u organizmów prokariotycznych i należącego do topoisomerazy typu II. N-koniec TEX264 znajduje się w świetle ER, natomiast C-koniec jest zlokalizowany w cytoplazmie zawierającej motyw LIR oraz długi wewnętrznie nieuporządkowany region (*intrinsically disordered region* – IDR); wymienione składowe TEX264 są niezbędne dla funkcji ER-fagii TEX264.

TEX264, po pozbawieniu składników odżywczych, przemieszcza się z ER do lizosomów. Ten proces jest zależny od kanonicznych składników szlaku autofagii, ale także od motywu LIR na C-końcu omawianego receptora. IDR końca C TEX264 spełnia też kluczową rolę dla procesu ER-fagii, bowiem C koniec TEX264, sięgając cytozolu, wiąże LC3 na fagoforach; w przeciwnym razie połączenie to nie byłoby możliwe ze względu na zbyt duży rozmiar rybosomów na błonie ER.

TEX264 w lokalizacji w ER oraz na obrzeżach jądra jest związany poprzez swoje N-końcowe transbłonowe powtórzenie bogate w leucynę (*leucine-rich repeat* – LRR). Natomiast wariant TEX264 pozbawiony LRR zostaje przemieszczony do cytozolu oraz do wewnętrznej przestrzeni jądrowej.

Podobnie jak RTN3L receptor TEX264 znajduje się w rurowym ER i odpowiada za luz rurowy ER. Wypełnianie luki między ER a błonami autofagosomalnymi występuje dzięki długiemu i wewnętrznie nieuporządkowanemu regionowi TEX264 i niezależnie od jego sekwencji aminokwasowej. TEX264 jest receptorem autofagicznej degradacji siateczki śródplazmatycznej. Jako białko oddziałuje z Atg8, które rezyduje w siateczce śródplazmatycznej i jest krytyczne dla przebudowy ER w okresie stresu odżywczego. Punkty zawierające Atg8 na ogół rozpoczynają się od trójdrożnych połączeń kanalików ER i łączą się z lizosomami. W celu przemieszczania się do punktów zawierających Atg8 TEX264 wykorzystuje region oddziałujący z LC3 (LIR); omawiany receptor jest białkiem ER z pojedynczą domeną transbłonową oraz motywem LIR. TEX264 jest receptorem fagowym ER, który oddziałuje z białkami z rodziny LC3 i GABARAP. ER-fagia jest znacznie blokowana przez delecję samego TEX264 i prawie całkowicie przez przedstawionego niżej, jeśli dodatkowo występują delecje FAM134B, CCPG1. TEX264 należy do głównych i niezależnych receptorów ER-fagii.

W porównaniu do pozostałych receptorów retikulofagii u ssaków wyczerpanie TEX264 tłumi zdecydowanie reikulofagię w linii komórkowej HeLa. Z kolei w okresie pozbawienia składników odżywczych utrata

TEX264 stabilizuje liczne białka błonowe i światła ER.

Z drugiej strony komórki z niedoborem TEX264 akumulują topoizomerazę DNA I (*DNA topoisomerase 1* – TOP1) kowalencyjnie związaną z końcem 3 jednoniciowego pęknięcia DNA, co jest określane jako kompleksy rozszczepiające topoizomerazę I (*topoisomerase I cleavage complexes* – TOP1cc). Komórki z niedoborem TEX264, akumulujące TOP1cc, wykazują stres replikacyjny i uszkodzenia DNA. U podłoża zdolności TEX264 do naprawy TOP1 leży współdział wyżej wymienionej domeny podobnej do Gyrl, a także zawartego w tej domenie motywu oddziałującego z małym modyfikatorem podobnym do ubikwityny (SUMO), stanowiącym konserwatywny szlak naprawy połączenia poprzecznego DNA-białko poprzez koniugację SUMO z izomerami topoizomerazy ludzkiego DNA, w co jest zaangażowany mechanizm degradacji proteasomów przy udziale ubiquityny.

W porównaniu do komórek w stanie fizjologicznym w komórkach z nadmierną fagią ER, w której pośredniczy receptor autofagii FAM134B, powstaje około pięć razy więcej wspomnianych wyżej wakuoli autofagicznych, a także dwa razy więcej w porównaniu do komórek w stanie stresu. Podwojenie liczby autofagosomów w komórkach w stanie autofagii w warunkach stresu podwaja wydatek energetyczny komórki. Z kolei zużycie 30–50% ATP zmniejsza gęstość objętościową wakuoli autofagicznych (autofagosomu) o 70%. Za utrzymywanie stałego przepływu autofagicznego w warunkach wyczerpującej się energii są odpowiedzialne, pośredniczące w śmierci komórek

zależnej od autofagii (ADCD), omawiane receptory, w tym FAM134B TEX264. W tym celu dochodzi do aktywacji promujących ekspresję białek rodziny FAM134B oraz TEX264 czynników transkrypcyjnych TFEB i TFE3. Aktywacja FAM134B na połączeniach blaszek ER oraz aktywacja TEX264 na kanalikach ER pośredniczy w rozpadzie fragmentów ER w otoczeniu autofagosomów na małowcząsteczkowe metabolity, co równoważy energię zużywaną przez wzmożony strumień autofagiczny.

Na fagię ER wpływa poziom cholesterolu i anabolizmu lipidów (głównie ceramidów) w lizosomach. Nagromadzenie lipidów prowadzi do permeabilizacji (zwiększenie przepuszczalności) błony lizosomalnej (*lysosomal membrane permeabilization* – LMP), co zwiększa wytwarzanie lipidów-ROS oraz wytwarzanie katepsyny B. Wzmożona produkcja lipidów-ROS prowadzi do wyczerpywania się funkcji ER, które – wraz z fosfoinozytolem – pośredniczy w mechanizmie naprawy lizosomów. W ostateczności może dochodzić do związanej z LMP śmierci komórki za pośrednictwem autofagii.

RTN3L. W tworzonych i utrzymywanych przez kanaliki ER miejscach kontaktu błony (*membrane contact sites* – MCS) z endosomami występuje należący do rodziny białek retikulonowych Retikulon-3L (RTN3L), znany również jako HAP lub NSPLII. Białka RTN3L występują w postaciach licznych wariantów splicingowych, spośród których wyłącznie izoforma RTN3L (wcześniej określana jako RTN3B) wykazuje właściwość receptora ER-fagii. Wymieniona wyżej lokalizacja białka jest pochodną długiej rozbieżnej

N-końcowej domeny cytoplazmatycznej RTN3L. Do MCS endosomu ER RTN3L rekrutuje kodowane przez gen *RAB9A*, należące do znajdujących w określonych przedziałach wewnątrzkomórkowych Rab GTPaz białko endosomalne Rab9a. Białko Rab9a należy do kluczowych regulatorów transportu pęcherzykowego. RTN3L występuje w obszarach połączenia między kanalikami ER, endosomami oraz mikrotubulami. W endosomach dojrzewających RTN3L zostaje rekrutowany do miejsc kontaktu z błoną endosomalną ER, gdzie wspomaga dojrzewanie endosomu. Zlokalizowany w rurowym ER receptor RTN3L odpowiada za luz rurowy ER, jest zarazem specyficznym receptorem degradacji kanalików ER. Fragmentacja kanalików ER jest wywoływana poprzez oligomeryzację długiej izoformy RTN3L. Długi region N-końcowy RTN3L zawiera sześć regionów oddziałujących z LC3 (LIR). Do fragmentacji kanalików ER oraz dostarczania ich do lizosomów jest niezbędne wiązanie RTN3L z LC3/GABARAP, które może być zniesione w przypadku, kiedy wszystkie sześć LIR zostaną zmutowane.

Fagii ER za pośrednictwem RTN3L jest niezależna od FAM134B. Poza tym RTN3L jest jedynym retikulonem wykazującym zdolność wywoływania fragmentacji kanalików ER podczas głodu, w przeciwieństwie do FAM134B, który reguluje obrót arkuszy ER.

ATL3. Jako receptor znajdujący się w rurowym ER ATL3 (*atlastin GTPase 3*) pośredniczy w rurowej fagii ER. Za ATL3 odpowiada gen *ATL3*, zlokalizowany na chromosomie 11 (11q13.1). Gen *ATL3*

koduje transkrypt złożony z 13 eksonów, co leży u podstaw wytworzenia należącego do rodziny atlastyn białka atlastyna-3.

Atlastyny (*atlastins*) stanowią klasę GTPaz siateczki śródplazmatycznej. W skład klasy wymienionych GTPaz u ssaków wchodzi trzy białka ATL: ATL1, ATL2 i ATL3 (atlastyna-1,2,3) o wysokim podobieństwie sekwencji. Białka ATL ulegają zróżnicowanej ekspresji. ATL1 dominuje w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), natomiast głównym miejscem ekspresji ATL2 i ATL3 są tkanki poza OUN. ATL mają konserwatywną strukturę domen, w której skład wchodzi: kulista domena G i wiązka trzech helis, dwie domeny transbłonowe oraz helisa amfipatyczna.

Atlastyny u ssaków są związane z błoną GTPaz. Homotypowa fuzja błony katalizowana przez GTPazę atlastyny podtrzymuje sieć rozgałęzionej siateczki śródplazmatycznej. Atlastyny uczestniczą także w fuzji ER. ATL3 – białko zlokalizowane w rurowym ER – ma dwa regiony transbłonowe połączone polipeptydem luminalnym. Na N-końcu polipeptydu występuje domena GTPazy podobna do cytoszkieletowych białek motorycznych, znajdujących się w komórkach eukariotycznych i wykazujących zdolność ruchu w kierunku bieguna ujemnego mikrotubul (dyneiny). Dyneina może ulegać dimeryzacji trans przy udziale GTP, co stanowi proces pośredniczący w fuzji kanalikowej ER. ATL3 pełni rolę receptora dla fagii ER poprzez promowanie degradacji ER indukowanej głodem. W tym procesie omawiany receptor wiąże się specyficznie z białkami podrodziny GABARA, poprzez dwa motywy interakcji GABARAP

(*GABARAP Interaction Motif* – GIM). Proces ten kieruje ER w formie kanalikowej w celu degradacji lizosomalnej. Mutacja któregośkolwiek z GIM osłabia wiązanie ATL3 i GABARAP. Natomiast utrata wszystkich ATL w komórkach ssaków wpływa na strukturę ER, w szczególności na zmniejszenie trójdrożnych połączeń kanalików. ATL3, podobnie jak RTN3L, pośredniczy w obrocie rurowym ER; łącznie mogą działać nadmiarowo (redundantnie).

W fagii ER ATL3 może działać dwutorowo: 1) rekrutować kompleks ULK1 w celu ułatwienia inicjacji fagoforu; 2) kierować fragmenty ER do autofagosomów poprzez wiązanie się z białkami GABARAP.

SEC62. Białko SEC62 jest określane również jako białko translokacyjne SEC62 lub białko translokacyjne 1. SEC62 łącznie z SEC63 tworzą dimeryczny kompleks, który – wraz z heterodimerycznym kompleksem SEC61 – znajduje się w błonie siateczki śródplazmatycznej (ER). Wymienione kompleksy białkowe odgrywają kluczową rolę w translokacji nowo syntetyzowanych polipeptydów prekursorowych do arkuszy szorstkich ER.

SEC62 jest białkiem wielobłonowym – występuje zarówno w błonie, jak i w kanaliku ER. Do ER-fagii niezbędny jest C-końcowy region cytoplazmatyczny SEC62, posiadający motyw LIR, który jednak nie jest niezbędny dla funkcji transportowej polipeptydów do ER.

W komórkach ssaków SEC62 może również działać jako receptor niezbędny w przebiegu fagii recov-ER, która oznacza fagię ER indukowaną stresem oraz przywrócenie homeostazy po stresie ER; SEC62 pośredniczy w degradacji nadmiaru ER (recov-ER-phagy)

oraz reguluje regenerację ER po stresie. W okresie ustąpienia stresu SEC62 angażuje lipidowe LC3, by dostarczyć w obrębie kwasnych przedziałów endolizosomalnych (*endolysosomal compartments* – EL) wybrane subdomeny ER zawierające większość białek opiekuńczych ER pozbawionych niektórych czynników szlaku degradacji białek związanej z ER (RTAD). Recov-ER fagia wykazuje selektywność dwojaką: omawiana fagia usuwa tylko części ER (w przeciwieństwie do deprywacji składników odżywczych, która powoduje fagię części cytoplazmy z różnymi organellami); 2) z komórek usuwane są jedynie wybrane subdomeny ER wzbogacane w białka opiekuńcze oraz czynniki fałdujące, których ekspresja została wzmocniona przez stres ER.

CCPG1. Siateczka endoplazmatyczna działa jako organellum kontrolujące jakość homeostazy białek (proteostazy). Systemy proteostazy obejmują selektywną eliminację nieprawidłowych białek gromadzących się wewnątrz ER, a także białka opiekuńcze oraz autofagię. Niekanonicznym receptorem ładunku fagii ER (retikulofagii) jest białko progresji cyklu komórkowego 1 (*cell cycle progression protein 1* – CCPG1). Białko jest zlokalizowane w okołojądrowej ER; tworzy także małe ogniska na obrzeżach ER i rozpoznaje białka prześwitu siateczki śródplazmatycznej w kontekście selektywnej ER-fagii. CCPG1 jest kodowane przez gen progresji cyklu komórkowego 1 (*CCPG1*). Białko ma pojedynczą domenę transbłonową. C-koniec jest zlokalizowany wewnątrz światła ER, natomiast nieuporządkowany N-koniec znajduje się w cytoplazmie. N-koniec ma jeden LIR oraz dwa regiony oddziałujące

z FIP200 (*FIP200 interacting region* – FIR). Wymienione regiony oddziałują odpowiednio z GABARAP/LC3 oraz FIP200, co łączy ER z mechanizmem autofagii. Zdolność wiązania CCPG1 z FIP200, w porównaniu do większości receptorów w komórkach ssaczy, jest wyjątkowa, co czyni FIP200 niekanonicznym receptorem ER-fagii.

Fagię ER ułatwia także bezpośrednio powiązanie CCPG1 z rdzeniowymi białkami autofagii – poprzez motyw LIR – z ssaczymi białkami Atg8. Białko Atg8 uczestniczy w inicjacji autofagii, tworzeniu i transporcie autofagosomu oraz fuzji autofagosomu z lizosomem. Z kolei niezbędne w autofagii białka podrodziny GABARAP, wykazujące wysoki stopień homologii z białkami rodziny LC3, biorą udział w transporcie selektywnych receptorów autofagii i są zaangażowane w różne jej typy, w tym w autofagię mitochondrialną oraz ER-fagię. Natomiast gen *CCPG1* jest indukowany przez odpowiedź rozwinętego białka na stres ER. Z kolei CCPG1 jako receptor ładunku o niekanonicznym mechanizmie działania rozpoznaje białka światła siateczki śródplazmatycznej pod kątem retikulofagii, co chroni przed agregacją nierozpuszczalnego białka w świetle ER i utrzymuje homeostazę ER podczas stresu. Transkrypty CCPG1 są indukowane przez stres ER, co zapewnia bezpośrednio oddziaływanie między stresem ER a retikulofagią. W warunkach stresu stopień ekspresji CCPG1 ulega podwyższeniu. W tych warunkach zostaje uruchomiony przepływ obwodowej ER-fagii. Niedobór odżywiania poważnie upośledza degradację kanalikowej ER, natomiast nie wpływa na degradację arkusza ER.

Receptory retikulofagii występujące u drożdży

Białko 39 związane z autofagią (*autophagy-related protein 39* – Atg39), podobnie jak Atg40, występuje w pączkujących komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*). Atg 39 lokalizuje się w ER okołojądrowym (lub otoczce jądrowej) i indukuje autofagiczną sekwestrację części jądra. Atg39 łącznie z Atg40 wchodzi w interakcję z białkiem adaptorowym Atg11, w wyniku czego powstaje kompleks adaptor-receptor-ładunek, który rekrutuje procesy autofagiczne autofagosomu.

Zależna od Atg 39 autofagia okołojądrowa ER/jądra jest wymagana do przeżycia komórek drożdży w warunkach niedoboru azotu.

Atg 40. Występujące u drożdży *S. cerevisiae* białko 40 związane z autofagią (*autophagy-related protein 40* – Atg40) jest receptorem wykazującym dalece idące podobieństwo funkcjonalne z FAM134M – receptorem autofagii dla ER u ssaków (jest ortologiem/homologiem). Receptor występuje głównie w ER cytoplazmatycznym oraz korowym i kieruje wymienione subdomeny ER do autofagosomów. Atg40 współdziała z Atg39.

Receptor Atg 40 jest rekrutowany do styków błony izolacyjnej ER, gdzie – poprzez oddziaływanie z Atg8 – uczestniczy w tworzeniu oligomerów wzmagających fragmentację ER. Wiązanie Atg40 z Atg8 umożliwia występujący na C-końcu Atg40 motyw interakcji Atg8 (AIM), natomiast występująca na N-końcu Atg40 domena homologii retikulonowej (RHD) indukuje zginanie i fragmentację błony ER. W indukowanej stresem ER-fagii u pączkujących drożdży dochodzi

do zwiększenia ekspresji receptora Atg40, co wywołuje jego powiązania z podjednostką COPII kompleksu adaptora ładunku Lst1-Sec23 (SEC24C-SEC23 u ssaków) do odrębnych miejsc na ER; regulowany w górę indukowany stresem receptor Atg40 indukuje połączenia Lst1-Sec23.

Epr1. Receptor ER-fagii 1 (*ER-phagy receptor 1* – Epr1) jest to rozpuszczalne białko stanowiące receptor ER-fagii wywołanej stresem ER u drożdży rozszczepialnych *Schizosaccharomyces pombe*. EPR1 działa podobnie jak ssaczy CALCOCO1. Ekspresja EPR1 jest regulowana w górę podczas stresu ER. Wymieniony mechanizm jest zależny od regulatora odpowiedzi na rozwinięte białko (UPR).

CALCOCO1. Jest to rozpuszczalny receptor ER-fagii. Receptor nie ma domen transbłonowej i retikulinojowej, które ułatwiają jego lokalizację na błonie ER; jest zatem receptorem nierezylującym w ER. Natomiast z ER CALCOCO1 łączy się pośrednio poprzez zlokalizowane w błonie białka błonowe związane z pęcherzykami (VAMP). Na N-końcu CALCOCO1 znajduje się nietypowy region oddziałujący z LC3 (motyw LIR). Motyw LIR wykazuje zdolność wiązania z białkami rodziny Atg8, w szczególności podrodziny GABARAP, co wyznacza mu rolę pośredniczenia w ER-fagii. Z kolei C-koniec CALCOCO1 ma region oddziałujący z UDS (motyw UIR), który pośredniczy w wiązaniu członków rodziny Atg8. CALCOCO1 pośredniczy w fagii ER („samougryzieniu” ER). Receptor jest odpowiedzialny za degradację kanalików ER w odpowiedzi na stres proteotoksyczny oraz żywienia.

CALCOCO1 jest białkiem uczestniczącym w kontrolowaniu aktywacji transkrypcji poprzez homomeryczne interakcje białko-białko. Białko wiąże się bezpośrednio z białkami Atg8 poprzez działające współzależnie motywy regionu oddziałującego z LIR, a także poprzez końcowy region proksymalny, który wiąże się z miejscem dokowania UIM (*UIM-docking site* – UDS) białek z rodziny Atg8. USD – występujące po przeciwnej stronie białek z rodziny Atg8 niż miejsca dokowania LIR (*LIR-docking site* – LDS) – współdziała z sekwencjami podobnymi do motywu oddziałującego z ubikwitiną (UIM), które występują w części receptorów autofagii.

Warunkiem fagii ER za pośrednictwem CALCOCO1 jest interakcja receptora CALCOCO1 z białkami błonowymi związanymi z pęcherzykami (*vesicle associated membrane protein* – VAMP) – homologami VAP-A i VAP-B na błonach ER. Do interakcji receptora z VAMP dochodzi na drodze specyficznego wiązania z VAP-A za pośrednictwem sekwencji motywu podobnego do FFAT (dwie fenyloalaniny w przewodzie kwaśnym).

W odróżnieniu od innych receptorów ER-fagii, receptor CALCOCO1 jest związanym fagią ER receptorem rozpuszczalnym. Wyczerpanie receptora skutkuje nieefektywnym podstawowym strumieniem autofagii oraz ekspansją ER.

Poza powyższym receptor CALCOCO1 może oddziaływać z białkiem rezydującym w aparacie Golgiego – poprzez enzym palmitoilotransferazę ZDHHC17 zawierający kodowaną przez gen *ZDHHC17* domenę DHHC. W tym mechanizmie

CALCOCO1 – z udziałem C-końcowego motywu wiążącego ZDHHA-AR – pośredniczy w autofagicznej degradacji aparatu Golgiego. Poza retikulofagią CALCOCO1 działa także w mitofagii i ferrytynofagii.

C53. Jako rozpuszczalny receptor fagii ER, C53 (białko związane z podjednostką regulatorową CDK53) występuje zarówno w komórkach ssaczy, jak i w komórkach roślinnych. W warunkach fizjologicznych C53 jest zlokalizowany w cytoplazmie i jądrze komórkowym. Natomiast w warunkach stresu ER receptor jest rekrutowany do ER; rolę przekaźnikową pełnią pęcherzyki transportowe. W etapie kolejnym białko cytozolowe C53 – poprzez znajdujący się w wewnątrznie nieuporządkowanym regionie (IDR) – współdziała z Atg8.

Istotną rolę w utrzymaniu homeostazy komórek w warunkach różnych stresów komórkowych odgrywa system koniugacji UFM1 (UFMylation). Modyfikator układu ubikwityny 1 (*ubiquitin-fold modifier 1* – UFM1), kodowany u ludzi przez gen *UFM1*, jest podobnym do ubikwityny modyfikatorem białkowym. UFM1 zostaje sprzężony z białkami docelowymi (kowalencyjnie przyłączony do swoich substratów) poprzez trzyetapową reakcję enzymatyczną, w której uczestniczą: 1) zbliżony do E1 enzym aktywujący modyfikator podobny do ubikwityny 5 (*ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5* – UBAS5); 2) podobny do E2 enzym 1 koniugujący UFM1 (*UFM1-conjugating enzyme 1* – UFC1); 3) podobna do E3 ligaza 1 specyficzna dla UFM1 (*UFM1-specific ligase 1* – UFL1). UFL1 jest jedyną zidentyfikowaną ligazą E3 odpowiedzialną za wiązanie oraz modyfikację substratów, co odgrywa istotną rolę w regulacji

hormonalnej w warunkach różnych stresów komórkowych, takich jak stres ER, stres genotoksyczny, stres onkogenny, a także zapalenia. Wymieniony proces jest określany jako UFMylicja (UFMylation). Kompleks C53/UFL1/DDRGK1, w warunkach zablokowania przez rybosomy, indukuje degradację białek w ER. Receptor C53, podobnie jak CCPG1, może również oddziaływać z FIP200 u ssaków lub z ATG11 u rzodkiewnika pospolitego (*Arabidopsis thaliana*) – rośliny należącej do gatunku kapustowatych.

W przeciwieństwie do ER-fagii, w których pośredniczą inne receptory ER-fagiczne, fagia ER z udziałem C53 nie reaguje na stres wywołany głodem węgla lub azotu, ale na głód fosforanów oraz zatrzymanie rybosomów.

Procesy retikulofagii

Do głównych reakcji ER, koordynujących dynamiczną strukturę oraz krytyczne funkcje omawianego organellum, należą stres ER, odpowiedzi ER na rozwinięte białko (*unfolded protein response* – UPR) oraz fagia ER.

Dla homeostatycznej kontroli komórki kluczowe znaczenie mają szlaki odpowiedzi ER na UPR oraz degradacji związanej z ER (ERAD). Obydwa szlaki są aktywowane po nadmiernej akumulacji niezłożonych białek w ER, przy czym UPR jest kaskadą sygnalizacyjną dotyczącą eliminacji z ER nieprawidłowo sfałdowanych białek, a także zwiększenia zdolności ER do fałdowania tych białek. Natomiast szlak ERAD uczestniczy w rozpoznawaniu nieprawidłowo sfałdowanych białek oraz ich zwrotnej relokacji do cytoplazmy, w której ulegają degradacji w układzie ubikwityna-proteasom.

ER-fagia na poziomie podstawowym zachodzi w warunkach fizjologicznych. Natomiast do czynników indukujących retikulofagię należą stres komórkowy wraz z bodźcami stresorodnymi, takimi jak warunki ograniczające składniki odżywcze, UPR, stymulacja toksynami lub innymi wewnętrznymi i zewnętrznymi czynnikami środowiskowymi, w tym leczenie rapamycyną (sirolimus) – inhibitorem mTOR imitującym warunki głodu, który może również indukować degradację ER w drożdżach. Retikulofagiczne usunięcie uszkodzonej lub nadmiarowej ER warunkuje uzyskanie homeostazy komórkowej.

Retikulofagia, podobnie jak makrofagia, jest również regulowana przez transdukcję sygnału. ER-fagia może być indukowana przez różne bodźce i w różnych obszarach ER, a także przy udziale różnych receptorów i czynników regulacyjnych. Poziom ekspresji, lokalizacja i modyfikacje potranslacyjne receptorów podlegają ścisłej regulacji.

ER może być przebudowana w procesie autofagicznych szlaków odpowiedzi homeostatycznej indukowanej przez stres ER; najbardziej charakterystyczną jest odpowiedź na UPR, która obejmuje głównie aktywację transkrypcyjną szlaków niwelujących defekty homeostazy białek (proteostatyczne) w świetle ER. Gromadzące się w świetle ER nieprawidłowo sfałdowane białka wyzwalają kaskady hamujące proces biosyntezy białek na matrycy mRNA (translacja), co zwiększa transkrypcję białek opiekuńczych (chaperonów), oksydoreduktaz, ERAD, a także mediatorów apoptozy. Przewlekłe stymulowana sygnalizacja UPR może prowadzić do stanu

zapalnego i śmierci komórek. W wymienionych procesach UPR charakteryzuje się aktywnością trzech szlaków sygnalizacyjnych, które pochodzą z białek czujnikowych błony zintegrowanej z ER, należą do nich: IRE1α, ATF6α oraz PERK. Ponadto UPR może stymulować uogólniony przepływ autofagiczny poprzez stymulację transkrypcji genów ATG.

Czynniki transkrypcyjne retikulofagii

W utrzymaniu homeostazy komórki za pomocą ER-fagii niezbędne są główne elementy mechanizmów kontroli ER. Do elementów regulujących ekspresję białek uczestniczących w procesach ER należą niżej wyszczególnione czynniki transkrypcyjne ER (Tabela 1.3.8.).

TFEB i TFE3. Czynniki transkrypcyjne EB (*transcription factor EB* – TFEB) oraz czynniki transkrypcyjne E3 (*transcription factor E3* – TFE3) należą do głównych regulatorów transkrypcji autofagii. Obydwa czynniki są aktywowane przez niedobory żywieniowe, obydwa też promują przepływ autofagiczny na drodze regulacji w górę transkrypcji genów warunkujących biogenezę autofagosomów oraz lizosomów.

Napędzający ekspresję genów autofagii i lizosomów TFEB należy do rodziny czynników transkrypcyjnych z zamkiem leucynowym bHLH typu podstawowa helisa–pętla–helisa (*basic Helix-Loop-Helix* – bHLH), co stanowi motyw strukturalny białka z rodziny dimeryzujących czynników transkrypcyjnych. Lokalizację jądrową oraz aktywność czynnika transkrypcyjnego TFEB reguluje kompleks 1 kinazy mTOR (mTORC1).

Czynniki TFEB i TFE3 kontrolują także ER-fagię poprzez regulację transkrypcji rezydującego w ER receptora ER-fagii FAM134B. Oś TFEB/TFE3/FAM134B aktywuje ER-fagię w warunkach długotrwałego głodu. Poza tym szlak TFEB/TFE3/FAM134B jest aktywowany w chondrocytach poprzez czynnik wzrostu fibroblastów (*fibroblast growth factor* – FGF). Sygnalizacja FGF prowadzi do indukcji zależnej od N-końcowych kinaz c-Jun (JNK) degradacji substratu receptora insuliny 1 (*insulin receptor substrate 1* – IRS1). W następstwie – poprzez hamowanie szlaku PI3K-PKB/Akt-mTORC1 – zostaje promowana translokacja jądrowa TFEB/TFE3. To z kolei podwyższa transkrypcję FAM134B.

C/EBP β (CCAAT/*enhancer-binding protein* β) – białko wiążące wzmacniacz β) należy do rodziny białek transkrypcyjnych, w skład której wchodzi sześć homologów (C/EBP alfa [α], beta [β], delta [δ], epsilon [ϵ], gamma [γ], zeta [ζ] oraz białko homologiczne do C/EBP. Poszczególne białka C/EBP składają się z domen: zamka leucynowego (na C-końcu), podstawowej łączącej DNA, transkrypcyjnej oraz regulatorowej. Białka C/EBP odpowiadają za różnicowanie, wzrost, przeżywalność oraz reakcję komórek na stan zapalny.

Pośród wymienionych czynnik transkrypcyjny C/EBP β bierze udział w odpowiedzi immunologicznej oraz autofagii. W procesach autofagii C/EBP β ulega rytmicznej ekspresji w wątrobie, zależnej od sygnałów okołodobowych oraz żywieniowych. W hodowlach hepatocytów C/EBP β stymuluje program ekspresji genów autofagii, ponadto aktywuje autofagiczną degradację białek.

W warunkach głodu C/EBP β może promować ekspresję skróconej izoformy FAM134B, czyli FAM134B-2. FAM134B-2 posiada motyw LIR i reguluje indukowaną głodem selektywną ER-fagię w wątrobie. Nadekspresja C/EBP β zwiększa rekrutację FAM134B-2 do autofagosomów oraz degradację lizosomów. FAM134B-2 reguluje także lizosomalną degradację białek wydzielniczych zatrzymanych w ER, w tym ApoCIII.

Rpd3L. Kompleks deacetylazy dużych histonów (*histone deacetylase large complex*), określane jako kompleks Rpd3L, składa się z 12 podjednostek i występuje u wielu organizmów wielokomórkowych. Kompleks przeprowadza lokalną deacetylację w miejscach rekrutacji lub w pobliżu czynników związanych z DNA. W komórkach drożdży i ssaków należące do rodziny klasycznej deacetylazy histonowej (*classical histone deacetylase* – HDAC) kompleksy deacetylazy histonowej, takie jak Rpd3L oraz Hda1 przyczyniają się do naprawy pęknięć podwójnej nici (*double strand breaks* – DSB) powstałych w wyniku zerwanych widełek replikacyjnych, preferencyjnie naprawianych poprzez rekombinację siostrzanych chromatyd (*sister-chromatid recombination* – SCR). Wymieniony mechanizm zapobiega niestabilności genomu.

Rpd3L wykazuje właściwość tłumienia transkrypcji niektórych genów autofagii, takich jak kodujące białka Atg8/LC3 oraz Atg9, które posiadają kluczowe znaczenie dla tworzenia autofagosomu. Na stres ER w komórkach drożdży *Saccharomyces cerevisiae* odpowiada ekspresja receptora fagowego Atg40, której podwyższenie wymaga dezaktywacji Rpd3L. Atg40, jako

receptor fagowy, ER sekwestruje fragmenty ER w autofagosomie poprzez wiązanie Atg8 na tworzonych błonach autofagosomalnych. Wraz z tworzeniem autofagosomu, poprzez wielowartościową interakcję z Atg8, cząsteczki Atg40 gromadzą się w błonie ER, co generuje silnie zakrzywione regiony ER, a także wspomaga ich upakowanie w autofagosomie. Wiązanie Atg40 z Atg8, za pośrednictwem C-końcowej krótkiej

helisy z motywem oddziałującym z rodziną Atg8, występuje także u ssaczy receptorów retikulofagii.

Mig 1 i Mig 2. Czynniki transkrypcyjne Mig 1 i Mig 2, jako białka regulatorowe Mig 1 i Mig 2, regulują występujący u drożdży *S. cerevisiae* receptor Atg39. W warunkach stresu ER dochodzi do fosforylacji Mig 1 i Mig 2, co promuje ich eksport jądrowy oraz występowanie fagii ER.

Tabela 1.3.8. Czynniki transkrypcyjne w retikulofagii

Czynniki transkrypcyjne	Funkcja w ER-fagii
czynnik transkrypcyjny EB (TFEB)	główne regulatory procesów transkrypcyjnych autofagii
czynnik transkrypcyjny E3 (TFE3)	
czynnik transkrypcyjny C/EBPβ	rola w odpowiedzi immunologicznej oraz ER-fagii
kompleks Rpd3L	regulacja stabilności genomu
czynniki transkrypcyjne Mig 1 i Mig 2	regulacja ER-fagii w warunkach stresu ER

Etapy retikulofagii

Wraz z rozpoznaniem i „oznaczeniem” ładunku do ER-fagii zostaje aktywowany kompleks inicjujący autofagosom. W pierwszym etapie dochodzi do inicjacji składania błony izolacyjnej, w czym uczestniczy hamowanie mTOR lub fosforylacja Atg1/ULK1 przez AMPK. Następnie, w ekspansji błony oraz identyfikacji i bezpośrednim wiązaniu receptorów uczestniczą białka podobne do ubikwityny jak Atg8/LC3/GABARAP. Właściwe receptory fagii oraz przeznaczone do degradacji subdomeny ER są kierowane do autofagosomów, które – łącząc się z lizosomami – powodują degradację ładunku.

LIZOFAGIA

Lizofagia (*lysophagy*) jest procesem wpływającym na homeostazę komórkową poprzez degradację uszkodzonych lizosomów w procesie autofagicznym.

Lizosomy

Lizosomy zostały zidentyfikowane przez belgijskiego lekarza, cytologa Christiana René Duvéa w latach 60. XX wieku. Są to związane z błoną komórek zwierzęcych główne organelle kwasowe odpowiedzialne za enzymatyczne trawienie oraz recykling niepożądanych wewnątrzkomórkowych makrocząsteczek.

Lizosomy są organelami w kształcie kulistych pęcherzyków o małych rozmiarach, które zawierają ponad 50 białek błonowych,

w tym pełniące główną rolę białko błonowe 1 związane z lizosomami (*lysosomal-associated membrane protein 1* – LAMP1), a także ponad 60 różnych typów enzymów hydrolitycznych.

Enzymy lizosomów są syntetyzowane w szorstkiej siateczce śródplazmatycznej, stanowiącej rozgałęziony układ błon plazmatycznych w komórce, który łączy zewnętrzną błonę jądrową z błoną komórkową oraz błonami organelli i jest określany jako retikulum endoplazmatyczne (ER) granularne. Następnie enzymy lizosomalne przechodzą przez kompleks przekazywania enzymów układu lizosomalnego przez ER do aparatu Golgiego (*ER Golgi relaying of enzymes of the lysosomal system* – EGRESS) i są lokalizowane w układzie endolizosomalnym. W skład EGRESS wchodzi białka neuronalne CLN6 i CLN8. CLN8 promuje transfer białek do kompleksu Golgiego, skąd są transportowane do lizosomów i specyficznie znakowane cząsteczkami mannozo-6-fosforanu, sortującymi enzymy w zakwaszonych pęcherzykach. Utrata funkcji białka CLN8 prowadzi do lizosomalnego zaburzenia spichrzania.

Enzymy hydrolityczne – specyficzne dla szerokiego zakresu funkcji – są niezbędne do degradacji zinternalizowanych makrocząsteczek; enzymy są aktywowane przez silnie kwaśne środowisko (pH od 4,5 do 5,0) we wnętrzu organelli, za co odpowiada specyficzny skład białek, zarówno błonowych, jak i białek światła (wnętrza lizosomu). W utrzymaniu gradientów pH lizosomy wykorzystują aktywność pompującej protony (jony H^+) wakuolowej ATPazy typu V, która z kolei do pompowania protonów do światła wykorzystuje energię metaboliczną w postaci

ATP. W wyniku wymienionego działania dochodzi do generującego napięcie transbłonowe oddzielania ładunku elektrycznego. Niezbędne rozproszenie napięcia transbłonowego wymaga przeciwtransportu strumienia, do czego jest również niezbędna energia metaboliczna w postaci ATP. Transport protonów – za który są odpowiedzialne wakuolowe-ATPazy – odbywa się za pomocą pomp protonowych i kanałów jonów chlorokowych. Natomiast w przeciwtransporcie jonów chlorkowych uczestniczy szlak zgodny z antyporterem CIC-7 (Cl^-/H^+). Uwalnianie dużych ilości omawianych enzymów ze zde stabilizowanych lizosomów do cytozolu jest szkodliwe dla komórki.

Z kolei lizosomalne białka błonowe wykrywają dostępność składników odżywczych, określając rozmieszczenie, liczbę, rozmiar oraz aktywność lizosomów, co służy kontrolowaniu specyfiki przepływu ładunku oraz czasu (rozpoczęcia i zakończenia) degradacji. Podstawę funkcjonowania zdrowej komórki stanowi prawidłowe ukierunkowanie nowo syntetyzowanych białek lizosomalnych. Natomiast defekty biogenezy lizosomów, przejawiające się jako wady w degradacji, eksportu lub wymiany powodują dysfunkcję lizosomów, co przyczynia się do rozwoju lizosomalnych chorób spichrzeniowych (*lysosomal storage diseases* – LSD), które charakteryzują się zaburzeniami aktywności kwaśnych enzymów hydrolitycznych, białek błony lizosomalnej oraz wewnątrzlizosomalną akumulacją substratów. LSD mogą być powiązane z mechanizmami autoimmunologicznymi, homeostazą cholesterolu, chorobami układu krążenia na tle miażdżycowym, chorobami neurodegeneracyjnymi,

a także albinizmem oczno-skórnym (zespół Hermansky'ego-Pudlaka). Zmiany struktury i aktywności lizosomów stanowią jeden aspekt mechanizmów patologicznych wymienionych chorób.

Dysfunkcje lizosomów, w tym przepuszczalność błony lizosomalnej – permeabilizacja, zagrażają fizjologii komórek poprzez uwolnienie wapnia, enzymów katabolicznych oraz reaktywnych form tlenu do cytozolu, co inicjuje szlaki śmierci komórek. Uszkodzenie błony lizosomów, w tym pęknięcie, indukuje uwalnianie protonów i wapnia z przedziału lizosomalnego, zaburzając funkcje komórkowe, łącznie z ryzykiem śmierci komórki.

Uszkodzenie lizosomów skutkuje zaburzeniem homeostazy komórkowej, ponieważ całkowita liczba lizosomów wewnątrzkomórkowych ulega jednie nieznacznej zmianie, nawet gdy część z nich staje się dysfunkcyjna. Z tego powodu uszkodzone lizosomy angażują komórkowe mechanizmy kontroli jakości, które – poprzedzając lizofagię – rozpoczynają się od próby naprawy uszkodzonych lizosomów za pośrednictwem endosomalnych kompleksów sortujących wymaganych do transportu (ESCRT). Przy nieskutecznym mechanizmie ESCRT pęknięte lizosomy ulegają sekwestrowaniu przez autofagosomy oraz następowej degradacji w drodze selektywnej autofagii, czyli lizofagii.

Proces lizofagii

W homeostazie komórkowej i tkankowej organizmu istotną rolę odgrywa wysoce konserwatywny szlak autofagii (lizofagii) – proces, w przebiegu którego w obrębie cytoplazmy tworzą się pęcherzyki z podwójną

błoną, określane jako autofagosomy. Autofagosomy dokonują sekwestracji i degradacji ładunku komórkowego. Ładunek zostaje ostatecznie rozkładany przez autolizosomy, które powstają z połączenia dojrzałych autofagosomów z lizosomami. Autofagofory wywodzą się z indukowanych przez stres komórkowy fagoforów, przy współudziale białek związanych z autofagią (Atg) oraz receptorów autofagii.

Lizosomy są głównymi przedziałami katabolicznymi komórek eukariotycznych. Jako organelle degradacyjne działają w systemie usuwania odpadów z komórki w mechanizmie trawienia zużytych materiałów w cytoplazmie. Trawiony materiał może być pochodzenia zewnątrzkomórkowego lub wewnątrzkomórkowego. W pierwszym przypadku jest to materiał internalizowany w procesie endocytozy, w drugim – składniki wewnątrzkomórkowe sekwestrowane w wyniku autofagii.

Autofagię mogą wywoływać rozmaite materiały prowadzące do uszkodzenia lizosomów. W warunkach eksperymentalnych lizofagia może być zainicjowana przez internalizację fotochemiczną, czyli proces ułatwiający dostarczanie genów w drodze indukowanego światłem pęknięcia lizosomów. Uszkodzone lizosomy są selektywnie ubikwitynowane, rekrutują białka autofagiczne i w konsekwencji zostają włączane do autofagolizosomów w celu degradacji. Z kolei w warunkach *in vivo* do zainicjowania lizofagii mogą się przyczyniać takie elementy jak wchłaniane kryształy mineralne (krzemionka, moczan sodu), toksyny bakteryjne lub wirusowe, lipidy, β -amyloid, środki lizosomotropowe, takie jak ester metylowy

L-leucylo-L-leucyny (*L-leucyl-L-leucine methyl ester* – LLOMe) oraz proteazy; wymienione czynniki zagrażają komórkom pęknięciem lizosomów, co może prowadzić do stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego oraz apoptozy lub martwicy.

Uszkodzone lizosomy mogą ulegać lizofagii zależnej od ubikwityny. Do ubikwitynacji białek błony lizosomalnej są rekrutowane czynniki lizofagiczne, do których należą enzym koniugujący ubikwitynę E2Q 1 (*ubiquitin conjugating enzyme E2Q 1* – UBE2QL1), białko F-box 27 (*F-box protein 27* – FBXO27), powtórzenia bogate w leucynę i sterylne motyw alfa zawierające białko 1 (*leucine-rich repeat and sterile alpha motif-containing protein 1* – LRSAM1) oraz białko 16 zawierające motyw trójdzielny (*tripartite motif-containing protein 16* – TRIM16).

Ubikwitynacja białek lizosomalnych uruchamia rekrutację, na powierzchni uszkodzonych endolizosomów, selektywnych adaptorów autofagii, takich jak p62/SQSTM1, NDP52 i TAX1BP1 i białko zawierające walozynę (*valosin containing protein* – VCP), a także białka aktywującego fosfolipazę A2 (*phospholipase A2 activating protein* – PLAA). Adaptory ułatwiają selektywne pochłanianie uszkodzonych lizosomów i w następstwie dochodzi do indukcji lizofagii.

Do uszkodzonych lizosomów, w szczególności do glikoprotein odsłoniętych w wyniku uszkodzenia błony lizosomalnej, przyłączają się galektyna-3 (wytwarzana przez aktywowane makrofagi i należąca do grupy białek aktynowych wiążących β -galaktozydy), która kolokalizuje z LC3, działając jako klasyczny marker lizofagii. Z kolei

błony lizosomalne ulegają ubikwitynacji z późniejszą rekrutacją białka p62. Sелеktywny adaptor autofagii SQSTM1/p62 jest rekrutowany do uszkodzonych lizosomów zarówno w komórkach linii HeLa, jak i neuronach, gdzie jest niezbędny do selektywnej autofagii agregatów białkowych (agrefagii) poprzez tworzenie kondensatów z oddzielonymi fazami ciecz–ciecz. p62 tworzy kondensaty fazowe regulowane przez małe białko szoku cieplnego (HSP27), co jest warunkiem przepływu lizosomalnego. HSP27, w odpowiedzi na uszkodzenie lizosomów, ulega fosforylacji i utrzymuje płynność kondensatów p62, co ułatwia tworzenie autofagosomu. W tych mechanizmach lizofagii, opartych na oligomeryzacji, szczególną rolę odgrywają domeny Phox oraz Bem1p (PB1) p62. Kondensaty p62 są wymagane w przypadku niektórych (nie wszystkich) typów selektywnej autofagii; w mechanizmie lizofagii są niezbędne.

Destabilizacja lizosomów wraz z wyciekiem lizosomalnych enzymów hydrolitycznych do cytozolu prowadzi do tak zwanej „śmierci komórki lizosomalnej”. Główną przyczynę tej śmierci komórki stanowią należące do grupy lizosomalnych proteaz katepsyny. W zależności od rozmiaru wycieku enzymatycznego omawiana śmierć komórki może wykazywać cechy nekrotyczne, apoptotyczne lub podobne do apoptozy.

Dodatkowym elementem prowadzącym do zaburzenia homeostazy komórkowej jest pozostawanie w komórce lizosomów dysfunkcyjnych, które na skutek uszkodzenia zostały pozbawione zdolności trawienia. W wymienionych celach zasadniczą rolę spełnia lizofagia.

PROTEOFAGIA

Proteofagia (*proteophagy*) jest selektywną autofagią nieaktywnych proteasomów.

Proteasom

Proteasom jest multikatalitycznym kompleksem proteazy, pełniącym rolę głównego regulatora mechanizmów homeostazy komórkowej poprzez degradację (wewnątrzkomórkową proteolizę) rozpuszczalnych białek. U eukariontów większość białek w cytozolu i jądrze ulega degradacji na szlaku ubiquityna–proteasom. Głównym składnikiem wymienionego kompleksu jest proteasom 26S – struktura molekularna o masie 2,5MDa, zbudowana z ponad 31 różnych podjednostek. Kompleks proteasomowy jest energetycznie (ATP) zależną nanostrukturą szlaku proteolitycznego, składającą się z dwu elementów, takich jak: 1) rdzeń katalityczny – multimeryczny kompleks w kształcie cylindra, określany jako proteolityczny proteasom 20S lub cząstka rdzeniowa (*core particle* – CP); 2) multimeryczny składnik określany również jako kompleks 19S lub cząstka regulatorowa (*regulatory particle* – RP), albo PA700 (700 kDa), należący do rodziny powiązanej z różnymi aktywnościami komórkowymi AAA+ ATPazy.

Powiązane kompleksy regulacyjne (19S) stanowią wysoce wyspecjalizowany regulator proteasomu, co wynika z jego właściwości uczestniczenia w degradacji białek.

Z kolei proteasom (cząsteczka rdzeniowa 20S CP) jest proteazą o kształcie wydrążonym, beczkowatym i podzielonym na przedziały, u organizmów eukariotycznych zawierającą cztery pierścienie heteroheptameryczne α i β ,

o układzie α , β , β , α . Pierścienie α są złożone z siedmiu podjednostek zawierających N-końce, z których każdy może przyjmować regulowaną otwartą lub zamkniętą konformację, co wpływa na regulację wejścia/wyjścia substratu do komory degradacji przez otwartą „bramę” umiejscowioną na obu końcach 20S CP. Natomiast degradacja białek zachodzi w podjednostkach katalitycznych umiejscowionych w pierścieniach β , z których każdy zawiera trzy N-końcowe podjednostki katalityczne proteazy treoninowej, przy czym, każda podjednostka charakteryzuje się unikalną specyficznością dla określonych konstrukcji chemicznych peptydów: β 1 rozszczepia peptydy po aminokwasach kwasowych (miejsca kaspazopodobne), β 2 – po resztach zasadowych (miejsca trypsynopodobne), a β 5 – po resztach hydrofobowych (miejsca chymotrypsynopodobne).

Proteolityczna funkcja proteasomu jest regulowana przez wiele mechanizmów, w tym wysoce wyspecjalizowane aktywatory proteasomu (*proteasome activators* – PA), białka adaptorowe oraz modyfikacje potranslacyjne (PTM). Wymienione czynniki tworzą skomplikowaną sieć utrzymującą proteostazę oraz funkcje komórkowe, do których należą:

- Progresja cyklu komórkowego. Cykl komórkowy jest zorganizowany poprzez wzajemne oddziaływanie kontrolowanej syntezy oraz degradacji i fosforylacji białek. Degradacja białek jest regulowana głównie przez układ proteasomów ubiquityny. Proteoliza zależna od ubiquityny reguluje występujące w mitozie separację chromatyd siostrzanych oraz późniejszą

inaktywację kinazy zależnej od cykliny 1 – białka biorącego udział w regulacji cyklu procesów związanych z podziałem komórki. W tych procesach biorą udział dwie powiązane ligazy ubikwityny białka E3, Skp1/Cullin/F-box (SCF) oraz kompleks promujący anafazę (*anaphase promoting complex* – APC), znany również jako cyklosom (APC/C) – ligaza ubikwitynowa regulowana cyklem komórkowym. APC/C składa łańcuchy multiubikwityny na białkach regulatorowych, takich jak sekuryna i cykliny, co kieruje wymienione białka do degradacji przez proteasom. Jako wielopodjednostkowa ligaza ubikwitynowa APC/C reguluje przejście przez fazę mitotyczną cyklu komórkowego, a także kontroluje wejście do fazy S na drodze katalizowania ubikwitinacji białek regulujących cykl komórkowy, w tym cyklin. W koordynacji przebiegu cyklu komórkowego za pośrednictwem APC/C istotną rolę odgrywają czasowa regulacja aktywności APC/C oraz jej specyficzność substratowa, regulowana przez wspólne działanie podjednostek koaktywatora, odwracalnej fosforylacji, a także białek oraz kompleksów hamujących. Do progresji cyklu komórkowego poprzez zatrzymanie G(2)/M indukowane przez uszkodzenie D niezbędna jest degradacja Mms22 za pośrednictwem proteasomów. Z kolei zatrzymanie postępu cyklu komórkowego i zwiększenie zdolności naprawy DNA zależą od punktu kontrolnego uszkodzenia DNA.

- Naprawa DNA. Geny podjednostek proteasomów stanowią główną grupę funkcjonalną ich ewolucyjnie konserwatywnej roli w niestabilności chromosomowej (*chromosome instability* – CIN). Fenotyp CIN wykazuje związek z niepowodzeniem lokalizacji w jądrze. Powstała dysfunkcja proteasomu oddziałuje na stabilność chromosomów na drodze upośledzenia kinetyki naprawy pęknięć podwójnej nici (DSB). Do naprawy DSB jest wymagane białko naprawy DNA rekrutowane do chromatyny w sposób zależny od ubikwityny w wyniku uszkodzenia DNA.

Różne procesy komórkowe, takie jak wyżej wspomniane zatrzymanie postępu cyklu komórkowego i zwiększenie zdolności naprawy DNA, zależą od punktu kontrolnego uszkodzenia DNA, który jest wysoce konserwatywnym szlakiem sygnałowym indukowanym przez ekspozycję na genotoksynę lub endogenne stres gnomu. Jednakże w warunkach długotrwałej ekspozycji na stres komórki mogą obniżyć punkt kontrolny. W przypadku komórek pączkujących drożdży w obniżeniu punktu kontrolnego uczestniczy szlak złożony z białka rusztowania Rtt107, jego partnera wiążącego Mms22 oraz kompleksu ligazy ubikwitynowej związanej z Mms22. Wymieniony szlak sprzyja degradacji kluczowego czynnika punktu kontrolnego, jakim jest Rad9. Z kolei na stabilność chromosomów poprzez kontrolowanie obrotu Mms22, białka ważnego dla naprawy DNA, wpływa aktywność jądrowa proteasomu.

- Regulacja ekspresji genów. Uszkodzenia DNA w aktywnie transkrybowanym genie stwarzają bezpośrednie zagrożenie dla żywotności komórek. Duże addukty DNA, w tym indukowane przez promieniowanie ultrafioletowe (UV), mogą wpływać na wzorce ekspresji genów, co prowadzi do nieodwracalnego zatrzymania polimerazy RNA II w miejscach uszkodzenia DNA. Zatem kluczowym czynnikiem sprzyjającym naprawie transkrybowanych genów jest usuwanie zablokowanej polimerazy RNA. W tym procesie częściowe znaczenie wykazuje zniszczenie największej podjednostki polimerazy RNA II za pośrednictwem ubikwityny. System ubikwityna–proteasom jest ściśle zaangażowany w kontrolę genów, w tym transkrypcji – procesie syntezy RNA na matrycy DNA. Zaburzenia wymienionych procesów wpływają na kontrolę ekspresji informacji genetycznej.
- Apoptoza. Wewnątrzkomórkowa degradacja białek, w której pośredniczy system ubikwityna-proteasom, oddziałujący na rozmaite procesy komórkowe, w tym uporządkowane przejście przez cykl mitotyczny. System ubikwityna-proteasom wpływa także na regulację programowej śmierci komórki, czyli apoptozy.
- Procesy odpowiedzi immunologicznej. Proteasomy odgrywają istotną rolę w przebiegu cytozolowych etapów przetwarzania antygeny MHC klasy I. Proteoliza proteasomów wpływa także na odporność związaną z limfocytami T.
- Patogeneza choroby. Szlak ubikwityna-proteasom obejmuje liczne docelowe substraty oraz procesy, co powoduje, że zaburzeniami struktury i funkcji wymienionego szlaku są związane z licznymi zespołami chorobowymi łącznie z niektórymi nowotworami złośliwymi oraz procesami neurodegeneracyjnymi.

Generalnie eukariotyczne proteasomy 20S wykazują kilka rodzajów aktywności peptydazy, aktywność endorybonuklasy, a także aktywność białek opiekuńczych oraz helikazy DNA. Populacja proteasomów w komórce jest strukturalnie i funkcjonalnie zróżnicowana i podlega ścisłej regulacji, w szczególności na poziomie rozmaitych modyfikacji potranslacyjnych, a także poprzez niezbędny do regulacji kluczowych procesów komórkowych szlak ubikwityna-proteasom, na którym białka ulegają degradacji poprzez kowalencyjną ligację z ubikwityną, wysoce konserwatywnym małym białkiem. Degradacja białek zależna od ubikwityny odgrywa wielce istotną rolę w kontrolowaniu progresji cyklu komórkowego, przekazywania sygnału, regulacji transkrypcji, regulacji w dół receptora, endocytozy, odpowiedzi immunologicznej oraz rozwoju programowej śmierci komórki. Rozregulowanie proteasomu prowadzi do rozwoju wielu różnych typów chorób.

Proces proteofagii

Proteofagia jest procesem autofagii nieaktywnych proteasomów. Możliwe są dwa różne typy proteofagii: 1) proteofagia nieselektywna, wywoływana głodem; 2) proteofagia selektywna nieaktywnych proteasomów, która jest procesem indukowanym przez

inhibitory proteasomów oraz wymaga ubiquitytacji proteasomów nieaktywnych.

W komórkach eukariotycznych wyróżnia się trzy klasyczne szlaki degradacji białek: szlak autofagia-lizosom, szlak kaspazy oraz należący do procesu proteofagii szlak ubiquityna-proteasom.

Szlak ubiquityna-proteasom

Głównym procesem proteofagii jest szlak ubiquityna-proteasom, będący jednym z głównych systemów proteolitycznych zaangażowanych między innymi w eliminację nieprawidłowo sfałdowanych białek oraz organelli, co wpływa na utrzymanie integralności komórki. Podobnie jak szlak autofagia-lizosom szlak ubiquityna-proteasom jest kontrolowany przez program zależny od transkrypcji oraz ekspresji enzymów regulatorowych.

Białka są celem degradacji przez proteasom 26S poprzez kowalencyjne przyłączenie łańcucha cząsteczek ubiquityny. Proteasomy rozpoznają i degradują białka po ich koniugacji z ubiquityną, czyli oznaczone najpierw jednym lub większą liczbą łańcuchów ubiquityny, w czym uczestniczą rozmaite ligazy identyfikujące indywidualnie właściwe substraty do ubiquitytacji. W dalszej kolejności następuje trawienie proteasomów, co jest niezbędne do funkcjonowania komórek.

Głównymi i specyficznymi receptorami odpowiedzialnymi za kowalencyjne przyłączenie łańcucha cząsteczek ubiquityny są podjednostki proteasomu RPN1, RPN10 i RPN13 – białka wewnątrzkomórkowe oznaczone łańcuchami ubiquityny i kierowane do proteasomu 26S w celu

degradacji – małowcząsteczkowego białka działającego jako wszechstronny sygnał komórkowy kontrolujący liczne procesy biologiczne. Specyficzna sygnalizacja ubiquityny jest osiągana poprzez interakcję z białkami wiążącymi ubiquitynę (receptory ubiquityny) – które dekodują ubiquitynowane sygnały docelowe, oddziałując na kaskadowe procesy biochemiczne w komórce – a także poprzez alternatywne sygnały koniugacji (łańcuchy monoubiquityny i ubiquityny).

W wiązaniu substratu białkowego oraz katalizowaniu relokacji ubiquityny z enzymu E2 do substratu bierze udział enzym ligaza ubiquitynowa, czyli enzym E3. Ten etap ogranicza szybkość procesu ubiquitytacji, co wpływa na następującą degradację zależną od proteasomu. Ubiquitynowane białko jest przyłączane do proteasomu w celu ostatecznej degradacji; proces może być zdezaktualizowany przez usunięcie łańcucha poliubiquitynowego przez enzymy deubiquitynujące. Podjednostki proteasomu RPN1, RPN10 i RPN13 ulegają poliubiquitytacji w następstwie niedoboru (głodu) aminokwasów, który to proces ułatwia ich rozpoznanie przez receptor ładunku p62. Wychwytywanie ubiquitynowanego proteasomu – za pośrednictwem domeny p62/SQSTM1 związanej z ubiquityną poprzez jednoczesną interakcję z LC3 – dostarcza nieaktywne proteasomy 26S do rozszerzającego się fagoforu, do czego jest wymagany cel kinazy rapamycyny (*target of rapamycin kinase* – TOR), a także motyw interakcji Atg8. W warunkach głodu, w wymienionym transporcie proteasomów może także pośredniczyć białko szoku cieplnego 73 (*heat shock cognate protein 73* – HSC73).

Zależna od ubikwityny i proteasomów degradacja związana z białkami zewnątrz-błony mitochondrialnej ma kluczowe znaczenie dla homeostazy mitochondriów i komórek.

RYBOFAGIA

Rybofagia (*ribophagy*) jest rodzajem selektywnej autofagii, realizującej degradację rybosomów jako organelli produkujących białka.

Rybosomy

Rybosomy są niezbędnymi organellami komórkowymi, stanowiącymi około 50% ogółu białek komórkowych. W odniesieniu molekularnym rybosomy są strukturami RNA-białko, koordynującymi istotne procesy syntezy białek we wszystkich żywych organizmach, zarówno prokariotycznych, jak i eukariotycznych. Proces translacji (drugi po transkrypcji proces biosyntezy białka) składa się z czterech etapów (faz): inicjacji, elongacji, terminacji i recyklingu rybosomów.

U organizmów prokariotycznych proces inicjacji zapewniają punkty kontrolne dla informacyjnego RNA (mRNA) oraz wyboru miejsca startowego. Elongacja polega na powtarzających się cyklach dekodowania, tworzenia wiązań peptydowych oraz translacji. W okresie elongacji – podobnym u prokariotów i eukariotów – prawidłowa interakcja kodon-antykodon wyzwala zmiany konformacyjne małej podjednostki rybosomu, a także wyznacza ścieżkę reakcji hydrolizy trifosforanu guanozyny (GTP). W tym okresie, wspomaganym przez homologiczne czynniki translacyjne, takie jak czynnik wydłużający P (*elongator factor P* – EF-P),

dochodzi do tworzenia wiązania peptydowego z dwu lub więcej reszt Pro. Do regulacji translacji przyczyniają się same rybosomy; wydajność translacyjna mRNA komórki jest powiązana z obfitością rybosomów, a także z ich składem. Ponadto komórki eukariotyczne wytwarzają różne populacje rybosomów, różniące się składem białka rybosomalnego i/lub RNA, w zależności od stanu środowiska, etapu rozwoju komórki oraz warunków patologicznych.

Przy przejściu w fazę terminacji – gdy dojdzie do zakończenia fazy elongacji, po dotarciu rybosomu do kodonu stop – tworzone białko zaczyna ulegać procesowi fałdowania kotranslacyjnego, zachodzącego w ograniczonej przestrzeni polipeptydowego tunelu wyjściowego rybosomu. W dalszej kolejności czynniki terminacyjne wspomagają osiągnięcie kodonu stop na końcu sekwencji kodującej. W tym okresie powstały rybosom hydrolizuje wiązanie estrowe peptydylo-transferowy RNA (tRNA), co skutkuje ostatecznie uwolnieniem powstałego białka. W fazie końcowej rybosom ulega dysocjacji na podjednostki, przechodząc do kolejnej fazy inicjacji. Warunkiem przejścia rybosomu do ponownej fazy inicjacji jest uwolnienie mRNA i tRNA; to umożliwia ponowne wykorzystanie podjednostek rybosomalnych w kolejnej fazie inicjacji. Recykling rybosomów następuje po zakończeniu kanonicznym wywołanym kodonem stop. Przed recyklingiem rybosomy – zatrzymane przez nieprawidłowe mRNA – muszą zostać rozpoznane. Terminacja rybosomów zależy od czynników uwalniających klasy I (eRF1/aRF1), a ich ratowanie – od paralogów czynników uwalniających (Pelota/aPelota) oraz

homologów translacyjnych GTPaz (eRF3/aEF1α i Hbs1/aEF1α). Głównym czynnikiem recyklingu rybosomów jest ATPaza ABCE1, która wspólnie z eRF1 lub Pelotą dysocjuje rybosom na podjednostki.

Na przedstawione elementy syntezy białek przez rybosomy wpływają dostępność substratu, cechy aminokwasów oraz kinetyka (dynamika) reakcji; ekspresja genów eukariotycznych jest ściśle regulowana przez translację oraz obrót mRNA. Ekspresja, funkcja oraz obrót mRNA są pochodnymi skomplikowanego zestawu elementów regulacyjnych – z presją selekcyjną – osadzonych w genach. W regulowaniu wzorców ekspresji genów kluczową rolę odgrywa kontrola stabilności mRNA.

Poza powyższym zidentyfikowano struktury rybosomów wykazujące cechy składowe i funkcjonalne, takie jak mechanizmy hibernacji rybosomów. W warunkach stresu, w tym braku składników odżywczych, rybosomy bakteryjne dimeryzują, tworząc cząstki hibernujące, a także mniejsze białka rybosomalne.

Proces rybofagii

Podobnie jak lizosomy rybosomy redystrybuują z jądra komórkowego, po hamowaniu głównego regulatora wzrostu – kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Po zahamowaniu mTORC1 zlokalizowane w jądrze białko 1 upośledzenia umysłowego kruchego chromosomu X (*nuclear fragile X mental retardation-interacting protein 1* – NUFIP1) wraz z partnerem wiążącym białko zawierające domenę HIT palca cynkowego 3 (*zinc finger HIT domain-containing protein 3* – ZNHIT3) ulega redystrybucji z jądra do

autofagosomów, lizosomów i rybosomów, w czym uczestniczy wiązanie się z białkami związanymi z mikrotubulami łańcuchem lekkim 3B1A/1B (*light chain 3B* – LC3B). Bezpośrednie wiązanie się z LC3B powoduje, że ZNHIT3 dostarcza rybosomy do autofagosomów.

NUFIP1 jest białkiem wiążącym RNA; białko jest zlokalizowane w macierzy jądrowej w strukturach zawierających RNA, leżących w sąsiedztwie miejsc powstającego RNA, a także w cytoplazmie, gdzie jest związane z rybosomami. NUFIP1 występuje także w funkcjonalnych synaptoneuronach kolokalizujących z rybosomami. Zarówno w jądrze, jak i w cytoplazmie NUFIP1 zawiera funkcjonalny sygnał eksportu jądrowego zależny od białka utrzymującego chromosomy 1 (*chromosomal maintenance 1 protein* – CRM1), co sprawia, że białko jest w stanie przemieszczać się pomiędzy wymienionymi dwoma przedziałami komórkowymi. NUFIP1 wykazuje zdolność wchodzenia i wychodzenia z jądra, a w okresach niedostatku składników odżywczych gromadzi się w cytoplazmie, gdzie wiąże się z rybosomami, które ulegają regulacji przez mTORC. Z kolei w cytoplazmie NUFIP1 transportuje swój ładunek rybosomowy do pęcherzyków autofagicznych poprzez bezpośrednie wiązanie z LC3B. Ponadto wywołana głodem degradacja rybosomów poprzez rybofagię, sprzyjająca przeżyciu komórek, zależy od zdolności NUFIP1 do wiązania z LC3B. Zatem NUFIP1 wykazuje właściwości ssaczego receptora selektywnej autofagii dla rybosomów podczas rybofagii wywołanej głodem, podobnie jak inne selektywne receptory autofagii w odniesieniu

do ferrytyny, mitochondriów, peroksosomów, retikulum endoplazmatycznego oraz bakterii. Hamowanie rybofagii wywołanej głodem może wpływać na przyspieszenie śmierci komórek.

W przypadku głodu rybofagia jest istotnym źródłem składników odżywczych, szczególnie nukleozydów. Większość białek lizosomalnych, jako wiążących RNA, ma wysoką zawartość aminokwasów zasadowych. Natomiast NUFIP1 jest niezbędny do aktywacji mTORC1 po długotrwałym niedostatku argininy.

PEKSOFAGIA

Peksografia (*pexophagy*) jest procesem usuwania peroksosomów poprzez selektywną autofagię, co odgrywa kluczową rolę w autofagicznej kontroli wymienionych organelli komórkowych.

Peroksosomy

Peroksosomy należą do ostatnich z głównych organelli komórkowych zidentyfikowanych przez belgijskiego lekarza, cytologa Christiana Renédu Duvé'a w latach 60. XX wieku. Są to małe, otoczone pojedynczą błoną organelle o wielkości od 0,1 do 1 µm, ale niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórek wszystkich organizmów eukariotycznych i wykazujące wysoki stopień metabolizmu. Ważną cechą peroksosomów jest ich zdolność do namnażania się lub degradacji w odpowiedzi na określone bodźce.

Peroksosomy są zaangażowane głównie w katabolizm rozgałęzionych i długołańcuchowych kwasów tłuszczowych oraz redukcję reaktywnych form tlenu, w szczególności nadtlenu wodoru. Liczba peroksosomów

jest wysoce zmienna w zależności od rodzaju tkanki, wymagań metabolicznych oraz stopnia stresu komórkowego. Ich liczebność ulega szybkiej modulacji w odpowiedzi na sygnały metaboliczne, takie jak: 1) zmiany poziomów lipidów i glukozy, które indukują wzrost liczebności peroksosomów na drodze aktywacji rodziny receptorów jądrowych aktywowanych przez receptory aktywowane przez proliferatory peroksosomów (*peroxisome proliferator-activated receptor* – PPAR); 2) niedobór aminokwasów lub niedotlenienie, co obniża liczbę peroksosomów poprzez aktywację ich selektywnej degradacji w mechanizmie autofagii. Generalnie peroksosomy ssaków mają okres półtrwania wynoszący 1,5 – 2 dni.

Ze względu na odgrywane role istotne znaczenie ma homeostaza peroksosomów, oparta na tworzeniu nowych, a także usuwaniu peroksosomów uszkodzonych. Peroksosomy mogą być tworzone na dwa różne, chociaż powiązane sposoby, takie jak: 1) biogeneza *de novo* z ER; 2) wzrost, dojrzewanie, wydłużanie się i podział peroksosomów istniejących wcześniej; wydłużanie się zachodzi w procesie zależnym od peroksosomalnego białka błonowego 11 (*peroxisomal membrane protein 11* – PEX11). Egzogenna ekspresja PEX11 w komórkach może podwoić liczbę peroksosomów w okresie pierwszych 24 godzin. Natomiast asymetryczne rozszczepianie peroksosomów na dwa lub więcej peroksosomów potomnych zachodzi poprzez GTPazę białka związanego z dynaminą 1 (Drp1) oraz kofaktory: białko rozszczepienia mitochondrialnego (Fis1) i czynnik rozszczepienia mitochondriów (Mff).

Jakkolwiek peroksosomy wykazują wysoką zmienność między organizmami

oraz typami komórek, zawierają zestaw ortologicznych białek peroksynowych (homologów, które powstały w wyniku specjalizacji) zaangażowanych w biogenezę oraz utrzymanie peroksysomów. Hamowanie degradacji peroksysomów zachodzi poprzez substraty utleniania peroksyso-malnych długo- i bardzo długołańcu-chowych ($>C16$) kwasów tłuszczowych, w przeciwieństwie do substratów utlenia-nia mitochondrialnych kwasów tłuszczo-wych, które wymienionej właściwości nie wykazują.

Peroksysomy są zaangażowane w wiele kluczowych funkcji komórkowych, w szczególności w alfa i beta-oksydację kwasów tłuszczowych rozgałęzionych i bardzo długich łańcuchowych (*very long chain fatty acids* – VLCFA), cykl glioksyłano- wy (cykl Krebsa-Kornberga), metabolizm soli i estrów kwasów karboksylowych oraz metabolizm D-aminokwasów. Ponadto pe-roksysomy są zaangażowane w redukcję – wytwarzanych w procesach beta-oksydacji i metabolizmie D-aminokwasów – reaktyw- nych form tlenu (ROS), głównie nadtlenu wodoru (H_2O_2), których nadmiar może uszkadzać komórki oraz wyzwać funkcje kataboliczne w postaci autofagii.

Peroksysomy są również organellami funkcjonującymi w sygnalizacji komórki. Wynikiem interakcji pomiędzy sygnaliza- cją komórkową a biologią peroksysonów jest regulowana transkrypcja genów uczest- niczących w biogenezie omawianych orga- nelli. Ponadto w peroksysomach ma miejsce interakcja między szlakami sygnałowymi, w których biorą udział przedstawione niżej supresory nowotworu TSC2 i ATM.

Peroksysomy współpracują z różnymi organellami, takimi jak retikulum endopla- zmatyczne (ER), mitochondria, lizosomy (transport cholesterolu poprzez kontak- ty błonowe lizosom-peroksysom), a także z kropelkami lipidów.

Peroksysomy nie posiadają genomu. W związku z tym kodowane w ich jądrze białka macierzy są importowane z cyto- zolu w procesie posttranslacyjnym. Ten mechanizm warunkuje funkcjonalność pe- roksysomów. Nieprawidłowo sfałdowane lub uszkodzone białka macierzy są degradowa- ne przez rezydującą na stałe, zależną od ATP i wykazującą aktywność podobną do bia- łek opiekuńczych peroksysosomalną proteazę Lon 2 (*Lon peroxisomal protease 2* – LONP2). Jakkolwiek peroksysomy nie zawierają wła- snego DNA (w przeciwieństwie do mito- chondriów), podobnie jak mitochondria posiadają zdolność do autonomicznej re- plikacji. To powoduje, że dla zapewnienia prawidłowej homeostazy komórkowej klu- czowe znaczenie ma utrzymanie równowa- gi między wspierającą procesy metaboliczne biogenezą peroksysomów, a ich degradacją – w celu ograniczenia produkcji ROS. Home- ostaza peroksysomów, dotycząca głównie komórkowej równowagi energetycznej oraz równowagi redoks, sprowadza się do precy- zyjnej i skutecznej kontroli ich liczby oraz funkcji i jest ściśle regulowana w odpowie- dzi na zmiany środowiskowe.

Receptory/adaptery peksofagii

Podobnie jak w innych szlakach selek- tywnych autofagii, warunkiem przebiegu procesów peksofagii jest obecność specyficz- nych receptorów ładunku i/lub adapterów.

Receptory są niezbędne do kierowania peroksysomów do tworzącego się autofagosomu w celu osiągnięcia sekwestracji. Odwrotnie jak u drożdży, gdzie receptory peksofagii wiążą się ze wszystkimi peroksysomami, receptory peksofagii u ssaków wiążą się wyłącznie z peroksysomami ubikwitynowanymi.

Pierwszymi peksofagicznymi białkami adaptorowymi były Atg30 (zidentyfikowane u metylotroficznych drożdży *Pichia pastoris*) oraz Atg36 (zidentyfikowane u jednokomórkowych grzybów *Saccharomyces cerevisiae*). Ze względu na brak homologów wymienionych białek u ssaków u ludzi są wykorzystywane jako adaptory peksofagii: 1) receptor ładunku autofagii NBR1, który jest kodowanym przez gen *NBR1* białkiem sąsiadującym z genem 1 *BRCA1* (*neighbor of BRCA1 gene 1 protein*); 2) białko p62/SQSTM1 (sekwestrom 1). Wymienione receptory autofagii wiążą peroksysomy poprzez swoje domeny asocjujące ubikwitynę. Natomiast ubikwitynowane białka na powierzchni peroksysomów są kierowane do autofagosomów w celu degradacji. NBR1 wiąże się z peroksysomami poprzez domenę JUBA, stanowiącą połączenie domeny J (*J domain*) i domeny asocjacji ubikwityny (UBA); białka domeny J ułatwiają i stabilizują interakcję między białkami opiekuńczymi Hsp90 i Hsp70, natomiast domena UBA oddziałuje niekonwalencyjnie na poliubikwitynę i często występuje na deubikwitynazach oraz ligazach ubikwityny E3. Natomiast domena JUBA wiąże się z peroksysomami w mechanizmie interakcji z ubikwityną. Z kolei białko p62/SQSTM1 współdziała z NBR1 w celu wiązania ubikwitynowanych peroksysomów

poprzez domenę UBA, co zwiększa skuteczność peksofagii indukowanej NBR1. Obniżenie NBR1 i p62 hamuje degradację peroksysomów w komórkach HeLa.

Wyznaczanie peroksysomów do degradacji

Peroksysomy zawierają supresory nowotworów ATM i TSC, które regulują sygnalizację mTORC1.

Kinaza ATM – zmutowana ataksja-teleangiektazja (*ataxia teleangiectasia mutated* – ATM) jest kinazą białkową serynowo-treoninową, której białko jest kodowane przez gen ATM w *locus* 11q22.3. ATM jest aktywowana głównie w odpowiedzi na dwuniciowe uszkodzenie DNA, co uruchamia kilka dalszych kaskad sygnalizacyjnych inicjujących naprawę DNA, zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę. Kinaza odgrywa także rolę w metabolizmie komórkowym – reguluje poziom komórkowych ROS oraz uczestniczy w metabolizmie węgla, różnicowaniu adipocytów, homeostazie glukozy, insulinooporności, a także w indukcji cytofagii.

Z kolei kompleks stwardnienia guzowego (TSC) jest regulowany przez sygnały poprzedzające, które aktywują lub tłumią aktywność jego GTPazy (GAP). Składowe TSC – TSC1 i TSC2 – tworzą białko aktywujące GAP, które występuje na błonach wewnętrznych i reguluje wymaganą do sygnalizacji mTORC1 małą GTPazę (Rheb). TSC1/2 na sygnalizację mTORC1 działa hamująco.

ATM, po aktywacji przez peroksymalne ROS, oddziałuje na TSC, co prowadzi do stłumienia sygnalizacji mTORC1

i – w konsekwencji – do zwiększenia przepływu autofagicznego w komórkach. Ponadto ATM fosforyluje białko peroksomalne PEX5 na peroksysomach. Fosforylacja PEX5 prowadzi do ubikwitynacji białka poprzez kompleks peroksosomalnej ligazy E3, składający się z trzech białek zawierających palec cynkowy i tworzących domenę RING (*really interesting new gene*): PEX2, PEX10 i PEX12, które są niezbędne do recyklingu receptora PEX5; PEX2 oraz PEX12 działają jako ligazy białkowo-ubikwitynowe w procesie importu białek peroksosomalnych. W wyniku ubikwitynacji PEX5 dochodzi do wiązania białka adaptorowego autofagii p62 w celu kierowania ubikwinyzowanych peroksosomów do peksofagii. PEX5 – jako potencjalny ubikwitynowany sygnał peksofagii – gromadzi się na peroksysomach niekompetentnych w zakresie importu z powodu mutacji w którymkolwiek z trzech genów odpowiedzialnych za peroksomalną ATPazę typu AAA, takich jak PEX1, PEX6 i PEX26. W przypadku utraty funkcji wymienionej ATPazy w ludzkich fibroblastach oraz komórkach HeLa dochodzi do wadliwego recyklingu receptorów, co prowadzi do akumulacji ubikwitynowanego PEX5 na błonach peroksosomów wraz z ich utratą. Zatem peroksomalny kompleks AAA ATPazy zapobiega peksofagii oraz chroni biogenezę peroksosomów.

ATM cytoplazmatyczny jest aktywowany w odpowiedzi na stres oksydacyjny. Egzogenne lub endogenne ROS, a następnie reaktywne formy azotu (*reactive nitrogen species* – RNS) powodują, że aktywowany ATM fosforyluje kinazę wątrobową B (LKB), co aktywuje AMPK oraz TSC2. W efekcie

zostaje wyłączona sygnalizacja mTORC1 jako represora autofagii.

Węzeł sygnalizacyjny TSC, składający się z TSC1, TSC2 oraz Rheb, jest zlokalizowany w peroksysomie, gdzie reguluje mTORC1 w odpowiedzi na reaktywne formy tlenu (ROS).

Poza złożonymi, zależnymi od ubikwityny mechanizmami wyznaczania istnieją także mechanizmy od ubikwityny niezależne, co świadczy o znakowaniu odrębnych peroksosomów w procesie peksofagii.

Sekwestracja peroksosomów

Peroksosomy przeznaczone do degradacji w procesie wyznaczania są transportowane do miejsca gromadzenia się fagoforu (*phagophore assembly site* – PAS), w którym ulegają sekwestrowaniu w autofagosomach. Ze względu na małe rozmiary peroksosomów ssaków rozszczepienie nie jest warunkiem niezbędnym ich sekwestracji w autofagoforach.

Natomiast peroksosomy są transportowane do fagoforów, mających ulegać sekwestrowaniu przez dwa białka receptorowe wiążące ubikwitynę, do których należą p62 oraz NBR1. NBR1 jest głównym receptorem peksofagii, natomiast p62 powoduje wzmocnienie peksofagii za pośrednictwem NBR1. W tym mechanizmie nadekspresja obydwu białek receptorowych wzmacnia peksofagię, a ich wyczerpanie – osłania.

Degradacja peroksosomów

Degradacja peroksosomów zachodzi w przedziale litycznym autofagolizosomu i nie różni się od degradacji innych ładunków autofagicznych.

LIPOFAGIA

Lipofagia (*lipophagy*) jest to autofagiczna degradacja wewnątrzkomórkowych kropelek lipidów. W warunkach głodu lub niedoboru składników odżywczych lipofagia może mobilizować energię komórkową prowadzącą do magazynowania lipidów – w wyniku czego komórki uzyskują możliwość odżyskiwania metabolitów umożliwiających utrzymanie podstawowych funkcji metabolicznych.

Głównym źródłem energii komórkowej oraz składników błon są kropelki lipidów (*lipid droplets* – LDs), w których są magazynowane wewnątrzkomórkowe triglicerydy (*triglycerides* – TGs) i cholesterol; obydwa składniki są metabolizowane przez obojętne hydrolazy cytoplazmatyczne. W metabolizmie komórkowym LDs uczestniczą dwa główne szlaki: lipoliza oraz lipofagia.

Lipoliza

Lipoliza jest procesem katabolizmu TGs zmagazynowanych w kropelkach lipidów komórkowych (LDs). W wyniku hydrolytycznego rozszczepiania TGs dochodzi do powstawania niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych, które zostają wykorzystane jako substraty energetyczne, niezbędne prekursory syntezy lipidów oraz błon, a także w procesach sygnalizacji komórkowej; lipoliza ma miejsce we wszystkich typach tkanek i komórek, ale najintensywniej jest prezentowana w białej i brązowej tkance tłuszczowej. Proces ten jest regulowany przez lipazę, której aktywność jest modulowana przez perilipiny (*perilipins* – PLINs) – ssaczą rodzinę PAT białek kropelkowych uczestniczących w magazynowaniu

wewnątrzkomórkowych lipidów. Natomiast białka płaszcza LDs, PLINs2 i PLINs3 ulegają procesowi degradacji w wyniku autofagii za pośrednictwem białek opiekuńczych poprzez skoordynowane działanie HSC70 oraz receptora białka błonowego związanego z lizosomami typu 2A (*lysosome-associated membrane protein type 2A* – LAMP-2A).

Procesy lipofagii

Oprócz klasycznej ścieżki metabolizmu lipidów przez lipazy cytozolowe kropelki lipidów (LDs) są sekwestrowane w autofagosomach, które łączą się z lizosomami w celu rozkładu struktur LDs przez enzymy lizosomalne. Jest to drugi główny i alternatywny proces metabolizmu lipidów, określany jako lipofagia, która jest realizowana poprzez szlak autofagia-lizosom, z pośredniczącym udziałem p62. Wewnątrzkomórkowe magazynowanie i wykorzystanie lipidów jest kluczowe dla utrzymania homeostazy energetycznej komórki. Istotne znaczenie w regulacji wewnątrzkomórkowych zapasów lipidów odgrywa makrolipofagia, co wskazuje na kluczową funkcję autofagii w metabolizmie lipidów i może mieć znaczenie w rozwoju chorób związanych z nadmierną akumulacją lipidów, takich jak np. zespół metaboliczny.

Lipofagia została po raz pierwszy opisana w hepatocytach, co wynikało z faktu, że hepatocyty wykazują zdolność do nadmiernej gromadzenia lipidów. Kolejnymi komórkami, w których opisywano lipofagię, są peptydowe neurony w jądrze łukowatym podwzgórza (*neurons in the hypothalamic arcuate nucleus*), neurony prążkowie (stria-*tal neurons*), komórki glejowe (*glial cell*),

adipocyty i fibroblasty oraz jelitowe komórki wchłaniające – enterocyty. Lipofagia zachodzi w warunkach podstawowych oraz głodowych regulujących stężenie triglicerydów w komórce.

Lipofagię indukuje białko Atg14, które zawiera region wiążący występującą szczególnie w wewnętrznej błonie mitochondrialnej fosfatydyloetanolaminę (PE) i oddziałuje z kinazą aktywującą autofagię (ULK1) oraz łańcuchem lekkim białka 3 związanego z mikrotubulami (LC3). Lipofagia prowadzi do uwolnienia wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFAs), które nieustannie podlegają mitochondrialnej β -oksydacji.

W większości komórek są zachowane podstawowe mechanizmy aktywacji lipofagii. W regulacji lipofagii, podobnie jak i lipolizy, bierze udział lipaza triglicerydowa adipocytów (*adipocyte triglyceride lipase* – ATGL), określana również jako białko 2 zawierające domenę fosfolipazy podobnej do patatyny (*patatin-like phospholipase domain containing protein 2* – PNPLA2). AGTL, poprzez inicjowanie hydrolizy triacyloglicerolu (*triacylglycerol* – TAG), prowadzi do uwolnienia FFAs, które są kluczowymi substratami energetycznymi, prekursorami syntezy lipidów błonowych oraz ligandami receptorów jądrowych; AGTL jest zatem kluczowym enzymem w homeostazie energetycznej całego ciała. Kropelki lipidów (LDs) uczestniczą w regulacji autofagii wywołanej głodem azotu. W regulacji autofagii uczestniczą także białka miejsca kontaktu ER-LDs Ice2 i Ldb16. Z kolei do zahamowania autofagii może dochodzić poprzez delecję enzymów Dga1 i Lro1 odpowiedzialnych

za syntezę TAG lub enzymów Are1 i Are2 odpowiadających za syntezę estrów sterylowych (*sterol esters* – STE). Kropelki lipidów mogą także regulować tworzenie autofagosomów poprzez mobilizację zmagazynowanych lipidów.

Aktywacja lipofagii indukowana rapamycyną może zwiększać kolokalizację będącej markerem LDs BODIPY (4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene z białka błonowego 1) związanego z lizosomami (LAMP1), które jest markerem lizosomalnej regulacji metabolizmu lipidów. Z kolei hamowanie lipofagii przez leki lub manipulacje genetyczne powoduje zwiększenie stężenia komórkowych triglicerydów (TGs) oraz liczby i wielkości kropelek tłuszczu (LDs).

Właściwości autofagii ujawniające się w utrzymaniu lipo-homeostazy mają szczególne znaczenie, zwłaszcza w odniesieniu do genetycznych zaburzeń spichrzania lizosomalnego, w których zaburzenia przepływu autofagicznego uczestniczą w mechanizmach rozwoju chorób na podłożu zespołu metabolicznego.

Lipofagia wykazuje działanie ochronne przed alkoholową stłuszczeniową chorobą wątroby (*alcoholic fatty liver disease* – AFJD) spowodowaną krótką suplementacją etanolem, ale także reguluje śmierć komórek i stan zapalny w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby. Lipofagia odgrywa także podwójną rolę we wzroście raka. Z jednej strony lipofagia dostarcza energię komórkom nowotworowym, z drugiej – hamuje rozwój nowotworów, w czym uczestniczy ułatwiająca lipofagię kwaśna lipaza lizosomalna wykazująca działanie supresorowe nowotworu.

NUKLEOFAGIA

Nukleofagia (*nucleophagy*) jest rodzajem autofagicznej selektywnej degradacji materiału genetycznego. W jej wyniku komórki poddają częściowej lub masowej degradacji i recyklingowi składniki jądra, w co są zaangażowane lizosom/wakuola.

Jądro komórkowe

Jądra komórkowe występują u eukariontów – wielokomórkowych organizmów jądrowych. Są to struktury związane z szeregiem niezbędnych procesów metabolicznych dotyczących utrzymania i ekspresji genomu. Jako największe i najbardziej rozbudowane organellum komórkowe jądro składa się ze struktur, do których należą głównie otoczka jądrowa (*nuclear envelope* – NE), blaszka jądrowa oraz zwarte cząsteczki DNA zorganizowane w chromosomy.

Otoczka jądrowa jest strukturą pełniącą rolę interfejsu pomiędzy jądrem a pozostałą częścią komórki otaczającą zawartość jądra. Otaczająca jądro otoczka jądrowa składa się z dwóch błon – zewnętrznej i wewnętrznej, które izolują materiał genetyczny jądra od cytoplazmy, a jednocześnie pełnią rolę bariery uniemożliwiającej przedostawanie się makromolekuł między nukleoplazmą a cytoplazmą. Zewnętrzna warstwa otoczki łączy się z błoną siateczki śródplazmatycznej szorstkiej i jest pokryta rybosomami – kompleksami białek z kwasami nukleinowymi służącymi do produkcji białek w procesie translacji. Podwójna błona otoczki jądrowej zawiera pory (kanały) jądrowe, przez które są transportowane do wnętrza jądra (import, zwany również importyną) lub na zewnątrz (eksport, zwany również

eksportyną) podjednostki rybosomów, niektóre RNA oraz większość białek. W szlaku transportu nukleocytoplazmatycznego, dotyczącego głównie białek, podjednostek rybosomów oraz niektórych RNA, pośredniczą członkowie dużej, ewolucyjnie konserwatywnej nadrodziny receptorów transportowych należących do rodziny karioferyn- β , określanych jako karioferyny. W organizmie człowieka w skład rodziny karioferyn wchodzi co najmniej 20 członków, z których część uczestniczy w imporcie, część w eksporcie, a niektóre w obu tych procesach jednocześnie (Tabela 1.3.9.).

Karioferyny, które pośredniczą w imporcie, wykazują przejściowe interakcje z kompleksem porów jądrowych, a ponadto wiążą się ze swoistymi ładunkami w cytoplazmie poprzez rozpoznawanie sygnału lokalizacji jądrowej (NLS). Kompleks karioferyna-ładunek przemieszcza się przez jądrowy kompleks porowy (NPC), co warunkują interakcje z białkami NPC, określanymi jako nukleoporyny. Wymieniony proces jest regulowany przez związaną z Ras GTPazę Ran.

Karioferyny biorące udział w eksporcie i eksporcie wykazują różne powinowactwo do RanGTP. Karioferyna w jądrze tworzy kompleks karioferyna-RanGTP, w następstwie czego dochodzi do oddzielania ładunku od karioferyny. Uwolniona karioferyna odbywa drogę powrotną do cytoplazmy. Z kolei karioferyny uczestniczące w eksporcie z jądra wiążą ładunek w jądrze w drodze rozpoznania sygnału eksportu jądrowego (*nuclear export signal* – NES). Hydrofobowy i bogaty w leucynę NES jest luźno konserwatywnym motywem zawierającym trzy do czterech reszt hydrofobowych. U wszystkich eukariontów

hydrofobowy NES jest rozpoznawany przez karioferynę CRM1, która może również pośredniczyć w eksporcie niektórych ładunków przy udziale białek adaptorowych. Dotychczas zidentyfikowano około 75 białek zawierających NES, do których są zaliczane liczne czynniki transkrypcyjne oraz regulatory cyklu komórkowego, a także wirusowe białko Rev HIV oraz inhibitor kinazy białkowej A. W procesie wiązania karioferyny z ładunkiem powstaje potrójny kompleks: karioferyna-ładunek-RanGTP, co wskazuje, że Ran reguluje zarówno tworzenie, jak i demontaż kompleksów karioferyna-ładunek.

Z kolei szlak transportu Ran w tym procesie wspomagają białka, które regulują cykl GTPazy oraz lokalizację subkomórkową. Wszystkie karioferyny oddziałują bezpośrednio ze swoimi ładunkami, jednak niektóre przy udziale białek adaptorowych, spośród których do najbardziej znanych należy karioferyna- α (importyna- α).

Karioferyna- α jest strukturą tworzącą tandemowy układ 10 powtórzeń, odkrytych po raz pierwszy w białku ARM *Drosophila*. Powtórzenia ARM składa się z około 40 aminokwasów ułożonych w trzy helisy. Seria powtórzeń ARM generuje prawoskrętną superhelisę helis. Struktura prezentuje determinanty specyficzności sygnału lokalizacji jądrowej (NLS). Wiązanie peptydu NLS zachodzi w dwóch sekcjach płytkiego, wklęsłego i spiralnego rowka na powierzchni, wyłożonego konserwatywnymi resztami i tworzącego kieszeń wiążącą dla NLS. NLS jest wielofunkcyjnym receptorem transportu jądrowego. Wraz z karioferyną- β tworzy heterodimer karioferyny α/β , który kieruje białka do kompleksu porów jądrowych (NPC), co

ułatwia translokację tych białek przez otoczkę jądrową. Karioferyna- α tworzy związek z białkami zawierającymi klasyczny sygnał lokalizacji jądrowej (*classical nuclear localization signal* – cNLS), który następnie jest łączony z karioferyną- β i – jako trójskładnikowy kompleks – przenoszony przez NPC. Natomiast druga karioferyna (eksportyna 2) relokalizuje karioferynę- α z powrotem do cytoplazmy.

Wytrzymałość mechaniczną zapewniają otoczce jądrowe dwie sieci filamentów pośrednich tworzących blaszkę jądrową (*nuclear lamina*). Dwuwarstwowa blaszka jądrowa jest zbudowanym z lamin rusztowaniem na obrzeżach jądra. Niewielka część lamin jest zlokalizowana również w nukleoplazmie. Lamininy tworzą zorganizowaną sieć włókien pośrednich typu V (IF) zlokalizowaną pod wewnętrzną błoną jądrową (*inner nuclear membrane* – INM), gdzie łączy się z chromatyną obwodową. Lamininy, jako jądrowe włókna pośrednie, pełnią rolę regulatorów integralności strukturalnej jądra, a także – wraz ze swoimi partnerami wiążącymi – jego procesów epigenetycznych, takich jak organizacja chromatyny, regulacja transkrypcji, regulacja cyklu komórkowego, a także odpowiedź na uszkodzenia DNA oraz dojrzewanie i składanie podjednostek rybosomów. Ssaki posiadają trzy geny laminin: *LMNA*, *LMNB1* i *LMNB2*. Spośród wymienionych gen *LMNA* zawiera 12 eksonów, które – w następstwie alternatywnego splicingu – uczestniczą w tworzeniu laminatu C oraz prelamininy A, będącej prekursorem lub dojrzalą laminą A; laminat C i lamina A są określane jako lamonat A/C lub lamina A. Część fosforylowanych lamin A/C jest zlokalizowana we wnętrzu

jądra w fazie metafazy, gdzie formuje kompleks laminin A/C i PI(4,5)P2-A, który tworzy pulę laminatu A/C charakteryzującą się odrębnymi właściwościami funkcjonalnymi, zależnymi głównie od partnerów wiążących laminę. Natomiast geny LMNB1 kodują laminat B1, a geny LMNB2 – laminat B2. Poziom aminowy białka blaszki jądrowej B1 ulega obniżeniu podczas starzenia wywołanego onkogenami. W odpowiedzi na stres nowotworowy lamina B1 – działająca jako substrat autofagii – kolokalizuje LC3 i oddziałuje z nim poprzez LIR. Białko autofagii LC3/Atg8, które uczestniczy w transporcie błony autofagii i w dostarczaniu substratu, jest obecne w jądrze, gdzie oddziałuje bezpośrednio z laminą białka blaszki jądrowej B1, a także wiąże się z domenami połączonymi z laminą na chromosomie. Interakcja LC3-lamina B1 pośredniczy w degradacji laminatu B1 w wyniku urazów onkogennych, takich jak aktywowane Ras GTPazy. Degradacja laminatu B1 następuje w trakcie jego transportu z jądra do cytoplazmy i do lizosomu. Interakcja LC3-B1 pośredniczy w niszczeniu blaszki jądrowej w czasie stresu nowotworowego wywołanego przez onkogeny oraz uszkodzenia DNA. Ten mechanizm upośledza proliferację komórek i powoduje ich starzenie się, co prowadzi do stabilnego zatrzymania cyklu komórkowego i tłumienia nowotworu.

Wszystkie wymienione laminy wykazują organizację domeny F, czyli główkę N-kończącą, domenę przęcika oraz ogon C-kończący, który zawiera domenę fałdowania IgG, sygnał lokalizacji jądrowej (NLS), a dla lamin typu B i prelaminy A – motyw Caax. Mutacje w genie *LMNA*, które są w większości, leżą u podłoża

ciężkich chorób, określanych jako laminopatie, czyli choroby genetyczne spowodowane mutacjami lub zmienionym potranslacyjnym przetwarzaniem białek otoczki/blaszki jądrowej, do których należą dystrofie mięśniowe i/lub szkieletowe, neuropatie, lipodystrofie, a także zespoły progeroidowe, w tym zespół progerii Hutchinsona-Gilforda (*Hutchinson-Gilford progeria syndrome*). Białka wiążące laminę i zaangażowane w laminopatie obejmują laminę B2, białka otoczki jądrowej, w tym emerynę, MAN1, LBP oraz nespiryny, białka macierzy jądrowej matrin 3, polipeptyd związany z blaszką, LAP2alfa i regulator transkrypcji FHL1.

Chromosomy są strukturami liniowymi DNA, stanowiącymi materiał genetyczny komórki. W większości cyklu komórkowego chromosomy są zorganizowane w postaci chromatyny – kompleksu DNA i białek. W wieloetapowym procesie różnicowania komórek, zwłaszcza na etapie końcowego różnicowania większości genów niezbędnych do „utrzymania” komórek, w tym proonkogenów i pozostałych genów cyklu komórkowego i proliferacji komórek, ulega stabilnej represji. W tych etapach chromatyna jądrowa ulega zmianom morfologicznym, osiągając poziomy organizacji wyższego rzędu. Zmiany chromatyny obejmują konstytutywnie nieaktywne regiony chromosomowe (konstytutywna heterochromatyna), a także geny wcześniej aktywne, które przez modyfikację strukturalną tworzą heterochromatynę fakultatywną. Chromatyna, jako struktura dynamiczna, moduluje dostęp czynników regulacyjnych do materiału genetycznego. Koordynacja oraz organizacja procesów otwierania i zamykania chromatyny

pełni istotną rolę w zapewnieniu utrzymania prawidłowego przestrzennego i czasowego kodu epigenetycznego w genomie eukariotycznym, zapewniając dostęp do DNA upakowanego w chromosomie i jądrze.

Większości jąder komórkowych towarzyszą niebłonowe organella, określane jako jąderko (*nucleolus*) lub suborganellum. Jąderko jako ultraelementy jądra komórkowego, związane głównie z biogenezą rybosomów, tworzą się wokół tandemowo powtarzanych klastrów genów rybosomalnego DNA, natomiast rybosomalne RNA (rRNA) ulegają transkrypcji jako pojedynczy prekursor, który następnie jest przetwarzany i składany w podjednostki rybosomu.

W skład jąderka, jako dużej domeny jądrowej, wchodzi fragmenty chromosomów z tandemowymi powtórzeniami rDNA, czyli DNA odpowiedzialnego za syntezę rRNA. Rybosomalny RNA jest syntetyzowany, przetwarzany i składany z białkami rybosomalnymi, a podjednostki rybosomu są następnie relokowane do cytoplazmy.

Poza biogenezą rybosomów jąderko pełni funkcje dodatkowe, w tym uczestniczy w regulacji mitozy, progresji i proliferacji cyklu komórkowego, reakcji na stres, a także w biogenezie wielu cząsteczek rybonukleoprotein. Jąderko wykazuje także związki z niektórymi chorobami.

Tabela 1.3.9. Członkowie rodziny karioferyn- β uczestniczący w szlakach transportu nukleocytoplazmatycznego w organizmie człowieka (modyfikacja z Pemberton i wsp. 2005; Sorokin i wsp. 2007)

Transport nukleocytoplazmatyczny	Członkowie rodziny karioferyn- β	Transportowany ładunek
import		ładunki z podstawowymi LNS (przez karioferynę- α)
	importyna- $\beta 1$	makromolekularne kompleksy białkowe biorące udział w dojrzewaniu pre-mRNA (małe jądrowe RNP bogate w urydyl – UsnRNP)
	karioferyna- $\beta 2$	heterogenna jądrowa nukleoproteina A1 (hnRNP A1)
	transportyna SR1	jądrowe fosforylowane białka bogate w serynę/argininę (SR)
	transportyna SR2	ludzkie białko oporności R (HuR)
	importyna 4	histony, białka rybosomalne
	importyna 5	histony, białka rybosomalne
	importyna 7	receptor glikokortykoidowy, białka rybosomalne, HIV kompleksy odwrotnej transkrypcji (RTC)
	importyna 8	cząstka rozpoznająca sygnał 54 (SRP54)
	importyna 9	histony, białka rybosomalne
	importyna 11	enzym UbcM2 koniugujący ubikwitynę

Transport nukleocyto- -plazmatyczny	Członkowie rodziny karioferyn-β	Transportowany ładunek
eksport	eksportyna CAS	importyna alfa (z jądra do cytoplazmy), co stanowi funkcję recyklingu
	karioferyna CRM1 (eksportyna 1)	bogate w leucynę duże makrocząsteczki, w tym RNA i białka
	eksportyna 4	eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 5A (eIF5A)
	eksportyna 5	prekursory mikroRNA
	eksportyna 6	profilina, jako jedno z białek wiążących aktynę i pełniących rolę w dynamice cytoszkieletu, a zarazem jako podwójny regulator dynamiki aktyny – kurczliwego białka budującego filamenty cienkie miofibrilli oraz mikrofilamenty
	eksportyna 7	uwalniane przez prenylowane małe GTPazy p50 Rho białko aktywujące GTPazę (p50RhoGAP), 14-3-38
	eksportyna-t	tRNA (transportujący RNA)
import/export	importyna 13	funkcjonalne białko motywu wiążącego RNA 8 (RBM8)
		enzym koniugujący ubikwitynę 9 (UBC9)
		Pax6 – czynnik kodujący wysoce konserwatywny regulator transkrypcji z dwoma motywami wiążącymi DNA, sparowaną domeną i sparowaną homeodomeną (import)
niescharakteryzowany	RanBP6 RanBP17	eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 1A (eIF1A) (eksport)
		nieokreślony
		nieokreślony

Transport jądrowy receptorów hormonów steroidowych

Procesy fizjologiczne, w tym wzrost i rozwój, są kontrolowane przez nadrodzinę 48 receptorów jądrowych (*nuclear receptor* – NR) – czynników transkrypcyjnych indukowanych ligandami. Czynniki transkrypcyjne receptorów jądrowych uczestniczą w regulacji ekspresji genów w odpowiedzi na sygnalizację hormonalną, którą przekształcają na

ekspresję genów. Natomiast charakterystyczną elastyczność funkcjonalną receptorom jądrowym zapewnia rekrutacja koregulatorów, które wykazują skłonność do regulacji (wzmacniania lub wyciszania) transkrypcji w przypadku nadekspresji z receptorem. Modulacja transkrypcji przez receptory jądrowe odbywa się na drodze rekrutacji białek koregulacyjnych transkrypcji za pośrednictwem ligandów.

W skład nadrodziny receptorów jądrowych wchodzi także receptory hormonów steroidowych, które – jako mediatory odpowiedzi transkrypcyjnej na różne ligandy, w tym endogenne ligandy dla grupy NR o wysokiej homologii sekwencji, takie jak receptory α i γ aktywowane przez proliferatory peroksysomów, podrodzina receptorów jądrowych 1 (Rev-erba) oraz receptory pokrewne – pełnią rolę kanałów sygnalizacyjnych w steroidowej regulacji procesów rozrodczych oraz rozwoju tarczycy/retinoidów, a także w regulacji biosyntezy kwasów żółciowych i cholesterolu. Poza tym receptory hormonów steroidowych odgrywają rolę w etiopatogenezie różnych chorób – od raka prostaty i piersi po cukrzycę i otyłość.

W odpowiedzi na wiązanie pokrewnego hormonu receptory hormonów steroidowych przemieszczają się do jądra (import), gdzie wiążą się z DNA elementu odpowiedzi hormonalnej. W dalszej kolejności związane receptory rekrutują czynniki niezbędne do tworzenia kompleksów przedinicyjnych. Receptory jądrowe podlegają także przemieszczaniu się z jądra do cytoplazmy (eksport). Przemieszczanie w obydwu kierunkach, czyli wahadłowe lub nukleocytoplazmatyczne, jest potencjalnym mechanizmem zakończenia procesu transkrypcji oraz jej integracji z czynnikami sygnalizacyjnymi w cytoplazmie. W celu regulacji ekspresji genów, należące do czynników transkrypcyjnych, białka hormonów steroidowych oddziałują bezpośrednio ze strukturami chromatyny wyższego rzędu, do czego wykorzystują multikompleksy enzymatyczne, które mogą modyfikować strukturę chromatyny.

Receptory jądrowe mają budowę modułową, złożoną z N-końcowej domeny transaktywacji, domeny wiążącej DNA (*DNA-binding domain* – DBD) – krótkiego regionu zawiasowego oraz domeny wiążącej ligand (*ligand-binding domain* – LBD). LBD wykazuje również funkcję transaktywacji.

Do najlepiej poznanych receptorów jądrowych należy receptor glukokortykoidowy (*glucocorticoid receptor* – GR). Poza budową podobną do wszystkich receptorów jądrowych GR prezentuje dwie aktywności: 1) podstawowy sygnał lokalizacji jądrowej (NLS), który zachodzi na region zawiasowy DBD i jest określany jako NLS-1; 2) aktywność NLS odwzorowującą się w LBD, określaną jako NLS-2.

NLS-1 w GR jest podstawowym typem występującym w nukleoplazmie. Dwudzielne NLS znajdują się w tym samym regionie receptora androgenowego (*androgen receptor* – AR), receptora estrogenowego (*oestrogen receptor* – OR) oraz receptora progesteronowego (*progesterone receptor* – PR). Z kolei aktywność NLS-2 występuje w około 200 aminokwasach domeny wiążącej ligand (LBD GR), natomiast aktywność importowa – w domenie wiążącej ligand (LBD) AR, ER oraz PR.

Proces nukleofagii

Nukleofagia jest procesem zachowawczym od drożdży po ssaki, ale mechanizmy regulacyjne u drożdży i ssaków są zróżnicowane.

Nukleofagie, która stanowi selektywną degradację składników jądrowych, takich jak DNA, RNA, jąderka, białka jądrowe oraz otoczka jądrowa, dzieli się na dwie formy: 1) makronukleofagie; 2) mikronukleofagie.

Makronukleofagia jest selektywną formą makroautofagii, w przebiegu której materiały jądrowe są pochłaniane – w celu ich degradacji – przez autofagosomy przed połączeniem z lizosomami. Natomiast w procesie mikronukleofagii, który ma miejsce w drożdżach, gdzie jest główną drogą recyklingu jądrowego, materiał jądrowy jest pochłaniany bezpośrednio przez wakuolę, niezależnie od tworzenia się autofagosomu.

Mikronukleofagia w drożdżach dzieli się na dwa typy: 1) fragmentaryczna mikroautofagia jądra (*piecemeal microautophagy of the nucleus* – PMN), w procesie której selektywnie są usuwane i degradowane, otoczone błoną jądrową, małe fragmenty jądra (mikrojądra), mogące powstawać w wyniku ekspozycji komórek na działanie związków genotoksycznych; 2) późna nukleofagia (*late nucleophagy* – LN).

PMN może być aktywowana długimi okresami głodu wynikającego z niedoboru azotu. W tym typie mikroautofagii tworzą się bezpośrednie połączenia pomiędzy jądrem a wakuolą lityczną, określane jako połączenia jądro-wakuola (*nucleus-vacuole junctions* – NVJs). NVJs określają selektywność PMN poprzez ustanowienie platformy dla biogenezy pęcherzyków PMN. Proces połączenia jest indukowany przez białko połączenia jądro-wakuola 1 (*nucleus-vacuole junction protein 1* – Nvj1) oraz białko wakuolarnie 8 (*vacuolar protein 8* – Vac8). Natomiast sam proces promuje fragmentaryczną mikroautofagię jądra (PMN). W następnym stadium błona jądrowa uwypukla się w kierunku wakuoli, po czym jest od jądra izolowana i łączy się z wakuolą, gdzie następuje jej enzymatyczna degradacja. W procesie

PMN mogą być degradowane białka otoczki jądrowej, kompleksy porów jądrowych, chromatyna oraz ciała biegunowe wrzeciona. Autofagiczna degradacja mikrojąder stanowi komórkowy mechanizm ochronny zapobiegający niestabilności chromosomów w następstwie toksyczności genetycznej.

W odróżnieniu od PMN nukleofagia późna (typ LN) jest indukowana przez długotrwały (20–24-godzinny) niedobór azotu. Procesowi temu towarzyszą zmiany w strukturze jądra, ale nie występuje połączenie typu NVJs, natomiast niezbędne są elementy podstawowe autofagii, takie jak Atg3, Atg4, Atg7 i Atg8. LN pełni kluczową rolę w utrzymaniu homeostazy jądrowej.

W komórkach drożdży nukleofagia jest ściśle związana z retikulofagią; w tych procesach rolę receptora nukleofagicznego pełni białko Atg39, które lokalizuje się w okolicy jądrowym retikulum endoplazmatycznym (ER) oraz otoczce jądrowej i indukuje autofagiczną sekwestrację części jądra. Substratami nukleofagii zależnej od Atg39 są białko otoczki jądrowej Hmg1 i koaktywator receptora steroidowego 1 (*steroid receptor co-activator* – Src1), a także białko jąderkowe 1 (*nucleolar protein 1* – Nop1).

Niedobór azotu indukuje tworzeniem mikrojąder, które są zbędnymi ciałami pozajądrowymi otoczonymi okolicyjądrowym ER. Mikrojądra zawierają uszkodzone fragmenty chromosomów i/lub całe chromosomy niewłączone do jądra po podziale komórki. Mikrojądra mogą postawać w wyniku niedoborowej segregacji chromosomów dwubiegunowych w komórkach narażonych na zakłócenia cyklu komórkowego. Do niestabilności genomu prowadzą defekty

w mechanizmie naprawy komórek z nagromadzeniem uszkodzeń DNA i aberracji chromosomowych indukowanych zwykle przez rozmaite środki genotoksyczne. Po usunięciu niektórych blokerów cyklu komórkowego, takich jak nokodazol, cytochalazyna D, hydroksymocznik lub SP600125, komórki wykazują przez kilka dni wzrost częstotliwości mikrojąder. W procesach autofagicznej sekwestracji mikrojąder wyróżnia się: 1) „mikrojądra autofagiczne” – kolokalizujące z białkiem zielonej fluorescencji (*green fluorescent protein* – GFP) – LC3 (GFP-LC3) w komórkach kompetentnych do autofagii, które współdziałają z p62/SQSTM1; 2) „mikrojądra nieautofagiczne” – z GFP-LC3, ale p62/SQSTM1 ujemnym.

Występują dwa typy mikrojąder, różniące się rozmiarami – mniejsze i większe. Obydwa typy są powiązane z oddzielnymi ścieżkami autofagicznymi: fragmentaryczną mikroautofagią jądra (PMN) i makronukleofagią. Mikrojądra mniejsze są degradowane w procesie makronukleofagii, z udziałem fagoforów Atg8-dodatnich zawierających receptor ładunku Atg39. Z kolei mikrojądra większe są utworzone z połączeń wakuoli jądra, pomiędzy którymi gromadzą się także zarówno Atg39, jak i Atg8. Obydwie wymienione ścieżki autofagiczne cechuje wysoce regulowany system zapobiegający degradacji ważnych składników bez konsekwencji rozpadu komórkowego.

Wymieniony proces autofagii jest określany jako późna nukleofagia lub autofagia okołojądrowego ER/jądra, w przebiegu której – poza ER – część materiału jądra komórkowego jest degradowana przez autofagię za pośrednictwem pełniących specyficzną rolę

receptorów wyżej opisanych białek Atg39 i Atg40. Atg39 jest zlokalizowane w okołojądrowym ER (lub otoczek jądrowej) i indukuje autofagiczną sekwestrację przeznaczoną do autofagii części jądra. Natomiast Atg40 – wzbogacone w ER cytoplazmatyczne i korowe – przemieszcza przeznaczone do autofagii subdomeny ER do autofagosomów; Atg40 wykazuje podobieństwo funkcjonalne do FAM134B – receptora autofagii dla ER u ssaków.

Nukleofagię u ssaków opisano w roku 2009. Ze względu na rolę jądra w komórce, jako organellum zawierającego materiał genetyczny, nukleofagia w większości obejmuje jedynie częściową degradację składników jądrowych. W tym sensie jest to proces mikronukleofagii fragmentarycznej (PMN). U grzybów *S. cerevisiae* w procesie PMN rozkładowi ulegają elementy nieistotne, co się dokonuje poprzez odrywanie części otoczki jądrowej oraz jąderka ziarnistego wzbogaconego w pre-rybosomy. Natomiast PMN nie obejmuje chromosomalnego DNA, służącego transportowi cząsteczek pomiędzy jądrem a cytoplazmą jądrowego kompleksu porowego (*nuclear pore complex* – NPC) oraz ciałek biegunowych wrzeciona (*spindle pole bodies* – SPB).

Nukleofagia u ssaków ma miejsce w przypadkach uszkodzenia i/lub częściowego wypchnięcia jądra do cytoplazmy, co może być następstwem uszkodzenia otoczek jądrowych (kopert), spowodowanego mutacjami w genach kodujących białka tych otoczek, takich jak lamina typu A oraz emeryna.

W warunkach normalnych oraz stresowych w jądrze lokalizują się liczne białka regulujące autofagię, w tym LC3, Atg5, Atg7,

NRBF2 oraz Beclin 1. Z kolei w jądrze i cytoplazmie występuje adaptor p62, który – po związaniu z ubikwitynowanymi białkami – przemieszcza się z jądra do cytoplazmy, czemu towarzyszy receptor autofagiczny ALFY – powiązane z autofagią białko adaptacyjne zawierające domenę FYVE, stanowiące duże wielodomenowe białko zaangażowane w selektywną degradację ubikwitynowanych agregatów białkowych na drodze autofagii.

Natomiast u ssaków nie zidentyfikowano dotychczas żadnego funkcjonalnego homologue Atg39. Sugeruje się jednak, że selektywna autofagiczna degradacja chromatyny oraz blaszki jądrowej może uczestniczyć w procesach zapobiegania powstawaniu nowotworów; arginina jest bowiem aminokwasem późniezbędnym, który staje się całkowicie niezbędny w wielu nowotworach, głównie z powodu utraty funkcjonalności syntetazy argininobursztynianowej 1 (*argininosuccinate synthetase 1* – ASS1). W warunkach niedoboru metabolizmu argininy może dochodzić do nietypowej śmierci komórki w następstwie dysfunkcji mitochondriów, wycieku jądrowego DNA oraz autofagii chromatyny.

Generalnie nukleofagia jest mechanizmem chroniącym komórki przed długotrwałym głodem, uszkodzeniami DNA oraz agregacją białek jądrowych. Jednakże nadmierna aktywacja nukleofagii prowadzi do fenotypów związanych ze starzeniem się. Ponadto nukleofagia wykazuje związki głównie z chorobami neurodegeneracyjnymi, autoimmunologicznymi oraz z nowotworami.

AGREFAGIA

Agrefagia (*aggrephagy*) jest procesem selektywnego usuwania agregatów białkowych

w mechanizmie makroautofagii, w trakcie którego ubikwitynowane agregaty są rozpoznawane przez wiążące ubikwitynę receptory autofagii i degradowane przez autofagosomy. Agregaty białkowe mogą tworzyć się w wyniku nieprawidłowego fałdowania lub obróbki proteolitycznej białek lub w następstwie zaburzenia wewnątrzkomórkowych szlaków degradacji białek. Substratami agrefagii są liczne białka. Do głównych należą: amyloid- β , HTT (huntingtyna) oraz SNCA/ α -synukleina. Wewnątrzkomórkowa lub zewnątrzkomórkowa akumulacja zagregowanego białka wykazuje związek z niektórymi chorobami, w tym neurodegeneracyjnymi związanymi ze starzeniem się oraz amyloidozą układową – w szczególności z chorobą Alzheimera, chorobą Huntingtona i chorobą Parkinsona. W mechanizmie przeciwdziałania gromadzeniu potencjalnie toksycznych agregatów uczestniczą molekularne białka opiekuńcze (chaperony) oraz degradujące nieprawidłowo sfałdowane białka proteasomy. Natomiast kluczowym mediatorem w rozpoznawaniu i degradacji wymienionych białek przez selektywną autofagię jest ubikwitynacja substratów.

Receptory agrefagii

Nieprawidłowo sfałdowane białka, tworzące agregaty białkowe, zostają otoczone przez selektywne receptory autofagii i kierowane do autofagosomów w celu degradacji.

Podobnie jak w peksofagii głównymi receptorami agrefagii są NBR1 i p62/SQSTM1. Obydwa receptory prowadzą do rozdzielenia fazowego białek i grupują ubikwitynowane białka w większe agregaty (kondensaty) oraz wiążą je z błoną

autofagosomalną, co sprzyja ich celowaniu i sekwestracji w autofagosomach. Wymienione procesy zachodzą poprzez interakcje z łańcuchem lekkim białka związanego z mikrotubulami, określanym jako LC3. Jest to kodowane przez gen *MAP1LC3B* centralne białko na szlaku autofagii, uczestniczące w selekcji substratu autofagii oraz biogenezie autofagosomu, jest jednocześnie głównym markerem. Proces agrefagii reguluje fosforylacja NBR1 i p62.

Kolejnymi receptorami autofagii są białko OPTN (optineuryna), a także białko oddziałujące z Toll (TOLLIP). OPTN reguluje rozwój mezenchymalnych komórek macierzystych i równowagę tłuszczu kostnego podczas starzenia oraz przyczynia się do formowania agregatów białkowych.

TOLLIP jest ludzkim homologiem występującego w drożdżach receptora ładunku Cue5, który posiada domenę CUE wiążącą ubiquitynę oraz motyw interakcji Atg8 (AIM) pośredniczący w interakcji pomiędzy ubikwitynowanym ładunkiem a Atg8. Receptor ładunku Cue5 usuwa agregaty białkowe zawierające ekspandowane powtórzenia poliglutaminy (poliQ); agregacja białek zawierających poliQ jest cytologiczną cechą charakterystyczną dla dziedziczonych dominująco chorób neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Huntingtona, w której białko chorobowe (huntingtyna) tworzy włókienka amyloidopodobne w wyniku przejścia fazowego z cieczy do ciała stałego. Nadekspresja TOLLIP prowadzi do degradacji agregatów białka poliQ w ludzkich liniach komórkowych. W usuwaniu poliQ TOLLIP jest potencjalnie silniejszy w porównaniu do SQSTM1/p62 w komórkach

HeLa, co wskazuje, że białko TOLLIP jest również powiązany z odpornością wrodzoną.

Wymienione ssące receptory ładunku – p62/SQSTM1, NBR1 oraz OPTN – działają jako białka wiążące ubiquitynę. Białka te posiadają domeny wiążące LIR i ubiquitynę, co powoduje, że działają jako pomost pomiędzy członkami rodziny LC3/GABARAP a ubikwitynowanymi substratami. W tym znaczeniu omawiane białka pośredniczą w reakcji między ubikwitynowanymi białkami a mechanizmem selektywnej autofagii.

Z kolei do białek adaptorowych, pełniących rolę rusztowania w agrefagii, należy nukleocytoplasmatyczne białko wahadłowe ALFY, określane również jako FYVE lub WGFY3. Jest to konserwatywne ewolucyjnie białko, zlokalizowane we wczesnych endosomach dodatnich pod względem małej GTPazy Rab5 i wczesnego autoantygeny endosomalnego EEA1, w sposób zależny od 3-fosforanu fosfatydylinozytolu PtdIns(3)P. ALFY nie może bezpośrednio oddziaływać z ubikwitynowanymi substratami, natomiast wiąże się ze strukturami, jak z rdzeniowe białko autofagii Atg5, receptor ładunku SQSTM1, członkowie podrodziny GABARAP oraz PtdIns(3)P, który uczestniczy w redukcji tworzenia błony autofagosomu. ALFY sprzyja kierunkowej migracji komórek oraz promowaniu usuwania agregatów białkowych poprzez interakcję ze składnikami autofagii oraz PtdIns(3)P. Białko ALFY jest wysoce wzbogacone w występy komórkowe na przedniej i opóźnionej krawędzi migrujących komórek, co sprzyja ruchliwości komórek. Wyczerpanie opisywanego białka utrudnia usuwanie zagregowanych białek poliQ.

FERRYTYNOFAGIA

Ferrytynofagia (*ferritinophagy*) jest procesem autofagicznej degradacji ferrytyny, będącej komórkowym białkiem magazynującym żelazo; poza lipofagią i glikofagią, ferrytynofagia umożliwia komórkom odzyskiwanie kluczowych metabolitów umożliwiających utrzymanie podstawowych funkcji anabolicznych.

Żelazo – jako niezbędny pierwiastek śladowy, kofaktor wielu enzymów oraz białek, a także ze względu na jego zdolność do stosunkowo łatwego oddawania i przyjmowania elektronów – jest niezbędne w wielu procesach komórkowych, do których należą: wytwarzanie erytroidów, transport tlenu, oddychanie mitochondrialne, fosforylacja oksydacyjna, kataliza enzymatyczna, synteza kwasów nukleinowych, replikacja i naprawa DNA, metabolizm energetyczny, a także immunomodulacja. Jest to także jeden z jonów metali niezbędnych do regulacji metabolizmu komórkowego, a także immunomodulacji. Niedobór żelaza jest główną przyczyną anemii. Z kolei nadmiar jest wysoce reaktywny i może być szkodliwy dla komórek, co może się objawiać w formie zaburzeń rozwoju poznawczego u dzieci oraz pośredniczyć w stresie replikacyjnym DNA. Nadmiar żelaza sprzyja także rozwojowi cukrzycy, rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych oraz niewydolności serca. Nadto zdolność żelaza do przełączania pomiędzy formą utlenioną a zredukowaną przyczynia się do powstawania reaktywnych form tlenu (ROS), co prowadzi do stresu oksydacyjnego oraz inicjacji szlaków sygnałowych zaangażowanych w przeżycie lub śmierć komórki. Z tych powodów

homeostaza żelaza komórkowego podlega ścisłej regulacji poprzez koordynację jego pobierania, przechowywania, eksportu oraz wykorzystania – ilustrację zagadnienia stanowią następujące dane: w celu zapewnienia odpowiedniej erytropoezy każdego dnia jest produkowanych 200 miliardów krwinek czerwonych (*red blood cells* – RBC). To wymaga ponad 2×10^{15} atomów żelaza na sekundę. Wymienione liczby przekładają się na 20 ml krwi produkowanej każdego dnia. Wymieniona ilość krwi zawiera 6 g hemoglobiny i 20 mg żelaza.

Ferrytynofagię pierwotnie zidentyfikowano w mysich embrionalnych fibroblastach (*mouse embryonic fibroblast* – MEF) z nokautem związanego z autofagią genu ATG5 (ATG5^{-/-}MEF), które nie rozkładają ferrytyny po wyczerpaniu się żelaza.

Niezbędnym białkiem magazynującym żelazo, a zarazem selektywnym celem ferrytynofagii w komórkach, jest ferrytyna, która tworzy strukturę (klatkę) składającą się z 24 podjednostek ciężkiego łańcucha ferrytyny 1 (*ferritin heavy chain 1* – FTH) oraz łańcucha lekkiego ferrytyny (*ferritin light chain* – FTL). Klatka ferrytyny zawiera do 4500 jonów żelaza, które przechowuje w postaci rdzeni mineralnych w swojej pustej wnęce. Na obydwie łańcuchy ferrytyny oddziałuje białko wiążące wapń i domena typu zwiniętej cewki 1 (CALCOCO1), co wskazuje na pośredniczącą rolę CALCOCO1 w ferrytynofagii. Jako białko ferrytyna działa dwukierunkowo: gdy poziom żelaza w komórkach jest wysoki, ferrytyna pełni rolę jego pochłaniacza, natomiast gdy poziom biodostępnego żelaza jest niski, następuje mobilizacja ferrytyny w procesie ferrytynofagii, w którym cząsteczki

ferrytyny ulegają degradacji, co prowadzi do uwolnienia omawianego pierwiastka.

W ferrytynofagii pośredniczy selektywny receptor autofagii – koaktywator receptora jądrowego 4 (*nuclear receptor coactivator 4* – NCOA4), znany również jako aktywator receptora androgenowego 70 (*androgen receptor activator* – ARA70), który jest białkiem kodowanym u ludzi przez gen *NCOA4*. NCOA4 – w przeciwieństwie do innych receptorów autofagii – nie zawiera konwencjonalnego motywu LIR, natomiast promuje uwalnianie żelaza z ferrytyny w celu utrzymania komórkowej labilnej puli omawianego pierwiastka.

NCOA4 prowadzi do degradacji cytozoluowego kompleksu magazynującego żelazo (ferrytyny) w autofagosomie. NCOA4 reguluje ferrytynofagię, która odgrywa kluczową rolę w procesach fizjologicznych zależnych od żelaza, takich jak erytropoeza. Natomiast sam NCOA4 jest ujemnie regulowany przez poziom żelaza.

NCOA4 działa jako selektywny receptor ładunku dla autofagicznego obrotu ferrytyny, który – poprzez wiązanie się z FTH oraz z Atg8 na powierzchni autofagosomu – oznacza ferrytynę jako ładunek autofagiczny, co ma kluczowe znaczenie dla homeostazy żelaza. Interakcja między FTH i NCOA4 obejmuje konserwowaną powierzchniową argininę (R23) FTH oraz domenę C-kończową NCOA4 (383–522). Spośród wymienionych ważną rolę dla wiązania z ferrytyną pełnią aminokwasy I489 i W497 w C-końcowej domenie strukturalnej NCOA4. W warunkach bogatych w żelazo aktywność NCOA4 jest utrzymywana na niskim poziomie, na co wpływa zależna od żelaza interakcja między

domeną HECT uczestniczącą w proteolizie za pośrednictwem ligazy białkowej ubikwityny 2 E3 (HERC2) i NCOA4. HERC2 jest ligazą ubikwitynową E3 HECT z wieloma domenami strukturalnymi homologicznymi do karboksylowych ligaz ubikwitynowych E3 E6AP, które mogą wiązać się z wieloma białkami koordynującymi czynniki naprawy DNA na uszkodzonych chromosomach. Po wymienionej interakcji następuje ubikwitynacja oraz degradacja proteosomalna NCOA4. Z kolei w odpowiedzi na niedobór żelaza NCOA4 ulega stabilizacji. Dochodzi do aktywacji ferrytynofagii, selektywnego rozkładu ferrytyny, uwalniania dużych ilości Fe^{2+} oraz zwiększenia ilości reaktywnych form tlenu (ROS), co prowadzi do ferroptozy – procesu zależnej od żelaza, regulowanej śmierci komórek, w której pośredniczą peroksydacja lipidów, prowadząca do uszkodzenia błony komórkowej.

Poza powyższym NCOA4 łączy biodostępność żelaza z metabolizmem DNA, co odgrywa istotną rolę w kontrolowaniu replikacji DNA niezbędnej do utrzymania integralności genomu i umożliwienia proliferacji komórek, a także regeneracji tkanek w warunkach niedoboru żelaza.

Ferrytynofagia odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie różnych chorób, takich jak choroby metaboliczne, choroby neurodegeneracyjne, choroby zakaźne, nowotwory, kardiomiopatia oraz uszkodzenie niedokrwiennie-reperfuzyjne.

GLIKOFAGIA

Glikofagia (*glycophagy*) jest niekanonicznym szlakiem selektywnego rozkładu glikogenu na glukozę za pośrednictwem lizosomów.

Glikogen, jako rozgałęziony polimer glukozy, działa w charakterze wewnątrzkomórkowej rezerwy węgla i energii w wielu tkankach i typach komórek. W degradacji glikogenu uczestniczy kwasna α -glukozydaza zlokalizowana w lizosomie, dokąd glikogen zostaje transportowany w procesie glikofagii. W komórkach zwierzęcych proces glikofagii jest formą magazynowania glukozy, przez co – podobnie jak lipofagia i ferrytynofagia – glikofagia umożliwia komórkom odzyskiwanie kluczowych metabolitów w celu ułatwienia podstawowych funkcji fizjologicznych.

Komórkowy rozkład glikogenu może zachodzić dwoma szlakami: przez wspomniany proces glikofagii oraz poprzez cytozolowy rozkład glikogenu przez fosforylazę glikogenu. Jakkolwiek obydwa szlaki działają na nieco inne substraty glikogenu, w katabolizmie glikogenu pełnią uzupełniającą się rolę.

Receptorem autofagii dla glikogenu w drożdżach jest białko 45 związane z autofagią (*autophagy-related protein 45* – Atg45). Natomiast prawdopodobnym receptorem glikofagii u ssaków jest białko 1 zawierające domenę wiążącą skrobię (*starch binding domain 1* – STBD1), które ma kluczowe znaczenie dla metabolizmu energii komórkowej. STBD1 uczestniczy w wielu procesach fizjologicznych, takich jak glikofagia, akumulacja glikogenu oraz tworzenie kropelek lipidów, w szczególności bierze udział w mechanizmie transportu glikogenu poprzez jego zakotwiczenie w błonach wewnątrzkomórkowych. Receptor STBD1 należy do grupy białek CBM20 (moduł wiążący węglowodany z rodziny 20) i jest zlokalizowany w cząsteczkach glikogenu – tam wchodzi

w interakcję z białkiem autofagii GABARA-PL1, członkiem rodziny Atg8; w interakcji uczestniczy motyw oddziałujący z Atg8 (AIM). Receptor natomiast nie wiąże LC3B.

Glikofagia moduluje komórkową homeostazę redoks, wykorzystanie glutaminy oraz utlenianie kwasów tłuszczowych w mięśniach szkieletowych. Poza tym glikofagia indukuje tworzenie kropelek lipidów w adipocytach. W odniesieniu do dysregulacji białka STBD1 glikofagia odgrywa ważną rolę w zaburzeniach zarządzania reakcjami na stres metaboliczny, w tym w patofizjologii wielu chorób, takich jak choroby układu krążenia, choroby metaboliczne (kardiomiopatia cukrzycowa), a nawet nowotwory. Dysfunkcja glikofagiczna jest również przyczyną padaczki mioklonicznej Lafory, a także – charakteryzującej się niedoborem odpowiedzialnego za rozkład glikogenu enzymu lizosomalnej kwaśnej alfa -1,4-glukozydazy – choroby Pompego (glikogenoza typu II), której podstawowym patomechanizmem jest defekt degradacji dostępnego na działanie enzymu autoglikozylującego glikogeniny resztkowego glikogenu w lizosomach.

KSENOFAGIA

Ksenofagia (*xenophagy*) – w odróżnieniu od autofagii określanej jako „samozjadanie” lub „samostrawienie” – oznacza „zjadanie obcych substancji”. Ksenofagia jest terminem zbiorczym, określającym selektywną autofagiczną degradację patogenów wewnątrzkomórkowych, takich jak bakterie, wirusy, grzyby i pierwotniaki; zatem procesy ksenofagii rozpoczynają się, gdy patogen znajduje się wewnątrz komórki. W tych warunkach ksenofagia, jako proces homeostazy, stanowi

ważną część odpowiedzi immunologicznej, zarówno wrodzonej, jak i adaptacyjnej. Procesy eliminacji patogenów wewnątrzkomórkowych na drodze ksenofagii – poza degradacją inwazyjnych bakterii, wirusów, grzybów i pasożytów – prowadzą także do uwolnienia metabolitów, które – w okresie infekcji patogenem – mogą być wykorzystywane do przetrwania komórek.

Mechanizm ksenofagii obejmuje rozpoznanie, rekrutację oraz ubikwitinację. Łącznym celem tego procesu jest atakowanie patogenów za pomocą ubikwityny, angażowanie mechanizmu autofagii w autofagosomach oraz degradacja ładunku. Jednakże kilka patogenów opracowało różne strategie unikania autofagii lub nawet jej wykorzystywania w celu własnego przetrwania. Wewnątrzkomórkowe patogeny bakteryjne próbują uciec z fagosomów (lub endosomów) do cytozolu i tam kontynuować cykl infekcji, z pominięciem mechanizmów obronnych gospodarza. Z kolei rozpoznanie patogenów w lokalizacji cytozolowej, wydzielanie produktów bakteryjnych lub uszkodzenia błony fagosomalnej może indukować autofagię. Niektóre bakterie są jednak w stanie manipulować autofagią poprzez skuteczną replikację w pęcherzykach podobnych do autofagosomu. Przedstawicielem tej grupy jest *Burkholderia pseudomallei*, określana również jako *Pseudomonas pseudomallei* – bakteria wywołująca melioidozę.

W procesie ksenofagii dochodzi do wyodrębnienia patogenów z cytozolu i dostarczenia ich do autofagosomu w celu późniejszej degradacji poprzez szlak autofagolizosomalny. Podobnie jak w mitofagii również w ksenofagii ubikwityna pośredniczy

w szlaku, w którym wewnątrzkomórkowe patogeny są celem receptorów ładunku (cargo). Ubikwitinacja może dotyczyć samego patogenu lub pękniętej wakuoli zawierającej patogen. W tym procesie pośredniczy rodzina trzech enzymów ubikwytynujących, w której skład wchodzi enzym aktywujący ubikwitynę (E1), enzym koniugujący ubikwitynę (E2) oraz ligazy ubikwitynowe (E3); proces enzymatyczny nie jest zależny od patogenu. Po ubikwitinacji substrat patogenu jest zdolny do łączenia się z błonami autofagosomalnymi zawierającymi LC3. Łańcuchy ubikwityny związane są na bakteriach wewnątrzkomórkowych, które następnie – pokryte ubikwityną – są kierowane do autofagosomów. W tym mechanizmie – podobnie jak w agrafragii oraz mitofagii – wykorzystywane są receptory autofagii, takie jak receptor autofagii CALCOCO2/NDP52 (domena wiązania wapnia i domena typu *coiled-coil 2*), adaptor p62/SQSTM1/Sequestosome-1, receptor ładunku autofagii NBR1 oraz białko opineuryna (OPTN). Receptory zawierają zarówno domenę wiążącą ubikwitynę, jak i region oddziałujący z LC3 (LIR), co pozwala na łączenie ubikwitynowanego substratu z mechanizmami autofagii.

Molekularną podstawę selektywnej autofagii stanowią interakcje pomiędzy receptorami autofagii i białkami podobnymi do ubikwityny. Selektyność substratu w kaskadzie ubikwitinacji kontrolują ligazy ubikwitynowe (E3). Kluczowym genem oddziałującym z siecią autofagii i kontrolującym rekrutację ubikwityny, a także adaptorów/receptorów autofagii p62 oraz NDP52 do bakterii jest gen *RNF166*. Kodowane białko RNF166, zlokalizowane na powierzchni

bakterii, określa rekrutację białek adaptowanych podczas autofagii antybakteryjnej, w tym katalizuje poliubikwinyzację p62. Kolejnymi ligazami ubikwitynowymi (E3) oddziałującymi z siecią autofagii są należące do domen LRR i RING białko LRSAM1, pełniące kluczową rolę dla zależnej od ubikwityny autofagii wewnątrzkomórkowych *Salmonella typhimurium*, a także ligaza ubikwitynowa Smurf1, działająca w selektywnej autofagii *Mycobacterium tuberculosis* i przeciwgruźliczej obronie gospodarza.

Piśmiennictwo

Autofagia nieselektywna

1. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Cleaning house: selective autophagy of organelles*, Dev. Cell 2017, 41(1), 10–22, doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
2. Kuma A., Mizushima N., *Physiological role of autophagy as an intracellular recycling system: with an emphasis on nutrient metabolism*, Semin. Cell Dev. Biol. 2010, 21(7), 683–690, doi: 10.1016/j.semcdb.2010.03.002.
3. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
4. Sica V., Galluzzi L., Bravo-San Pedro J.M., Izzo V., Maiuri M.C., Kroemer G., *Organelle-specific initiation of autophagy*, Mol. Cell. 2015, 59(4), 522–539, doi: 10.1016/j.molcel.2015.07.021.
5. Sil P., Mouse G., Martinez J., *A ravenous defense: canonical and non-canonical autophagy in immunity*, Curr. Opin. Immunol. 2018, 50, 21–31, doi: 10.1016/j.coi.2017.10.004.
6. Smith M.D., Harley M.E., Kemp A.J., Wills J., Lee M., Arends M. i wsp., *CCPG1 is a non-canonical autophagy cargo receptor essential for ER-phagy and pancreatic ER proteostasis*, Dev. Cell. 2018, 44(2), 217–232, doi: 10.1016/j.devcel.2017.11.024.
7. Vainshtein A., Grumati P., *Selective autophagy by close encounters of the ubiquitin kind*, Cells 2020, 9(11), 2349, doi: 10.3390/cells9112349.
8. Vargas J.N.S., Hamasaki M., Kawabata T., Youle R.J., Yoshimori T., *The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2023, 24(3), 167–185, doi: 10.1038/s41580-022-00542-2.

Autofagia selektywna

1. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Cleaning house: selective autophagy of organelles*, Dev. Cell 2017, 41(1), 10–22, doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
2. Bjørkøy G., Lamark T., Pankiv S., Øvervatn A., Brech A., Johansen T., *Monitoring autophagic degradation of p62/SQSTM1*, Methods Enzymol. 2009, 452, 181–197, doi: 10.1016/S0076-6879(08)03612-4.
3. Borek S., Ruta-Piosik M., Paluch E., Pietrowska-Borek M., *Selektywne rodzaje autofagii*, Post. Biol. Komórki 2015, 42(3), 505–538.
4. Cianfanelli V., *Ambra1 at a glance*, J. Cell. Sci. 2015, 128(11), 2003–2008, doi: 10.1242/jcs.168153.

5. Deosaran E., Larsen K.B., Hua R., Sargent G., Wang Y., Kim S. i wsp., *NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes*, J. Cell. Sci. 2013, 126(4), 939–952, doi: 10.1242/jcs.114819.
6. Fan S., Wu K., Zhao M., Zhu E., Ma S., Chen Y. i wsp., *The role of autophagy and autophagy receptor NDP52 in microbial infections*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(6), 2008, doi: 10.3390/ijms21062008.
7. Fracchiolla D., Sawa-Makarska J., Martens S., *Beyond Atg8 binding: the role of AIM/LIR motifs autophagy*, Autophagy 2017, 13(5), 978–979, doi: 10.1080/15548627.2016.1277311.
8. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
9. Germain K., Kim P.K., *Pexophagy: a model for selective autophagy*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(2), 578, doi: 10.3390/ijms21020578.
10. Gomes L.C., Di Benedetto G., Scorrano L., *During autophagy mitochondria elongate, are spared from degradation and sustain cell viability*, Nat. Cell. Biol. 2011, 13(5), 589–598, doi: 10.1038/ncb2220.
11. He L., Qian X., Cui Y., *Advances in ER-phagy and its diseases relevance*, Cells 2021, 10(9), 2328, doi: 10.3390/cells10092328.
12. Jetto C.T., Nambiar A., Manjithaya R., *Mitophagy and neurodegeneration: between the knowns and the unknowns*, Front. Cell Dev. Biol. 2022, 10, doi: 10.3389/fcell.2022.837337.
13. Johansen T., Lamark T., *Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins*, Autophagy 2011, 7(3), 279–296, doi: 10.4161/auto.7.3.14487.
14. Kirkin V., McEwan D.G., Novak I., Dikic I., *A role for ubiquitin in selective autophagy*, Mol. Cell 2009, 34(3), 259–269, doi: 10.1016/j.molcel.2009.04.026.
15. Klionsky D.J., Abdel-Aziz A.K., Abdelfatah S., Abdellatif M., Abdoli A., Abel S. i wsp., *Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)*¹, Autophagy 2021, 17(1), 1–382, doi: 10.1080/15548627.2020.1797280.
16. Lamark T., Johansen T., *Mechanisms of selective autophagy*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2021, 37, 143–169, doi: 10.1146/annurev-cellbio-120219-035530.
17. Lazarou M., Sliter D.A., Kane L.A., Sarraf S.A., Wang C., Burman J.L. i wsp., *The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy*, Nature 2015, 524(7565), 309–314, doi: 10.1038/nature14893.
18. Levine B., Kroemer G., *Biological functions of autophagy genes: a disease perspective*, Cell 2019, 176(1), 11–42, doi: 10.1016/j.cell.2018.09.048.
19. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
20. Li G., Li J., Shao R., Zhao J., Chen M., *FUNDC1: a promising mitophagy regulator at the mitochondria-associated membrane for cardiovascular diseases*,

- Front. Cell Dev. Biol. 2021, 9, doi: 10.3389/fcell.2021.788634.
21. Maejima I., Takahashi A., Omori H., Kimura T., Takabatake Y., Saitoh T. i wsp., *Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal biogenesis and kidney injury*, EMBO J. 2013, 31(17), 2336–2347, doi: 10.1038/emboj.2013.171.
 22. Noda N.N., Kumeta H., Nakatogawa H., Satoo K., Adachi W., Ishii J. i wsp., *Structural basis of target recognition by Atg8/LC3 during selective autophagy*, Genes to Cells 2008, 13(12), 1211–1218, doi: 10.1111/j.1365-2443.2008.01238.x.
 23. Pankiv S., Clausen T.H., Lamark T., Brech A., Bruun J.A., Outzen H. i wsp., *p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy*, J. Biol. Chem. 2007, 282(33), 24131–24145, doi: 10.1074/jbc.M702824200.
 24. Rambold A.S., Kostecky B., Elia N., Lippincott-Schwartz J., *Tubular network formation protects mitochondria from autophagosomal degradation during nutrient starvation*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011, 108(25), 10190–10195, doi: 10.1073/pnas.1107402108.
 25. Ravenhill B.J., Boyle K.B., von Muhlinen N., Ellison C.J., Masson G.R., Otten E.G. i wsp., *The cargo receptor NDP52 initiates selective autophagy by recruiting the ULK complex to cytosol-invading bacteria*, Mol. Cell. 2019, 74(2), 320–329, doi: 10.1016/j.molcel.2019.01.041.
 26. Rogov V., Dötsch V., Johansen T., Kirkin V., *Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins from the molecular basis for selective autophagy*, Mol. Cell. 2014, 53(2), 167–178, doi: 10.1016/j.molcel.2013.12.014.
 27. Rogov V.V., Stolz A., Ravichandran A.C., Rios-Szwed D., Suzuki H., Kniss A. i wsp., *Structural and functional analysis of the GABARAP interaction motif (GIM)*, EMBO Rep. 2017, 18(8), 1382–1396, doi: 10.15252/embr.201643587.
 28. Sayyad Z., Kaveti S., Bhattacharjee D., Vedagiri D., Jain N., Swarup G., *A glaucoma – associated OPTN polymorphism, M98K sensitizes retinal cells to endoplasmic reticulum stress and tumour necrosis factor α* , FEBS J. 2023, 290(12), 3110–3127, doi: 10.1111/febs.16739.
 29. Sica V., Galluzzi L., Bravo-San Pedro J.M., Izzo V., Maiuri M.C., Kroemer G., *Organelle-specific initiation of autophagy*, Mol. Cell. 2015, 59(4), 522–539, doi: 10.1016/j.molcel.2015.07.021.
 30. Vargas J.N.S., Hamasaki M., Kawabata T., Youle R.J., Yoshimori T., *The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2023, 24(3), 167–185, doi: 10.1038/s41580-022-00542-2.
 31. Vargas J.N.S., Wang C., Bunker E., Hao L., Maric D., Schiavo G. i wsp., *Spatio-temporal control of ULK1 activation by NDP52 and TBK1 during selective autophagy*, Mol. Cell. 2019, 74(2), 347–362, doi: 10.1016/j.molcel.2019.02.010.

32. von Muhlinen N., Thurston T., Ryzhakov G., Bloor S., Randow F., *NDP52, a novel autophagy receptor for ubiquitin-decorated cytosolic bacteria*, *Autophagy* 2010, 6(2), 288–289, doi: 10.4161/auto.6.2.11118.
33. Wild P., Farhan H., McEwan D.G., Wagner S., Rogov V.V., Brady N.R. i wsp., *Phosphorylation the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth*, *Science* 2011, 333(6039), 228–233, doi: 10.1126/science.1205405.
34. Zaffagnini G., Martens S., *Mechanisms of selective autophagy*, *J. Mol. Biol.* 2016, 428(9 part A), 1714–1724, doi: 10.1016/j.jmb.2016.02.004.
5. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Cleaning house: selective autophagy of organelles*, *Dev. Cell* 2017, 41(1), 10–22, doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
6. Atkins K., Dasgupta A., Chen K.H., Mewburn J., Archer S.L., *The role of Drp1 adaptor proteins MiD49 and MiD51 in mitochondrial fission: implications for human disease*, *Clin. Sci. (Lond.)* 2016, 130(21), 1861–1874, doi: 10.1042/CS20160030.
7. Baker M.J., Lampe P.A., Stojanovski D., Korwitz A., Anand R., Tatsuta T. i wsp., *Stress-induced OMA1 activation and autocatalytic turnover regulate OPA1-dependent mitochondrial dynamics*, *EMBO J.* 2014, 33(6), 578–593.

Mitofagia

1. Aerts L., Craessaerts K., De Strooper B., Morais V.A., *PINK1 kinase catalytic activity is regulated by phosphorylation on serines 228 and 402*, *J. Biol. Chem.* 2015, 290(5), 2798–2811, doi: 10.1074/jbc.M114.620906.
2. Anand P., Stamler J.S., *Enzymatic mechanisms regulating protein S-nitrosylation: implications in health and disease*, *J. Mol. Med. (Berl.)* 2012, 90(3), 233–244, doi: 10.1007/s00109-012-0878-z.
3. Anand R., Wai T., Baker M.J., Kladt N., Schauss A.C., Rugarli E. i wsp., *The i-AA protease YME1L and OMA1 cleave OPA1 to balance mitochondrial fusion and fission*, *J. Cell Biol.* 2014, 204(6), 919–929, doi: 10.1083/jcb.201308006.
4. Anderson C.A., Blackstone C., *SUMO wrestling with Drp1 at mitochondria*, *EMBO J.* 2013, 32(11), 1496–1498, doi: 10.1038/emboj.2013.103.
8. Bhujabal Z., Birgisdottir A.B., Sjøttem E., Brenne H.B., Øvervatn A., Habisov S. i wsp., *FKBP8 recruits LC3A to mediate Parkin-independent mitophagy*, *EMBO Rep.* 2017, 18(6), 947–961, doi: 10.15252/embr.201643147.
9. Bialik P., Woźniak K., *SUMO-swoiste proteazy SENP jako potencjalne cele w terapii nowotworów*, *Postepy Hig. Med. Dosw. (online)* 2017, 71, 997–1004.
10. Bjørkøy G., Lamark T., Pankiv S., Øvervatn A., Brech A., Johansen T., *Monitoring autophagic degradation of p62/SQSTM1*, *Methods Enzymol.* 2009, 452, 181–197, doi: 10.1016/S0076-6879(08)03612-4.
11. Bonner J.M., Boulianne G.L., *Diverse structures, functions and uses of FK506 binding proteins*, *Cell Signal.* 2017, 38, 97–105, doi: 10.1016/j.cell-sig.2017.06.013.

12. Boyd R.A., Majumder S., Stiban J., Mavodza G., Straus A.J., Kempelingham S.K. i wsp., *The heat shock protein Hsp27 controls mitochondrial function by modulating ceramide generation*, Cell Rep. 2023, 42(9), 113081, doi: 10.1016/j.celrep.2023.113081.
13. Boyle K.B., Ravenhilla B.J., Randow F., *CALCOCO2/NDP52 initiates selective autophagy through recruitment of ULK and TBK1 kinase complexes*, Autophagy 2019, 15(9), 1655–1656, doi: 10.1080/15548627.2019.1628548.
14. Braschi E., Zunino R., McBride H.M., *MAPL is a new mitochondrial SUMO E3 ligase that regulates mitochondrial fission*, EMBO Rep. 2009, 10(7), 748–754, doi: 10.1038/embor.2009.86.
15. Bucci C., Thomsen P., Nicoziani P., McCarthy J., *Rab7: a key lysosome biogenesis*, Mol. Biol. Cell. 2000, 11(2), 467–480, doi: 10.1091/mbc.11.2.467.
16. Chan D.C., *Fusion and fission: interlinked processes critical for mitochondrial health*, Annu. Rev. Genet. 2012, 46, 265–287, doi: 10.1146/annurev-genet-110410-132529.
17. Chen M., Chen Z., Wang Y., Tan Z., Zhu C., Li Y. i wsp., *Mitophagy receptor FUNDC1 regulates mitochondrial dynamics and mitophagy*, Autophagy 2016, 12(4), 689–702, doi: 10.1080/15548627.2016.1151580.
18. Chen G., Han Z., Feng D., Chen Y., Chen L., Wu H. i wsp., *A regulatory signaling loop comprising the PGAM5 phosphatase and CK2 controls receptor-mediated mitophagy*, Mol. Cell. 2014, 54(3), 362–377, doi: 10.1016/j.molcel.2014.02.034.
19. Chen W., Ouyang X., Chen L., Li L., *Multiple functions of CALCOCO family proteins in selective autophagy*, J. Cell Physiol. 2022, 237(9), 3505–3516, doi: 10.1002/jcp.30836.
20. Cheung P.C., Trinkle-Mulcahy L., Cohen P., Lucocq J.M., *Characterization of a novel phosphatidylinositol 3-phosphate-binding protein containing two FYVE fingers in tandem that is targeted to the Golgi*, Biochem. J. 2001, 355(1), 113–121, doi: 10.1042/0264-6021:3550113.
21. Chu C.T., Ji J., Dagda R.K., Jiang J.F., Tyurina Y.Y., Kapralov A.A. i wsp., *Cardiolipin externalization to the outer mitochondrial membrane acts as an elimination signal for mitophagy in neuronal cells*, Nat. Cell Biol. 2013, 15(10), 1197–1205, doi: 10.1038/ncb2837.
22. Dany M., Ogretmen B., *Ceramide induced mitophagy and tumor suppression*, Biochim. Biophys. Acta 2015, 1853 (10, part B), 2834–2845, doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.12.039.
23. de Jonge J.J., Batters C., O’Loughlin T., Arden S.D., Buss F., *The MYO6 interactome: selective motor-cargo complexes for diverse cellular processes*, FEBS Lett. 2019, 593(13), 1494–1507, doi: 10.1002/1873-3468.13486.
24. Di Bartolomeo S.D., Corazzari M., Nazio F., Oliverio S., Lisi G., Antonioli M. i wsp., *The dynamic interaction of AMBRA1 with the dynein motor complex regulates mammalian autophagy*,

- J. Cell. Biol. 2010, 191(1), 155–168, doi: 10.1083/jcb.201002100.
25. Ding X., Jiang X., Tian R., Zhao P., Li L., Wang X. i wsp., *RAB2 regulates the formation of autophagosome and autolysosome in mammalian cells*, Autophagy 2019, 15(10), 1774–1786, doi: 10.1080/15548627.2019.1596478.
 26. dos Santos A., Rollins D.F., Har-Gupta Y., McArthur H., Du M., Ru S.Y.Z. i wsp., *Autophagy receptor NDP52 alters DNA conformation to modulate RNA polymerase II transcription*, Nat. Commun. 2023, 14(1), 2855, doi: 10.1038/s41467-023-38572-9.
 27. Durcan T.M., Fon E. A., *The three „P”s of mitophagy: Parkin, PINK1, and post-translational modifications*, Genes Dev. 2015, 29(10), 989–999, doi: 10.1101/gad.262758.115.
 28. Ehses S., Raschke I., Mancuso G., Bernacchia A., Geimer S., Tondera D. i wsp., *Regulation of OPA1 processing and mitochondrial fusion by m-AAA protease isoenzymes and OMA1*, J. Cell Biol. 2009, 187(7), 1023–1036, doi: 10.1083/jcb.200906084.
 29. Eisner V., Picard M., Hajnóczky G., *Mitochondrial dynamics in adaptive and maladaptive cellular stress responses*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(7), 755–765, doi: 10.1038/s41556-018-0133-0.
 30. Escobar-Henriques M., Joaquim M., *Mitofusins: disease gatekeepers and hubs in mitochondrial quality control by E3 ligases*, Front. Physiol. 2019, 10(517), doi: 10.3389/fphys.2019.00517.
 31. Evans C.S., Holzbaur E.L., *Degradation of engulfed mitochondria is rate-limiting in optineurin-mediated mitophagy in neurons*, Elif 2020, 9, doi: 10.7554/eLife.50260.
 32. Fan S., Wu K., Zhao M., Zhu E., Ma S., Chen Y. i wsp., *The role of autophagy and autophagy receptor NDP52 in microbial infections*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(6), 2008, doi: 10.3390/ijms21062008.
 33. Ferguson S.M., De Camilli P., *Dynamin, a membrane-remodelling GTPase*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2012, 13(2), 75–88, doi: 10.1038/nrm3266.
 34. Fimia G.M., Di Bartolomeo S., Piacentini M., Cecconi F., *Unleashing the Ambra1-Becn 1 complex from dynein chains: Ulk1 sets Ambra1 free to induce autophagy*, Autophagy 2011, 7(1), 115–117, doi: 10.4161/auto.7.1.14071.
 35. Francy C.A., Alvarez F.J.D., Zhou L., Ramachandran R., Mears J.A., *The mechanoenzymatic core of dynamin-related protein 1 comprises the minimal machinery required for membrane constriction*, J. Biol. Chem. 2015, 290(18), 1169–11703, doi: 10.1074/jbc.M114.610881.
 36. Fröhlich C., Grabiger S., Schwefel D., Faelber K., Rosenbaum E., Mears J. i wsp., *Structural insights into oligomerization and mitochondrial remodeling of dynamin 1-like protein*, EMBO J. 2013, 32(9), 1280–1292, doi: 10.1038/emboj.2013.74.
 37. Fu H., Zhou H., Yu X., Xu J., Zhou J., Meng X. i wsp., *Wounding triggers MIRO-1 dependent mitochondrial*

- fragmentation that accelerates epidermal wound closure through oxidative signaling*, Nat. Commun. 2020, 11(1), 1050, doi: 10.1038/s41467-020-14885-x.
38. Fuentes J.M., Morcillo P., *The role of cardiolipin in mitochondrial function and neurodegenerative diseases*, Cells 2024, 13(7), 609, doi: 10.3390/cells13070609.
 39. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
 40. Gegg M.E., Cooper J.M., Chau K.Y., Rojo M., Schapira A.H.V., Taanman J.W., *Mitofusin 1 and mitofusin 2 are ubiquitinated in a PINK1/parkin-dependent manner upon induction of mitophagy*, Hum. Mol. Genet. 2010, 19(24), 4861–4870, doi: 10.1093/hmg/ddq419.
 41. Geisler S., Holmström K.M., Skujat D., Fiesel F.C., Rothfuss O.C., Kahle P.J. i wsp., *PINK1/Parkin-mediated mitophagy is dependent on VDAC1 and p62/SQSTM1*, Nat. Cell. Biol. 2010, 12(2), 119–131, doi: 10.1038/ncb2012.
 42. Georgakopoulos N.D., Wells G., Campanella M., *The pharmacological regulation of cellular mitophagy*, Nat. Chem. Biol. 2017, 13(2), 136–146, doi: 10.1038/nchembio.2287.
 43. Germain M., Nguyen A.P., Le Grand J.N., Arbour N., Vanderluit J.L., Park D.S. i wsp., *MCL-1 is a stress sensor that regulates autophagy in a developmentally regulated manner*, EMBO J. 2011, 30(2), 395–407, doi: 10.1038/emboj.2010.327.
 44. Greene A.W., Grenier K., Aguilera M.A., Muise S., Farazifard R., Haque M.E. i wsp., *Mitochondrial processing peptidase regulates PINK1 processing, import and Parkin recruitment*, EMBO Rep. 2012, 13(4), 378–385, doi: 10.1038/embor.2012.14.
 45. Gutierrez M.G., Munafó D.B., Berón W., Colombo M., *Rab7 is required for the normal progression of the autophagic pathway in mammalian cells*, J. Cell. Sci. 2004, 117(13), 2687–2697, doi: 10.1242/jcs.01114.
 46. Ham S.J., Lee D., Yoo H., Jun K., Shin H., Chung J., *Decision between mitophagy and apoptosis by Parkin via VDAC1 ubiquitination*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020, 117(8), 4281–4291, doi: 10.1073/pnas.1909814117.
 47. Hamasaki M., Furuta N., Matsuda A., Nezu A., Yamamoto A., Fujita N. i wsp., *Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites*, Nature 2013, 495(7441), 389–393, doi: 10.1038/nature11910.
 48. Hanna R.A., Quinsay M.N., Orogo A.M., Giang K., Rikka S., Gustafsson A.B., *Microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) interacts with Bnip3 protein to selectively remove endoplasmic reticulum and mitochondria via autophagy*, J. Biol. Chem. 2012, 287(23), 19094–19104, doi: 10.1074/jbc.M111.322933.
 49. Hatch A.L., Ji W.-K., Merrill R.A., Strack S., Higgs H.N., *Actin filaments as dynamic reservoirs for Drp1 recruitment*, Mol. Biol. Cell 2016, 27(20), 3109–3121, doi: 10.1091/mbc.E16-03-0193.

50. Hoffman H.K., Prekeris R., *HOPS-dependent lysosomal fusion controls Rab19 availability for ciliogenesis in polarized epithelial cells*, bioRxiv 2023, doi: 10.1101/2023.02.07.527563.
51. Homma Y., Hiragi S., Fukuda M., *Rab family of small GTPases: an updated view on their regulation and functions*, FEBS J. 2021, 288(1), 36–55, doi: 10.1111/febs.15453.
52. Hu S., Guo Y., Wang Y., Li Y., Fu T., Zhou Z. i wsp., *Structure of myosin VI/Tom1 complex reveals a cargo recognition mode of myosin VI for tethering*, Nat. Commun. 2019, 10(1), 3459, doi: 10.1038/s41467-019-11481-6.
53. Imai Y., *PINK1-Parkin signaling in Parkinson's disease: lessons from Drosophila*, Neurosci. Res. 2020, 159, 40–46, doi: 10.1016/j.neures.2020.01.016.
54. Inuzuka H., Shaik S., Onoyama I., Gao D., Tseng A., Maser R.S. i wsp., *SCF (FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction*, Nature 2011, 471(7336), 104–109, doi: 10.1038/nature09732.
55. Ishida Y., Nayak S., Mindell J.A., Grabe M., *A model of lysosomal pH regulation*, J. Gen. Physiol. 2013, 141(6), 705–720, doi: 10.1085/jgp.201210930.
56. Jamroz-Wisniewska A., Bełtowski J., *Izoprenylacja białek*, Post. Bioch. 2004, 50(4), 316–329.
57. Jetto C.T., Nambiar A., Manjithaya R., *Mitophagy and neurodegeneration: between the knowns and the unknowns*, Front. Cell Dev. Biol. 2022, 10, doi: 10.3389/fcell.2022.837337.
58. Johansen T., Lamark T., *Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins*, Autophagy 2011, 7(3), 279–296, doi: 10.4161/auto.7.3.14487.
59. Johnson J., Mercado-Ayon E., Mercado-Ayon Y., Dong Y.N., Halawani S., Nagaba L. i wsp., *Mitochondrial dysfunction in the development and progression of neurodegenerative diseases*, Arch. Biochem. Biophys. 2021, 702, doi: 10.1016/j.abb.2020.108698.
60. Kageyama Y., Hoshijima M., Seo K., Bedja D., Sysa-Shah P., Andrabi S.A. i wsp., *Parkin-independent mitophagy requires Drp1 and maintains the integrity of mammalian heart and brain*, EMBO J. 2014, 33(23), 2798–2813, doi: 10.15252/embj.201488658.
61. Kalkavan H., Green D.R., *MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business*, Cell Death. Differ. 2018, 25(1), 46–55, doi: 10.1038/cdd.2017.179.
62. Kane L.A., Lazarou M., Fogel A.I., Li Y., Yamano K., Sarraf S.A., Banerjee S. i wsp., *PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity*, J. Cell Biol. 2014, 205(2), 143–153, doi: 10.1083/jcb.201402104.
63. Kawalec M., Beręsewicz M., Zabłocki K., Zabłocka B., *Mitofuzyna 2 i dynamika mitochondriów w normie i patologii*, Post. Bioch. 2016, 62(2), 149–157.
64. Ke P.-Y., *Molecular mechanism of autophagosome-lysosome Fusion in mammalian cell*, Cells 2024, 13(6), 500, doi: 10.3390/cells13060500.
65. Kim I., Rodriguez-Enriquez S., Lemasters J.J., *Selective degradation of*

- mitochondria by mitophagy*, Arch. Biochem. Biophys. 2007, 462(2), 245–253, doi: 10.1016/j.abb.2007.03.034.
66. Kirkin V., Lamark T., Sou Y.S., Bjørkøy G., Nunn J.L., Bruun J.A. i wsp., *A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates*, Mol. Cell. 2009, 33(4), 505–516, doi: 10.1016/j.molcel.2009.01.020.
 67. Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A., Abedin J., Abeliovich H., Acevedo Arozena A. i wsp., *Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)*, Autophagy 2016, 12(1), 1–222, doi: 10.1080/15548627.2015.1100356.
 68. Kondapalli Ch., Kazlauskaitė A., Zhang N., Woodroof H.I., Campbell D.G., Gourlay R. i wsp., *PINK1 is activated by mitochondrial membrane potential depolarization and stimulates Parkin E2 ligase activity by phosphorylating serine 65*, Open. Biol. 2012, 2(5), doi: 10.1098/rsob.120080.
 69. Koralewska N., Ciechanowska K., Pokornowska M., Figlerowicz A., Kurzyńska-Koloniak A., *Ludzka rybonukleaza Dicer a struktura i funkcje biologiczne*, Post. Bioch. 2019, 65(3), 173–182, doi: 10.18388/pb.2019_267.
 70. Korobova F., Ramabhadran V., Higgs H.N., *An actin-dependent step in mitochondrial fission mediated by the ER-associated formin INF2*, Science 2013, 339(6118), 464–467, doi: 10.1126/science.1228360.
 71. Kovalevich J., Santerre M., Langford D., *Considerations for the use of SH-SY5Y neuroblastoma cells in neurobiology*, Methods Mol. Biol. 2013, 1078, 9–21, doi: 10.1007/978-1-62703-640-5_2.
 72. Koyano F., Okatsu K., Kosako H., Tamura Y., Go E., Kimura M. i wsp., *Ubiquitin is phosphorylated by PINK1 to activate parkin*, Nature 2014, 510(7503), 162–166, doi: 10.1038/nature13392.
 73. Kruppa A.J., Buss F., *Actin cages isolate damaged mitochondria during mitophagy*, Autophagy 2018, 14(9), 1644–1645, doi: 10.1080/15548627.2018.1486152.
 74. Kuang Y., Ma K., Zhou C., Ding P., Zhu Y., Chen Q. i wsp., *Structural basis for the phosphorylation of FUNDC1 LIR as a molecular switch of mitophagy*, Autophagy 2016, 12(12), 2363–2373, doi: 10.1080/15548627.2016.1238552.
 75. Kurihara Y., Kanki T., Aoki Y., Hirota Y., Saigusa T., Uchiumi T. i wsp., *Mitophagy plays an essential role in reducing mitochondrial production of reactive oxygen species and mutation of mitochondrial DNA by maintaining mitochondrial quantity and quality in yeast*, J. Biol. Chem. 2012, 287(5), 3265–3272, doi: 10.1074/jbc.M111.280156.
 76. Kühlbrandt W., *Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes*, BMC Biol. 2015, 13(89), doi: 10.1186/s12915-015-0201-x.
 77. Lamark T., Svenning S., Johansen T., *Regulation of selective autophagy: the p62/SQSTM1 paradigm*, Essays Biochem. 2017, 61(6), 609–624, doi: 10.1042/EBC20170035.
 78. Lamb C.A., Longatti A., Tooze S.A., *Rabs and GTPases in starvation-induced autophagy*, Small GTPases 2016, 7(4), 265–269, doi: 10.1080/21541248.2016.1220779.

79. Larsen K.B., Lamark T., Øvervatn A., Harneshaug I., Johansen T., Bjørkøy G., *A reporter cell system to monitor autophagy based on p62/SQSTM1*, Autophagy 2010, 6(6), 784–793, doi: 10.4161/auto.6.6.12510.
80. Lazarou M., *Keeping the immune system in check: a role for mitophagy*, Immunol. Cell Biol. 2015, 93(1), 3–10, doi: 10.1038/icb.2014.75.
81. Lazarou M., Narendra D.P., Jin S.M., Tekle E., Banerjee S., Youle R.J., *PINK1 drives Parkin self-association and HECT-like E3 activity upstream of mitochondrial binding*, J. Cell Biol. 2013, 200(2), 163–172, doi: 10.1083/jcb.201210111.
82. Lazarou M., Sliter D.A., Kane L.A., Sarraf S.A., Wang C., Burman J.L. i wsp., *The ubiquitin kinase PINK1 recruits autophagy receptors to induce mitophagy*, Nature 2015, 524(7565), 309–314, doi: 10.1038/nature14893.
83. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
84. Li G., Li J., Shao R., Zhao J., Chen M., *FUNDC1: a promising mitophagy regulator at the mitochondria-associated membrane for cardiovascular diseases*, Front. Cell Dev. Biol. 2021, 9, doi: 10.3389/fcell.2021.788634.
85. Li L., Tong M., Fu Y., Chen F., Zhang S., Chen H. i wsp., *Lipids and membrane-associated proteins in autophagy*, Protein Cell 2021, 12(7), 520–544, doi: 10.1007/s13238-020-00793-9.
86. Liang J.-R., Martinez A., Lane J.D., Mayor U., Clague M.J., Urbé S., *USP30 deubiquitylates mitochondrial Parkin substrates and restricts apoptosis cell death*, EMBO Rep. 2015, 16(5), 618–627, doi: 10.15252/embr.201439820.
87. Lim G.G., Lim K.-L., *Parkin-independent mitophagy-FKBP8 takes the stage*, EMBO Rep. 2017, 18(6), 864–865, doi: 10.15252/embr.201744313.
88. Lin X., Li S., Zhao Y., Ma X., Zhang K., He X. i wsp., *Interaction domain of p62: a bridge between p62 and selective autophagy*, DNA Cell Biol. 2013, 32(5), 220–227, doi: 10.1089/dna.2012.1915.
89. Lisowski P., Kannan P., Mlody B., Prigione A., *Mitochondria and the dynamic control of stem cell homeostasis*, EMBO Rep. 2018, 19(5), doi: 10.15252/embr.201745432.
90. Liu L., Feng D., Chen G., Chen M., Zheng Q., Song P. i wsp., *Mitochondrial outer-membrane protein FUNDC1 mediates hypoxia-induced mitophagy in mammalian cells*, Nat. Cell Biol. 2012, 14(2), 177–185, doi: 10.1038/ncb2422.
91. Liu K.E., Frazier W.A., *Phosphorylation of the BNIP3 C terminus inhibits mitochondrial damage and cell death without blocking autophagy*, PLOS One 2015, 10(6), doi: 10.1371/journal.pone.0129667.
92. Liu L., Sakakibara K., Chen Q., Okamoto K., *Receptor-mediated mitophagy in yeast and mammalian systems*, Cell Res. 2014, 24(7), 787–795, doi: 10.1038/cr.2014.75.
93. Losón O.C., Song Z., Chen H., Chan D.C., *Fis1, Mff, Mid49, and*

- MiD51 mediate Drp1 recruitment in mitochondrial fission*, Mol. Biol. Cell 2013, 24(5), 659–667, doi: 10.1091/mbc.E12-10-0721.
94. Lőrincz P., Juhász G., *Autophagosome-lysosome fusion*, J. Mol. Biol. 2020, 432(8), 2462–2482, doi: 10.1016/j.jmb.2019.10.028.
 95. Lőrincz P., Tóth S., Benkó P., Lakatos Z., Boda A., Glatz G. i wsp., *Rab2 promotes autophagic and endocytic lysosomal degradation*, J. Cell Biol. 2017, 216(7), 1937–1947, doi: 10.1083/jcb.201611027.
 96. Marinković M., Šprung M., Novak I., *Dimerization of mitophagy receptor BNIP3L/NIX is essential for recruitment of autophagic machinery*, Autophagy 2021, 17(5), 1232–1243, doi: 10.1080/15548627.2020.1755120.
 97. McEwan D.G., Popovic D., Gubas A., Terawaki S., Suzuki H., Stadel D. i wsp., *PLEKHM1 regulates autophagosome-lysosome fusion through HOPS complex and LC3/GABARAP proteins*, Mol. Cell 2015, 57(1), 39–54, doi: 10.1016/j.molcel.2014.11.006.
 98. McQuibban G.A., Saurya S., Freeman M., *Mitochondrial membrane remodeling regulated by a conserved rhomboid protease*, Nature 2003, 423(6939), 537–541, doi: 10.1038/nature01633.
 99. Mears J.A., Lackner L.L., Fang S., Ingberman E., Nunnari J., Hinshaw J.E., *Conformational changes in Dnm1 support a contractile mechanism for mitochondrial fission*, Nat. Struct. Mol. Biol. 2011, 18(1), 20–26, doi: 10.1038/nsmb.1949.
 100. Mehta M.M., Weinberg S.E., Chandel N.S., *Mitochondrial control of immunity: beyond ATP*, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(10), 608–620, doi: 10.1038/nri.2017.66.
 101. Melser S., Chatelain E.H., Lavie J., Mahfouf W., Jose C., Obre E. i wsp., *Rheb regulates mitophagy induced by mitochondrial energetic status*, Cell Metab. 2013, 17(5), 719–730, doi: 10.1016/j.cmet.2013.03.014.
 102. Michalska B., Duszyński J., Szymański J., *Mechanizm fragmentacji mitochondriów – struktura i funkcja białka Drp1*, Post. Bioch. 2016, 62(2), 127–137.
 103. Mishra P., Chan D.C., *Mitochondrial dynamics and inheritance during cell division, development and disease*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014, 15(10), 634–646, doi: 10.1038/nrm3877.
 104. Murakawa T., Yamaguchi O., Hashimoto A., Hikoso S., Takeda T., Oka T. i wsp., *Bcl-2-like protein 13 is a mammalian Atg13 homologue that mediates mitophagy and mitochondrial fragmentation*, Nat. Commun. 2015, 6(7527), doi: 10.1038/ncomms8527.
 105. Murphy E., Ardehali H., Balaban R.S., DiLisa F., Dorn G.W., Kirsis R.N. i wsp., *Mitochondrial function, biology, and role in disease: a scientific statement from the American Heart Association*, Circ. Res. 2016, 118(12), 1960–1991, doi: 10.1161/RES.0000000000000104.
 106. Nakamura N., Hirose S., *Regulation of mitochondrial morphology by USP30, a deubiquitinating enzyme present in the mitochondrial outer membrane*, Mol.

- Biol. Cell 2008, 19(5), 1903–1911, doi: 10.1091/mbc.E07-11-1103.
107. Nakamura N., Kimura Y., Tokuda M., Honda S., Hirose S, *MARCH-V is a novel mitofusin 2 – and Drp1 – binding protein able to change mitochondrial morphology*, EMBO Rep. 2006, 7(10), 1019–1022, doi: 10.1038/sj.embor.7400790.
 108. Nakamura S., Yoshimori T., *New insights into autophagosome-lysosome fusion*, J. Cell Sci. 2017, 130(7), 1209–1216, doi: 10.1242/jcs.196352.
 109. Narendra D.P., Jin S.M., Tanaka A., Suen D.F., Gautier C.A., Shen J. i wsp., *PINK1 is selectively stabilized on impaired mitochondria to activate Parkin*, PLOS Biol. 2010, 8(1), doi: 10.1371/journal.pbio.1000298.
 110. Narendra D., Tanaka A., Suen D.F., Youle R.J., *Parkin is recruited selectively to impaired mitochondria and promotes their autophagy*, J. Cell Biol. 2008, 183(5), 795–803, doi: 10.1083/jcb.200809125.
 111. Nemani N., Carvalho E., Tomar D., Dong Z., Ketschek J., Breves S.L. i wsp., *MIRO-1 determines mitochondrial shape transition upon GPCR activation and Ca²⁺ stress*. Cell Rep. 2018, 23(4), 1005–1019, doi: 10.1016/j.celrep.2018.03.098.
 112. Ney P.A., *Mitochondrial autophagy: origins, significance, and role of BNIP3 and NIX*, Biochim. Biophys. Acta. 2015, 1853(10), 2775–2783, doi: 10.1016/j.bbamcr.2015.02.022.
 113. Nolden K.A., Harwig M.C., Hill R.B., *Human Fis1 directly interacts with Drp1 in an evolutionarily conserved manner to promote mitochondrial fission*, bioRxiv 2023, doi: 10.1101/2023.05.03.539292.
 114. Nguyen T.N., Padman B.S., Usher J., Oorschot V., Ramm G., Lazarou M., *Atg8 family LC3/GABARAP proteins are crucial for autophagosome-lysosome fusion but not autophagosome formation during PINK1/Parkin mitophagy and starvation*, J. Cell Biol. 2016, 215(6), 857–874, doi: 10.1083/jcb.201607039.
 115. Novak I., Kirkin V., McEwan D.G., Zhang J., Wild P., Rozenknop A. i wsp., *Nix is a selective autophagy receptor for mitochondrial clearance*, EMBO Rep. 2010, 11(1), 45–51, doi: 10.1038/embor.2009.256.
 116. Ohnstad A.E., Delgado J.M., North B.J., Nasa I., Kettenbach A.N., Schultz S.W. i wsp., *Receptor-mediated clustering of FIP200 bypasses the role of LC3 lipidation in autophagy*, EMBO J. 2020, 39(24), doi: 10.15252/embj.2020104948.
 117. Okatsu K., Sato Y., Yamano K., Matsuda N., Negishi L., Takahashi A. i wsp., *Structural insights into ubiquitin phosphorylation by PINK1*, Sci. Rep. 2018, 8(1), doi: 10.1038/s41598-018-28656-8.
 118. Onishi M., Yamano K., Sato M., Matsuda N., Okamoto K., *Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy*, EMBO J. 2021, 40(3), doi: 10.15252/embj.2020104705.
 119. Ordureau A., Sarraf S.A., Duda D.M., Heo J.M., Jedrychowski M.P., Sviderskiy V.O. i wsp., *Quantitative proteomics reveal a feedforward mechanism for mitochondrial PARKIN translocation and ubiquitin chain synthesis*,

- Mol. Cell 2014, 56(3), 360–375, doi: 10.1016/j.molcel.2014.09.007.
120. Otera H., Mihara K., *Molecular mechanisms and physiologic functions of mitochondrial dynamics*, J. Biochem. 2011, 149(3), 241–251, doi: 10.1093/jb/mvr002.
 121. Padman B., Nguyen T.N., Uoselis L., Skulsuppaisam M., Nguyen L.K., Lazarou M., *LC3/GABARAPs drive ubiquitin-independent recruitment of optineurin and NDP52 to amplify mitophagy*, Nat. Commun. 2019, 10(1), 408, doi: 10.1038/s41467-019-08335-6.
 122. Palmer C.S., Elgass K.D., Parton R.G., Osellame L.D., Stojanovski D., Ryan M.T., *Adaptor proteins MiD49 and MiD51 can act independently of Mff and Fis1 in Dep1 recruitment and are specific for mitochondrial fission*, J. Biol. Chem. 2013, 288(38), 27584–27593, doi: 10.1074/jbc.M113.479873.
 123. Palmer C.S., Osellame L., Laine D., Koutsopoulos O.S., Frazier A.E., Ryan M.T., *MiD49 and MiD51, new components of the mitochondrial fission machinery*, EMBO Rep. 2011, 12(6), 565–573, doi: 10.1038/embor.2011.54.
 124. Panchal K., Tiwari A.K., *Miro (mitochondrial Rho GTPase), a key player of mitochondrial axonal transport and mitochondrial dynamics in neurodegenerative diseases*, EMBO Rep. 2021, 6, 118–135, doi: 10.1038/embor.2011.54.
 125. Pankiv S., Clausen T.H., Lamark T., Brech A., Bruun J.A., Outzen H. i wsp., *p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy*, J. Biol. Chem. 2007, 282(33), 24131–24145, doi: 10.1074/jbc.M702824200.
 126. Parsons S.J., Parsons J.T., *Src family kinases, key regulators of signal transduction*, Oncogene 2004, 23(48), 7906–7909, doi: 10.1038/sj.onc.1208160.
 127. Patten D.A., Wong J., Khacho M., Sobubannier V., Mailloux R.J., Pilon-Larose K. i wsp., *OPA1-dependent cristae modulation is essential for cellular adaptation to metabolic demand*, EMBO J. 2014, 33(22), 2676–2691, doi: 10.15252/embj.201488349.
 128. Pattingre S., Tassa A., Qu X., Garuti R., Liang X.H., Mizushima N. i wsp., *Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin1-dependent autophagy*, Cell 2005, 122(6), 927–939, doi: 10.1016/j.cell.2005.07.002.
 129. Pickles S., Vigié P., Youle R.J., *Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance*, Curr. Biol. 2018, 28(4), 170–185, doi: 10.1016/j.cub.2018.01.004.
 130. Proikas-Cezanne T., Takacs Z., Dönnies P., Kohlbacher O., *WIPI proteins: essential PtdIns3P effectors at the nascent autophagosome*, J. Cell. Sci. 2015, 128(2), 207–217, doi: 10.1242/jcs.146258.
 131. Prudent J., Zunino R., Sugiura A., Mattie S., Shore G.C., *MAPL SUMOylation of Drp1 stabilizes an ER/mitochondrial platform required for cell death*, Mol. Cell 2015, 59(6), 941–955, doi: 10.1016/j.molcel.2015.08.001.
 132. Qiu Y., Wang J., Li H., Yang B., Wang J., He Q. i wsp., *Emerging views of OPTN (optineurin) function in the*

- autophagic process associated with disease*, *Autophagy* 2022, 18(1), 73–85, doi: 10.1080/15548627.2021.1908722.
133. Raffaello A., Mammucari C., Gherardi G., Rizzuto R., *Calcium at the center of cell signaling interplay between endoplasmic reticulum, mitochondria, and lysosomes*, *Trends Biochem. Sci.* 2016, 41(12), 1035–1049, doi: 10.1016/j.tibs.2016.09.001.
 134. Rasmussen N.L., Koumoutis A., Larmark T., Johansen T., *NBR1: the archetypal selective autophagy receptor*, *J. Cell Biol.* 2022, 221(11), doi: 10.1083/jcb.202208092.
 135. Riley B.E., Loughheed J.C., Callaway K., Velasquez M., Brecht E., Nguyen L. i wsp., *Structure and function of Parkin E3 ubiquitin ligase reveals aspects of RING and HECT ligases*, *Nat. Commun.* 2013, 4(1982), doi: 10.1038/ncomms2982.
 136. Rogov V., Dötsch V., Johansen T., Kirkin V., *Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins from the molecular basis for selective autophagy*, *Mol. Cell.* 2014, 53(2), 167–178, doi: 10.1016/j.molcel.2013.12.014.
 137. Ryan T.A., Phillips E.O., Collier C.L., Robinson A.J., Routledge D., Wood R.E. i wsp., *Tollip coordinates Parkin-dependent trafficking of mitochondrial-derived vesicles*, *EMBO J.* 2020, 39(11), doi: 10.15252/embj.2019102539.
 138. Sarraf S.A., Raman M., Guarani-Pereira V., Sowa M.E., Huttlin E.L., Gygi S.P. i wsp., *Landscape of the PARKIN-dependent ubiquitylome in response to mitochondrial depolarization*, *Nature* 2013, 496(7445), 372–376, doi: 10.1038/nature12043.
 139. Sassone J., Colciago C., Marchi P., Ascardi C., Alberti L., Di Pardo A. i wsp., *Mutant Huntingtin induces activation of the Bcl-2/adenovirus E1B19-kDa interacting protein (BNip3)*, *Cell Death Dis.* 2010, 1(1), doi: 10.1038/cddis.2009.6.
 140. Sato K., Sato M., *Multiple ways to prevent transmission of paternal mitochondrial DNA for maternal inheritance in animals*, *J. Biochem.* 2017, 162(4), 247–253, doi: 10.1093/jb/mvx052.
 141. Scheibye-Knudsen M., Fang E.F., Croteau D.L., Wilson D.M., Bohr V.A., *Protecting the mitochondrial powerhouse*, *Trends Cell Biol.* 2015, 25(3), 158–170, doi: 10.1016/j.tcb.2014.11.002.
 142. Schweers R.L., Zhang J., Randall M.S., Loyd M.R., Li W., Dorsey F.C. i wsp., *NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104(49), 19500–19505, doi: 10.1073/pnas.0708818104.
 143. Schwickart M., Huang X., Lill J.R., Liu J., Ferrando R., French D.M. i wsp., *Deubiquitinase USP9X stabilizes MCL1 and promotes tumour cell survival*, *Nature* 2010, 463(7277), 103–107, doi: 10.1038/nature08646.
 144. Sentelle R.D., Senkal C.E., Jiang W., Ponnusamy S., Gencer S., Selvan S.P. i wsp., *Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy*, *Nat. Chem. Biol.* 2012,

- 8(10), 831–838, doi: 10.1038/nchem-bio.1059.
145. Sesaki H., Adachi Y., Kageyama Y., Itoh K., Iijima M., *In vivo functions of Drp1: lessons learned from yeast genetics and mouse knockouts*, Biochim. Biophys. Acta. 2014, 1842(8), 1179–1185, doi: 10.1016/j.bbadis.2013.11.024.
146. Shah M., Chacko L.A., Joseph J.P., Ananthanarayanan V., *Mitochondrial dynamics, positioning and function mediated by cytoskeletal interactions*, Cell. Mol. Life Sci. 2021, 78(8), 3969–3986, doi: 10.1007/s00018-021-03762-5.
147. Shi J., Fung G., Deng H., Zhang J., Fiesel F.C., Springer W. i wsp., *NBR1 is dispensable for PARK2-mediated mitophagy regardless of the presence or absence of SQSTM1*, Cell Death Dis. 2015, 6(10), doi: 10.1038/cddis.2015.278.
148. Shin W.H., Chung K.C., *Tollip negatively regulates mitophagy by promoting the mitochondrial processing and cytoplasmic release of PINK1*, BMB Rep. 2022, 55(10), 494–499, doi: 10.5483/BMBRep.2022.55.10.082.
149. Shpilka T., Haynes C.M., *The mitochondrial UPR: mechanisms, physiological functions and implications in ageing*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018, 19(2), 109–120, doi: 10.1038/nrm.2017.110.
150. Siebert V., Silber M., Heuten E., Muhle-Goll C., Lemberg M.K., *Cleavage of mitochondrial homeostasis regulator PGAM5 by the intramembrane protease PARL is governed by transmembrane helix dynamics and oligomeric state*, J. Biol. Chem. 2022, 298(9), doi: 10.1016/j.jbc.2022.102321.
151. Sil P., Mouse G., Martinez J., *A ravenous defense: canonical and non-canonical autophagy in immunity*, Curr. Opin. Immunol. 2018, 50, 21–31, doi: 10.1016/j.coi.2017.10.004.
152. Song G.J., Jeon H., Seo M., Jo M., Suk K., *Interaction between optineurin and Rab1a regulates autophagosome formation in neuro, blastoma cells*, J. Neurosci. Res. 2018, 96(3), 407–415, doi: 10.1002/jnr.24143.
153. Sowter H.M., Ratcliffe P.J., Watson P., Greenberg A.H., Harris A.L., *HIF-1-dependent regulation of hypoxic induction of the cell death factors BNIP3 and NIX in human tumors*, Cancer Res. 2001, 61(18), 6669–6673.
154. Spinelli J.B., Haigis M.C., *The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism*, Nat. Cell Biol. 2018, 20(7), 745–754, doi: 10.1038/s41556-018-0124-1.
155. Stenmark H., *Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009, 10(8), 513–525, doi: 10.1038/nrm2728.
156. Stojanovski D., Koutsopoulos O.S., Okamoto K., Ryan M.T., *Levels of human Fis1 at the mitochondrial outer membrane regulate mitochondrial morphology*, J. Cell Sci. 2004, 117(7), 1201–1210, doi: 10.1242/jcs.01058.
157. Stolz A., Ernst A., Dikic I., *Cargo recognition and trafficking in selective autophagy*, Nat. Cell Biol. 2014, 16(6), 495–501, doi: 10.1038/ncb2979.
158. Strack S., Cribbs T., *Allosteric modulation of Drp1 mechanoenzyme assembly and mitochondrial fission by the*

- variable domain*, J. Biol. Chem. 2012, 287(14), 10990–11001, doi: 10.1074/jbc.M112.342105.
159. Strappazzon F., Nazio F., Corrado M., Cianfanelli V., Romagnoli A., Fimia G.M. i wsp., *AMBRA1 is able to induce mitophagy via LC3 binding, regardless of PARKIN and p62/SQSTM1*, Cell Death Differ. 2015, 22(3), 419–432, doi: 10.1038/cdd.2014.139.
 160. Sugiura A., McLelland G.L., Fon E.A., McBride H.M., *A new pathway for mitochondrial quality control: mitochondrial-derived vesicles*, EMBO J. 2014, 33(19), 2142–2156, doi: 10.15252/embj.201488104.
 161. Svenning S., Lamark T., Krause K., Johansen T., *Plant NBR1 is a selective autophagy substrate and a functional hybrid of the mammalian autophagic adapters NBR1 and p62/SQSTM1*, Autophagy 2011, 7(9), 993–1010, doi: 10.4161/auto.7.9.16389.
 162. Taguchi N., Ishihara N., Jofuku A., Oka T., Mihara K., *Mitotic phosphorylation of dynamin-related GTPase Drp1 participates in mitochondrial fission*, J. Biol. Chem. 2007, 282(15), 11521–11529, doi: 10.1074/jbc.M607279200.
 163. Tamura Y., Endo T., *Role of intra- and inter-mitochondrial membrane contact sites in yeast phospholipid biogenesis*, Adv. Exp. Med. Biol. 2017, 997, 121–133, doi: 10.1007/978-981-10-4567-7_9.
 164. Tanaka A., Cleland M.M., Xu S., Narendra D.P., Suen D.F., Karbowski M. i wsp., *Proteasome and p97 mediate mitophagy and degradation of mitofusins induced by Parkin*, J. Cell Biol. 2010, 191(7), 1367–1380, doi: 10.1083/jcb.201007013.
 165. Terešák P., Lapao A., Subic N., Boya P., Elazar Z., Simonsen A., *Regulation of PRKN-independent mitophagy*, Autophagy 2022, 18(1), 24–39, doi: 10.1080/15548627.2021.1888244.
 166. Thoms S., Erdmann R., *Dynamin-related proteins and Pex11 proteins in peroxisome division and proliferation*, FEBS J. 2005, 272(20), 5169–5181, doi: 10.1111/j.1742-4658.2005.04939.x.
 167. Tian X., Teng J., Chen J., *New insights regulating SNARE proteins in autophagosome-lysosome fusion*, Autophagy 2021, 17(10), 2680–2688, doi: 10.1080/15548627.2020.1823124.
 168. Trempe J.-F., Sauvé V., Grenier K., Seirafi M., Tang M.Y., Ménade M. i wsp., *Structure of parkin reveals mechanisms for ubiquitin ligase activation*, Science 2013, 340(6139), 1451–1455, doi: 10.1126/science.1237908.
 169. Tripathi D.N., Walker C.L., *The peroxisome as a cell signaling organelle*, Curr. Opin. Cell Biol. 2016, 39, 109–112, doi: 10.1016/j.ceb.2016.02.017.
 170. Twig G., Shirihai O.S., *The interplay between mitochondrial dynamics and mitophagy*, Antioxid. Redox Signal. 2011, 14(10), 1939–1951, doi: 10.1089/ars.2010.3779.
 171. Ugarte-Urbe B., Müller H.M., Otsubuki M., Nickel W., Garcia-Sáez A.J., *Dynamin-related protein 1 (Drp1) promotes structural intermediates of membrane division*, J. Biol. Chem. 2014, 289(44), 30645–30656, doi: 10.1074/jbc.M114.575779.

172. Unoki M., Nakamura Y., *Growth-suppressive effects of BPOZ and EGR2, two genes involved in the PTEN signaling pathway*, *Oncogene* 2001, 20(33), 4457–4465, doi: 10.1038/sj.onc.1204608.
173. van der Blik A.M., Shen Q., Kawajiri S., *Mechanisms of mitochondrial fission and fusion*, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2013, 5(6), doi: 10.1101/cshperspect.a011072.
174. Varešlija D., Tipton K.F., Davey G.P., McDonald G., *6-hydroxydopamine: a far from simple neurotoxin*, *J. Neural. Transm. (Vienna)* 2020, 127(2), 213–230, doi: 10.1007/s00702-019-02133-6.
175. Verstrepen L., Verhelst K., Carpentier I., Beyaert R., *TAX1BP1, a ubiquitin-binding adaptor protein in innate immunity and beyond*, *Trends Biochem. Sci.* 2011, 36(7), 347–354, doi: 10.1016/j.tibs.2011.03.004.
176. Viret Ch., Rozières A., Faure M., *Novel insights into NDP52 autophagy receptor functioning*, *Trends Cell Biol.* 2018, 28(4), 255–257, doi: 10.1016/j.tcb.2018.01.003.
177. Walczak J., Szczepanowska J., *Zaburzenia dynamiki i dystrybucji mitochondriów w komórkach w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS)*, *Post. Bioch.* 2015, 61(2), 183–190.
178. Wei Y., Chiang W.C., Sumpter R., Mishra P., Levine B., *Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor*, *Cell* 2017, 168(1), 224–238, doi: 10.1016/j.cell.2016.11.042.
179. White J., Suklabaidya S., Vo M.T., Choi Y.B., Harhaj E.W., *Multifaceted roles of TAX1BP1 in autophagy*, *Autophagy* 2023, 19(1), 44–53, doi: 10.1080/15548627.2022.2070331.
180. Wiemerslage L., Lee D., *Quantification of mitochondrial morphology in neurites of dopaminergic neurons using multiple parameters*, *J. Neurosci. Methods* 2016, 262, 56–65, doi: 10.1016/j.jneumeth.2016.01.008.
181. Wild P., Farhan H., McEwan D.G., Wagner S., Rogov V.V., Brady N.R. i wsp., *Phosphorylation the autophagy receptor optineurin restricts Salmonella growth*, *Science* 2011, 333(6039), 228–233, doi: 10.1126/science.1205405.
182. Williams J.A., Ding W.-X., *Mechanisms, pathophysiological roles and methods for analyzing mitophagy – recent insights*, *Biol. Chem.* 2018, 399(2), 147–178, doi: 10.1515/hsz-2017-0228.
183. Wong H.-S., Dighe P.A., Mezera V., Monternier P.A., *Production of superoxide and hydrogen peroxide from specific mitochondrial sites under different bioenergetic conditions*, *J. Biol. Chem.* 2017, 292(41), 16804–16809, doi: 10.1074/jbc.R117.789271.
184. Wong Y.C., Holzbaur E.L.F., *Optineurin is an autophagy receptor for damaged mitochondria in parkin-mediated mitophagy that is disrupted by an ALS-linked mutation*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111(42), 4439–4448, doi: 10.1073/pnas.1405752111.
185. Wu W., Li W., Chen H., Jiang L., Zhu R., Feng D., *FUNDC1 is a novel mitochondrial-associated-membrane (MAM) protein required for hypoxia-induced mitochondrial fission and mitophagy*,

- Autophagy 2016, 12(9), 1675–1676, doi: 10.1080/15548627.2016.1193656.
186. Wu S., Lu Q., Wang Q., Ding Y., Ma Z., Mao X. i wsp., *Binding of FUN14 domain containing 1 with inositol 1,4,5-triphosphate receptor in mitochondria associated endoplasmic reticulum membranes maintains mitochondrial dynamics and function in hearts in vivo*, Circulation 2017, 136(23), 2248–2266, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030235.
 187. Wu H., Xue D., Chen G., Han Z., Huang L., Zhu C i wsp., *The BCL2L1 and PGAM5 axis defines hypoxia-induced receptor-mediated mitophagy*, Autophagy 2014, 10(10), 1712–1725, doi: 10.4161/auto.29568.
 188. Xian H., Yang Q., Xiao L., Shen H.M., Liou Y.C., *STX17 dynamically regulated by Fis1 induces mitophagy via hierarchical macroautophagic mechanism*, Nat. Commun. 2019, 10(1), 2059, doi: 10.1038/s41467-019-10096-1.
 189. Xu S., Cherok E., Das S., Li S., Roelofs B.A., Ge S.X. i wsp., *Mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 controls mitochondrial fission and cell sensitivity to stress-induced apoptosis through regulation of MiD49 protein*, Mol. Biol. Cell 2016, 27(2), 349–359, doi: 10.1091/mbc.E15-09-0678.
 190. Yamano K., Fogel A.I., Wang C., van der Bliek M., Youle R.J., *Mitochondrial Rab GAPs govern autophagosome biogenesis during mitophagy*, eLife 2014, 3, doi: 10.7554/eLife.01612.
 191. Yamano K., Kikuchi R., Kojima W., Hayashida R., Koyano F., Kawawaki J. i wsp., *Critical role of mitochondrial ubiquitination and the OPTN-ATG9A axis in mitophagy*, J. Cell Biol. 2020, 219(9), doi: 10.1083/jcb.201912144.
 192. Yamano K., Youle R.J., *PINK1 is degraded through the N-end rule pathway*, Autophagy 2013, 9(11), 1758–1769, doi: 10.4161/auto.24633.
 193. Yang B., Liu Q., Bi Y., *Autophagy and apoptosis are regulated by stress on Bcl2 by AMBRA1 in the endoplasmic reticulum and mitochondria*, Theor. Biol. Med. Model. 2019, 16(1), 18, doi: 10.1186/s12976-019-0113-5.
 194. Yang M., Luo S., Chen W., He L., Liu D., Wang X. i wsp., *Mitochondrial unfolded protein response (mtUPR) and diseases*, Curr. Med. Chem. 2023, 32(9), 674–1684, doi: 10.2174/0929867331666230822095924.
 195. Yang Y., Wang G., Huang X., Du Z., *Expression, purification and crystallization of the SKICH domain of human TAX1BP1*, Acta Cryst. F Struct. Biol. Commun. 2014, 70(5), 619–623, doi: 10.1107/S2053230X14006396.
 196. Yim W.W.-Y., Mizushima N., *Lysosome biology in autophagy*, Cell Discov. 2020, 6(6), doi: 10.1038/s41421-020-0141-7.
 197. Ying H., Yue B.Y.J.T., *Optineurin: the autophagy connection*, Exp. Eye Res. 2016, 144, 73–80, doi: 10.1016/j.exer.2015.06.029.
 198. Yoo S.-M., Yamashita S.I., Kim H., Na D., Lee H., Kim S.J. i wsp., *FKBP8 LIR-dependent mitochondrial fragmentation facilitates mitophagy under stress conditions*, FASEB J. 2020, 34(2), 2944–2957, doi: 10.1096/fj.201901735R.

199. Yoshii S.R., Kishi C., Ishihara N., Mizushima N., *Parkin mediates proteasome-dependent protein degradation and rupture of the outer mitochondrial membrane*, J. Biol. Chem. 2011, 286(22), 19630–19640, doi: 10.1074/jbc.M110.209338.
200. Youle R.J., Narendra D.P., *Mechanisms of mitophagy*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2011, 12(1), 9–14, doi: 10.1038/nrm3028.
201. Youle R.J., Strasser A., *The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008, 9(1), 47–59, doi: 10.1038/nrm2308.
202. Youle R.J., van der Bliek A.M., *Mitochondrial fission, fusion, and stress*, Science 2012, 337(6098), 1062–1065, doi: 10.1126/science.1219855.
203. Zhang S., Li L., Liu X., Zhong Q., *The hookup model of the HOPS complex in autophagosome-lysosome fusion*, Autophagy 2024, 20(3), 714–715, doi: 10.1080/15548627.2023.2291938.
204. Zhang Y., Mi W., Xue Y., Shi X., Kutateladze T.G., *The ZZ domain as a new epigenetic reader and a degradation signal sensor*, Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2019, 54(1), 1–10, doi: 10.1080/10409238.2018.1564730.
205. Zhong Q., Gao W., Du F., Wang X., *Mule/ARF-BP1, a BH3-only E3 ubiquitin ligase, catalyzes the polyubiquitination of Mcl-1 and regulates apoptosis*, Cell 2005, 121(7), 1085–1095, doi: 10.1016/j.cell.2005.06.009.
206. Zhu Z., Massen S., Terenzio M., Lang V., Chen-Lindner S., Eils R. i wsp., *Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis*, J. Biol. Chem. 2013, 288(2), 1099–1113, doi: 10.1074/jbc.M112.399345.
207. Zhuang H., Tian W., Li W., Zhang X., Wang J., Yang Y. i wsp., *Autophagic cell death and apoptosis jointly mediate cisatracurium besylate-induced cell injury*, Int. J. Mol. Sci. 2016, 17(4), 515, doi: 10.3390/ijms17040515.
208. Zong W.X., Rabinowitz J.D., White E., *Mitochondria and cancer*, Mol. Cell 2016, 61(5), 667–676, doi: 10.1016/j.molcel.2016.02.011.
209. Zunino R., Braschi E., Xu L., McBride H.M., *Translocation of SenP5 from the nucleoli to the mitochondria modulates DRP1-dependent fission during mitosis*, J. Biol. Chem. 2009, 284(26), 17783–17795, doi: 10.1074/jbc.M901902200.

Retikulofagia

1. An H., Ordureau A., Paulo J.A., Shemmaker C.J., Denic V., Harper J.W., *TEX264 is an endoplasmic reticulum-resident ATG8-Interacting protein critical for ER remodeling during nutrient stress*, Mol. Cell 2019, 74(5), 891–908, doi: 10.1016/j.molcel.2019.03.034.
2. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Cleaning house: selective autophagy of organelles*, Dev. Cell 2017, 41(1), 10–22, doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
3. Appenzeller-Herzog C., Hauri H.P., *The ER-Golgi intermediate compartment (ERGIC): in search of its identity and*

- function*, J. Cell Sci. 2006, 119(Pt 11), 2173–2183, doi: 10.1242/jcs.03019.
4. Bajaj L., Sharma J., di Ronza A., Zhang P., Eblimit A., Pal R. i wsp., *A CLN6-CLN8 complex recruits lysosomal enzymes at the ER for Golgi transfer*, J. Clin. Invest. 2020, 130(8), 4118–4132, doi: 10.1172/JCI130955.
5. Bartholomew C.R., Suzuki T., Du Z., Backues S.K., Jin M., Lynch-Day M. i wsp., *Ume6 transcription factor is part of a signaling cascade that regulates autophagy*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109(28), 11206–11210, doi: 10.1073/pnas.1200313109.
6. Bhaskara R.M., Grumati P., Garcia-Pardo J., Kalayil S., Covarrubias-Pinto A., Chen W. i wsp., *Curvature induction and membrane remodeling by FAM134B reticulon homology domain assist selective ER-phagy*, Nat. Commun. 2019, 10(1), 2370, doi: 10.1038/s41467-019-10345-3.
7. Bian X., Klemm R.W., Liu T.Y., Zhang M., Sun S., Sui X. i wsp., *Structures of the atlastin GTPase provide insight into homotypic fusion of endoplasmic reticulum membranes*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2011, 108(10), 3976–3981, doi: 10.1073/pnas.1101643108.
8. Braakman I., Hebert D.N., *Protein folding in the endoplasmic reticulum*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2013, 5(5), doi: 10.1101/cshperspect.a013201.
9. Bryce S., Stolzer M., Crosby D., Yang R., Durand D., Lee T.H., *Human atlastin-3 is a constitutive ER membrane Fusion catalyst*, J. Cell Biol. 2023, 222(7), doi: 10.1083/jcb.202211021.
10. Canty J.T., Tan R., Kusakci E., Fernandes J., Yildiz A., *Structure and mechanics of dynein motors*, Annu. Rev. Biophys. 2021, 50, 549–574, doi: 10.1146/annurev-biophys-111020-101511.
11. Chen W., Mao H., Chen L., Li L., *The pivotal role of FAM134B in selective ER-phagy and diseases*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 2022, 1869(8), doi: 10.1016/j.bbamcr.2022.119277.
12. Chen X., Shi C., He M., Xiong S., Xia X., *Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets*, Signal Transduct. Target. Ther. 2023, 8(1), 352, doi: 10.1038/s41392-023-01570-w.
13. Chen Q., Xiao Y., Chai P., Zheng P., Teng J., Chen J., *ATL3 is a tubular ER-phagy receptor for GABARAP-mediated selective autophagy*, Curr. Biol. 2019, 29(5), 846–855, doi: 10.1016/j.cub.2019.01.041.
14. Chen J., Zhao H., Liu M., Chen L., *A new perspective on the autophagic and non-autophagic functions of the GABARAP protein family: a potential therapeutic target for human diseases*, Mol. Cell Biochem. 2023, 479, 1415–1441, doi: 10.1007/s11010-023-04800-5.
15. Chino H., Hatta T., Natsume T., Mizushima N., *Intrinsically disordered protein TEX264 mediates ER-phagy*, Mol. Cell 2019, 74(5), 909–921, doi: 10.1016/j.molcel.2019.03.033.
16. Chino H., Yamasaki A., Ode K.I., Ueda H.R., Noda N.N., Mizushima N., *Phosphorylation by casein kinase 2 enhances the interaction between ER-phagy receptor TEX264 and ATG8 proteins*,

- EMBO Rep. 2022, 23(6), doi: 10.15252/embr.202254801.
17. Chiramel A.I., Dougherty J.D., Nair V., Robertson S.J., Best S.M., *FAM134B*, the selective autophagy receptor for endoplasmic reticulum turnover, inhibits replication of Ebola virus strains Makona and Mayinga, J. Infect. Dis. 2016, 214 (suppl. 3), 319–325, doi: 10.1093/infdis/jiw270.
18. Cinque L., De Leonibus C., Iavazzo M., Krahmer N., Intartaglia D., Salierno F.G. i wsp., *Mit/TFE factors control ER-phagy via transcriptional regulation of FAM134B*, EMBO J. 2020, 39(17), doi: 10.15252/emboj.2020105696.
19. Cui Y., Parashar S., Ferro-Novick S., *A new role for a COPII cargo adaptor in autophagy*, Autophagy 2020, 16(2), 376–378, doi: 10.1080/15548627.2019.1699347.
20. Cui Y., Parashar S., Zahoor M., Neddham P.G., Mari M., Zhu M. i wsp., *A COPII subunit acts with an autophagy receptor to target endoplasmic reticulum for degradation*, Science 2019, 365(6448), 53–60, doi: 10.1126/science.aau9263.
21. Davies J.P., Cotter P.D., Joannou Y.A., *Cloning and mapping of human Rab7 and Rab9 cDNA sequences and identification of a Rab9 pseudogene*, Genomics 1997, 41(1), 131–134, doi: 10.1006/geno.1997.4644.
22. de Ruijter A.J.M., van Gennip A.H., Caron H.N., Kemp S., van Kuilenburg A.B.P., *Histone deacetylases (HDACs): characterization of the classical HDAC family*, Biochem. J. 2003, 370(3), 737–749, doi: 10.1042/BJ20021321.
23. Di Lorenzo G., Iavarone F., Madaluno M., Plata-Gómez A.B., Aureli S., Meza C.P.Q. i wsp., *Phosphorylation of FAM134C by CK2 controls starvation-induced ER-phagy*, Sci. Adv. 2022, 8(35), doi: 10.1126/sciadv.abo1215.
24. English A.R., Voeltz G.K., *Endoplasmic reticulum structure and interconnections with other organelles*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2013, 5(4), doi: 10.1101/cshperspect.a013227.
25. Fielden J., Popović M., Ramadan K., *TEX264 at the intersection of autophagy and DNA repair*, Autophagy 2022, 18(1), 40–49, doi: 10.1080/15548627.2021.1894059.
26. Fielden J., Wiseman K., Torrecilla I., Li S., Hume S., Chiang S.C. i wsp., *TEX264 coordinates p97-and SPRTN-mediated resolution of topoisomerase 1-DNA adducts*, Nat. Commun. 2020, 11(1), 1274, doi: 10.1038/s41467-020-15000-w.
27. Forrester A., De Leonibus C., Grumati P., Fasana E., Piemontese M., Staiano L. i wsp., *A selective ER-phagy exerts pro-collagen quality control via a Calnexin-FAM134B complex*, EMBO J. 2019, 38(2), doi: 10.15252/emboj.201899847.
28. Fregno I., Fasana E., Bergmann T.J., Raimondi A., Loi M., Soldà T. i wsp., *ER-to-lysosome-associated degradation of proteasome-resistant ATZ polymers occurs via receptor-mediated vesicular transport*, EMBO J. 2018, 37(17), doi: 10.15252/emboj.201899259.
29. Fregno I., Fasana E., Bergmann T.J., Raimondi A., Loi M., Soldà T. i wsp., *N-glycan processing selects ERAD-resistant misfolded protein for*

- ER-to-lysosome-associated degradation*, EMBO J. 2021, 40(15), doi: 10.15252/embj.2020107240.
30. Fregno I., Molinari M., *Proteasomal and lysosomal clearance of faulty secretory proteins: ER-associated degradation (ERAD) and ER-to-lysosome-associated degradation (ER-LAD) pathways*, Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2019, 54(2), 153–163, doi: 10.1080/10409238.2019.1610351.
 31. Fumagalli F., Noack J., Bergmann T., Cebollero E., Pisoni G.B., Fasana E. i wsp., *Translocon component Sec62 acts in endoplasmic reticulum turnover during stress recovery*, Nat. Cell Biol. 2016, 18(11), 1173–1184, doi: 10.1038/ncb3423.
 32. Furuita K., Hiraoka M., Hanada K., Fujiwara T., Kojima C., *Sequence requirement of the FFAT-like motif for specific binding to VAP-A are revealed by NMR*, FEBS Lett. 2021, 595(17), 2248–2256, doi: 10.1002/1873-3468.14166.
 33. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
 34. González-Barrera S., Cortés-Ledesma F., Wellinger R.E., Aguilera A., *Equal sister chromatid exchange is a major mechanism of double-strand break repair in yeast*, Mol. Cell 2003, 11(6), 1661–1671, doi: 10.1016/s1097-2765(03)00183-7.
 35. Gore J., Bryant Z., Stone M.D., Nöllmann M., Cozzarelli N.R., Bustamante C., *Mechanochemical analysis of DNA gyrase using rotor bead tracking*, Nature 2006, 439(7072), 100–104, doi: 10.1038/nature04319.
 36. Goytain A., Hines R.M., Quamme G.A., *Huntingtin-interacting proteins, HIP14 and HIP14L, mediate dual functions, palmitoyl acyltransferase and Mg²⁺ transport*, J. Biol. Chem. 2008, 283(48), 33365–33374, doi: 10.1074/jbc.M801469200.
 37. Grumati P., Dikic I., Stolz A., *ER-phagy at a glance*, J. Cell Sci. 2018, 131(17), doi: 10.1242/jcs.217364.
 38. Grumati P., Morozzi G., Hölpner S., Mari M., le Harwardt M.L., Yan R. i wsp., *Full length RTN3 regulates turnover of tubular endoplasmic reticulum via selective autophagy*, eLife 2017, 6, doi: 10.7554/eLife.25555.
 39. Guo Y.X., Han B., Yang T., Chen Y.S., Yang Y., Li J.Y. i wsp., *Family with sequence similarity 134 member B-mediated reticulophagy ameliorates hepatocyte apoptosis induced by dithiothreitol*, World J. Gastroenterol. 2022, 28(23), 2569–2581, doi: 10.3748/wjg.v28.i23.2569.
 40. Hammond C., Braakman I., Helenius A., *Role of N-linked oligosaccharide recognition, glucose trimming, and calnexin in glycoprotein folding and quality control*, Proc. Natl. Acad. Sc. USA 1994, 91(3), 913–917, doi: 10.1073/pnas.91.3.913.
 41. He L., Qian X., Cui Y., *Advances in ER-phagy and its diseases relevance*, Cells 2021, 10(9), 2328, doi: 10.3390/cells10092328.
 42. Hu J., Shibata Y., Zhu P.P., Voss C., Rismanchi N., Pronz W.A. i wsp., *A class*

- of dynamin-like GTPases involved in the generation of the tubular ER network, *Cell* 2009, 138(3), 549–561, doi: 10.1016/j.cell.2009.05.025.
43. Ishii S., Chino H., Ode K.L., Kurikawa Y., Ueda H.R., Matsuura A. i wsp., *CCPG1 recognizes endoplasmic reticulum luminal proteins for selective ER-phagy*, *Mol. Biol. Cell* 2023, 34(4), doi: 10.1091/mbc.E22-09-0432.
 44. Ji Ch.H., Kim H.Y., Heo A.J., Lee S.H., Lee M.J., Kim S.B. i wsp., *The N-degron Pathway mediates ER-phagy*, *Mol. Cell* 2019, 75(5), 1058–1072, doi: 10.1016/j.molcel.2019.06.028.
 45. Jiang X., Wang X., Ding X., Du M., Li B., Weng X. i wsp., *FAM134B oligomerization drives endoplasmic reticulum membrane scission for ER-phagy*, *EMBO J.* 2020, 39(5), doi: 10.15252/embj.2019102608.
 46. Jiang Q., Wang Y., Xiang M., Hua J., Zhou T., Chen F. i wsp., *UFL1, a UFMylation E3 ligase, plays a crucial role in multiple cellular stress responses*, *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2023, 14, doi: 10.3389/fendo.2023.1123124.
 47. Jing Y., Mao Z., Chen F., *UFMylation system: an emerging player in tumorigenesis*, *Cancers (Basel)* 2022, 14(14), 3501, doi: 10.3390/cancers14143501.
 48. Johnson R.D., Jasin M., *Sister chromatid gene conversion is a prominent double-strand break repair pathway in mammalian cells*, *EMBO J.* 2000, 19(13), 3398–3407, doi: 10.1093/emboj/19.13.3398.
 49. Khaminets A., Heinrich T., Mari M., Grumati P., Huebner A.K., Akutsu M. i wsp., *Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy*, *Nature* 2015, 522(7556), 354–358, doi: 10.1038/nature14498.
 50. Klionsky D.J., Abdel-Aziz A.K., Abdelfatah S., Abdellatif M., Abdoli A., Abel S. i wsp., *Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (4th edition)*¹, *Autophagy* 2021, 17(1), 1–382, doi: 10.1080/15548627.2020.1797280.
 51. Kohno S., Shiozaki Y., Keenan A.I., Miyazaki-Anzai S., Miyazaki M., *An N-terminal-truncated isoform of FAM134B (FAM134B-2) regulates starvation-induced hepatic selective ER-phagy*, *Life Sci. Alliance* 2019, 2(3), doi: 10.26508/lsa.201900340.
 52. Komatsu M., Chiba T., Tatsumi K., Iemura S., Tanida I., Okazaki N. i wsp., *A novel protein-conjugating system for Ufm1, a ubiquitin-fold modifier*, *EMBO J.* 2004, 23(9), 1977–1986, doi: 10.1038/sj.emboj.7600205.
 53. Kornak U., Mademan I., Schinke M., Voigt M., Krawitz P., Hecht J. i wsp., *Sensory neuropathy with bone destruction due to a mutation in the membrane-shaping atlastin GTPase 3*, *Brain* 2014, 137(3), 683–692, doi: 10.1093/brain/awt357.
 54. Kurth I., Pamminger T., Hennings J.C., Soehendra D., Huebner A.K., Roththier A. i wsp., *Mutations in FAM134B, encoding a newly identified Golgi protein, cause severe sensory and autonomic neuropathy*, *Nat. Genet.* 2009, 41(11), 1179–1181, doi: 10.1038/ng.464.
 55. Lahiri V., Klionsky D.J., *CCPG1 is a noncanonical autophagy*

- cargo receptor essential for reticulophagy and pancreatis ER proteostasis*, *Autophagy* 2018, 14(7), 1107–1109, doi: 10.1080/15548627.2018.1467199.
56. Lang S., Benedix J., Fedeles S.V., Schorr S., Schirra C., Schäuble N. i wsp., *Different effects of Sec61 α , Sec62 and Sec63 depletion on transport of polypeptides into the endoplasmic reticulum of mammalian cells*, *J. Cell Sci.* 2012, 125(8), 1958–1969, doi: 10.1242/jcs.096727.
 57. Ledent V., Vervoort M., *The basic Helix-Loop-Helix protein family: comparative genomics and phylogenetic analysis*, *Genome Res.* 2001, 11(5), 754–770, doi: 10.1101/gr.177001.
 58. Lee B., Wang T., *A modular scaffold for controlling transcriptional activation via homomeric protein-protein interactions*, *ACS Synth. Biol.* 2022, 11(10), 3198–3206, doi: 10.1021/acssynbio.2c00501.
 59. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, *Theranostics* 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
 60. Liao Y., Duan B., Zhang Y., Zhang X., Xia B., *Excessive ER-phagy mediated by the autophagy receptor FAM134B results in ER stress, the unfolded protein response, and cell death in HeLa cells*, *J. Biol. Chem.* 2019, 294(52), 20009–20023, doi: 10.1074/jbc.RA119.008709.
 61. Linxweiler M., Schick B., Zimmermann R., *Let's talk about Secs: Sec61, Sec62 and Sec 63 in signal transduction, oncology and personalized medicine*, *Signal Transduct. Target Ther.* 2017, 2(17002), doi: 10.1038/sigtrans.2017.2.
 62. Liu T.Y., Bian X., Sun S., Hu X., Klemm R.W., Pronz W.A. i wsp., *Lipid interaction of the C terminus and association of the transmembrane segments facilitate atlastin-mediated homotypic endoplasmic reticulum fusion*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109(32), doi: 10.1073/pnas.1208385109.
 63. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y. i wsp., *Autophagy: regulator of cell death*, *Cell Death Dis.* 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
 64. Loi M., Molinari M., *Mechanistic insights in recov-ER-phagy: micro-ER-phagy to recover from stress*, *Autophagy* 2020, 16(2), 385–386, doi: 10.1080/15548627.2019.1709767.
 65. Luhr M., Torgensen M.L., Szalai P., Hashim A., Brech A., Staerk J. i wsp., *The kinase PERK and the transcription factor ATF4 play distinct and essential roles in autophagy resulting from tunicamycin-induced ER stress*, *J. Biol. Chem.* 2019, 294(20), 8197–8217, doi: 10.1074/jbc.RA118.002829.
 66. Luo R., Li S., Li G., Lu S., Zhang W., Liu H. i wsp., *FAM134B-mediated ER-phagy upregulation attenuates AGEs-induced apoptosis and senescence in human nucleus pulposus cells*, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021, doi: 10.1155/2021/3843145.
 67. Ma D., Panda S., Lin J.D., *Temporal orchestration of circadian autophagy rhythm by C/EBP β* , *EMBO J.*, 2011, 30(22), 4642–4651, doi: 10.1038/emboj.2011.322.

68. Mao Y., Desai S.D., Liu L.F., SUMO-1 conjugation to human DNA topoisomerase II isozymes, *J. Biol. Chem.* 2000, 275(34), 26066–73, doi: 10.1074/jbc.M001831200.
69. Mao D., Lin G., Tepe B., Zuo Z., Tan K.L., Senturk M. i wsp., VAMP associated proteins are required for autophagic and lysosomal degradation by promoting a PtdIns4P-mediated endosomal pathway, *Autophagy* 2019, 15(7), 1214–1233, doi: 10.1080/15548627.2019.1580103.
70. Martina J.A., Chen Y., Gucek M., Puertollano R., MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB, *Autophagy* 2012, 8(6), 903–914, doi: 10.4161/auto.19653.
71. Massari M.E., Murre C., Helix-loop-helix proteins: regulators of transcription in eucaryotic organisms, *Mol. Cell. Biol.* 2000, 20(2), 429–440, doi: 10.1128/mcb.20.2.429-440.2000.
72. Meyer N., Henkel L., Linder B., Zielke S., Tascher G., Trautmann S. i wsp., Autophagy activation, lipotoxicity and lysosomal membrane permeabilization synergize to promote pimozone- and loperamide – induced glioma cell death, *Autophagy* 2021, 17(11), 3424–3443, doi: 10.1080/15548627.2021.1874208.
73. Miller M., Shuman J.D., Sebastian T., Dauter Z., Johnson P.F., Structural basis for DNA recognition by the basic region leucine zipper transcription factor CCAAT/enhancer-binding protein alpha, *J. Biol. Chem.* 2003, 278(17), 15178–15184, doi: 10.1074/jbc.M300417200.
74. Mizuno T., Muroi K., Irie K., Snf1 AMPK positively regulates ER-phagy via expression control of Atg39 autophagy receptor in yeast ER stress response, *PLOS Genet.* 2020, 16(9), doi: 10.1371/journal.pgen.1009053.
75. Mo J., Chen J., Zhang B., Critical roles of FAM134B in ER-phagy and diseases, *Cell Death Dis.* 2020, 11(11), 983, doi: 10.1038/s41419-020-03195-1.
76. Mochida K., Oikawa Y., Kimura Y., Kirisako H., Hirano H., Ohsumi Y. i wsp., Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus, *Nature* 2015, 522(7556), 359–362, doi: 10.1038/nature14506.
77. Mochida K., Nakatogawa H., ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum, *EMBO Rep.* 2022, 23(8), doi: 10.15252/embr.202255192.
78. Mochida K., Yamasaki A., Matoba K., Kirisako H., Noda N.N., Nakatogawa H., Super-assembly of ER-phagy receptor Atg40 induces local ER remodeling at contacts with forming autophagosomal membranes, *Nat. Commun.* 2020, 11(1), 3306, doi: 10.1038/s41467-020-17163-y.
79. Nakatogawa H., Mochida K., Reticulophagy and necleophagy: new findings and unsolved issues, *Autophagy* 2015, 11(12), 2377–2378, doi: 10.1080/15548627.2015.110666.
80. Nie M., Aslanian A., Prudden J., Heidecker J., Vashisht A.A., Wohlschlegel J.A. i wsp., Dual recruitment of Cdc48 (p97)-Ufd1-Npl4 ubiquitin-selective segregase by small ubiquitin-like modifier protein (SUMO) and ubiquitin in SUMO-targeted

- ubiquitin ligase-mediated genome stability functions*, J. Biol. Chem. 2012, 287(35), 29610–29619, doi: 10.1074/jbc.M112.379768.
81. Nthiga T.M., Shrestha B.K., Bruun J.A., Larsen K.B., Lamark T., Johansen T., *Regulation of Golgi turnover by CALCOCO1-mediated selective autophagy*, J. Cell Biol. 2021, 220(6), doi: 10.1083/jcb.202006128.
 82. Nthiga T.M., Shrestha B.K., Lamark T., Johansen T., *CALCOCO1 is a soluble reticulophagy receptor*, Autophagy 2020, 16(9), 1729–1731, doi: 10.1080/15548627.2020.1797289.
 83. Nthiga T.M., Shrestha B.K., Sjøttem E., Bruun J.A., Larsen K.B., Bhuja-bal Z. i wsp., *CALCOCO1 acts with VAMP-associated proteins to mediate ER-phagy*, EMBO J. 2020, 39(15), doi: 10.15252/embj.2019103649.
 84. Nyathi Y., Wilkinson B.M., Pool M.R., *Co-translational targeting and translocation of proteins to the endoplasmic reticulum*, Biochim. Biophys. Acta 2013, 1833(11), 2392–2402, doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.02.021.
 85. Okamoto K., *Organellophagy: eliminating cellular building blocks via selective autophagy*, J. Cell Biol. 2014, 205(4), 435–445, doi: 10.1083/jcb.201402054.
 86. Orso G., Pendin D., Liu S., Tosetto J., Moss T.J., Faust J.E. i wsp., *Homotypic fusion of ER membranes requires the dynamin-like GTPase atlastin*, Nature 2009, 460(7258), 978–983, doi: 10.1038/nature08280.
 87. Ortega P., Gómez-González B., Aguilera A., *Rpd3L and Hda1 histone deacetylases facilitate repair of broken forks by promoting sister chromatid cohesion*, Nat. Commun. 2019, 10(1), 5178, doi: 10.1038/s41467-019-13210-5.
 88. Ou W.J., Brgeron J.J., Li Y., Kang C.Y., Thomas D.Y., *Conformational changes induced in the endoplasmic reticulum luminal domain of calnexin by Mg-ATP and Ca²⁺*, J. Biol. Chem. 1995, 270(30), 18051–18059, doi: 10.1074/jbc.270.30.18051.
 89. Ou W.J., Cameron P.H., Thomas D.Y., Bergeron J.J., *Association of folding intermediates of glycoproteins with calnexin during protein maturation*, Nature 1993, 364(6440), 771–776, doi: 10.1038/364771a0.
 90. Paskevicius T., Farraj R.A., Michalak M., Agellon L.B., *Calnexin, more than just a molecular chaperone*, Cells 2023, 12(3), 403, doi: 10.3390/cells12030403.
 91. Patel A.B., Qing J., Tam K.H., Zaman S., Luiso M., Radhakrishnan I. i wsp., *Cryo-EM structure of the Saccharomyces cerevisiae Rpd3L histone deacetylase complex*, Nat. Commun. 2023, 14(1), 3061, doi: 10.1038/s41467-023-38687-z.
 92. Rismanchi N., Soderblom C., Stadler J., Zhu P.P., Blackstone C., *Atlastin GTPases are required for Golgi apparatus and ER morphogenesis*, Hum. Mol. Genet. 2008, 17(11), 1591–1604, doi: 10.1093/hmg/ddn046.
 93. Rogov V.V., Stolz A., Ravichandran A.C., Rios-Szwed D.O., Suzuki H., Kniss A. i wsp., *Structural and functional analysis of the GABARAP*

- interaction motif (GIM)*, EMBO Rep. 2017, 18(8), 1382–1396, doi: 10.15252/embr.201643587.
94. Ruggiano A., Foresti O., Carvalho P., *Quality control: ER-associated degradation: protein quality control and beyond*, J. Cell Biol. 2014, 204(6), 869–879, doi: 10.1083/jcb.201312042.
 95. Schellens J.P., Vreeling-Sindelárová H., Plomp P.J., Meijer A.J., *Hepatic autophagy and intracellular ATP. A morphometric study*, Exp. Cell Res. 1988, 177(1), 103–108, doi: 10.1016/0014-4827(88)90028-6.
 96. Schusk S., Gallagher C.M., Walter P., *ER-phagy mediates selective degradation of endoplasmic reticulum independently of the core autophagy machinery*, J. Cell Sci. 2014, 127(18), 4078–4088, doi: 10.1242/jcs.154716.
 97. Schwarz D.S., Blower M.D., *The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling*, Cell. Mol. Life Sci. 2016, 73, 79–94, doi: 10.1007/s00018-015-2052-6.
 98. Shibata Y., Shemesh T., Prinz W.A., Palazzo A.F., Kozlov M.M., Rapoport T.A., *Mechanisms determining the morphology of the peripheral ER*, Cell 2010, 143(5), 774–788, doi: 10.1016/j.cell.2010.11.007.
 99. Shiozaki Y., Miyazaki-Anzai S., Keenan A.I., Miyazaki M., *MEF2D-NR4A1-FAM134B2-mediated reticulophagy contributes to amino acid homeostasis*, Autophagy 2022, 18(5), 1049–1061, doi: 10.1080/15548627.2021.1968228.
 100. Smith M.D., Harley M.E., Kemp A.J., Wills J., Lee M., Arends M. i wsp., *CCPG1 is a non-canonical autophagy cargo receptor essential for ER-phagy and pancreatic ER proteostasis*, Dev. Cell. 2018, 44(2), 217–232, doi: 10.1016/j.devcel.2017.11.024.
 101. Stefely J.A., Zhang Y., Freiburger E.C., Kwiecien N.W., Thomas H.E., Davis A.M. i wsp., *Mass spectrometry proteomics reveals a function for mammalian CALCOCO1 in MTOR-regulated selective autophagy*, Autophagy 2020, 16(12), 2219–2237, doi: 10.1080/15548627.2020.1719746.
 102. Stephani M., Picchianti L., Gajic A., Beveridge R., Skarwan E., *A cross-kingdom conserved ER-phagy receptor maintains endoplasmic reticulum homeostasis during stress*, eLife 2020, doi: 10.7554/elife.58396.
 103. Sun Y., Miller Jenkins L.M., Su Y.P., Nitiss K.C., Nitiss J., Pommier Y. i wsp., *A conserved SUMO pathway repairs topoisomerase DNA-protein cross-links by engaging ubiquitin-mediated proteasomal degradation*, Sci. Adv. 2020, 6(46), doi: 10.1126/sciadv.aba6290.
 104. Tan J.X., Finkel T., *A phosphoinositide signaling pathway mediates rapid lysosomal repair*, Nature 2022, 609(7928), 815–821, doi: 10.1038/s41586-022-05164-4.
 105. Terasaki M., Shemesh T., Kasthuri N., Klemm R.W., Schalek R., Hayworth K.J. i wsp., *Stacked endoplasmic reticulum sheets are connected by helical membrane motifs*, Cell 2013, 154(2), 285–296, doi: 10.1016/j.cell.2013.06.031.
 106. Vega-Rubin-de-Celis S., Peña-Llopis S., Konda M., Brugarolas J., *Multistep*

- regulation of TFEB by MTORC1, *Autophagy* 2017, 13(3), 464–472, doi: 10.1080/15548627.2016.1271514.
107. Voeltz G.K., Prinz W.A., Shibata Y., Rist J.M., Rapoport T.A., *A class of membrane proteins shaping the tubular endoplasmic reticulum*, *Cell* 2006, 124(3), 573–586, doi: 10.1016/j.cell.2005.11.047.
 108. Wada I., Rindress D., Cameron P.H., Ou W.J., Doherty J.J., Louvard D. i wsp., *SSR alpha and associated calnexin are major calcium binding proteins of the endoplasmic reticulum membrane*, *J. Biol. Chem.* 1991, 266(29), 19599–19610.
 109. Walczak C.P., Leto D.E., Zhang L., Riepe C., Muller R.Y., DaRosa P.A. i wsp., *Ribosomal protein RPL26 is the principal target of UFMylation*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019, 116(4), 1299–1308, doi: 10.1073/pnas.1816202116.
 110. Wang S., Kaufman R.J., *The impact of the unfolded protein response on human disease*, *J. Cell Biol.* 2012, 197(7), 857–867, doi: 10.1083/jcb.201110131.
 111. Wang M., Kaufman R.J., *Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease*, *Nature* 2016, 529(7586), 326–335, doi: 10.1038/nature17041.
 112. Wang C., Li Y., Li Y., Du L., Zhang J., Li N. i wsp., *FAM134B-mediated ER-phagy in Mg²⁺-free solution-induced mitochondrial calcium homeostasis and cell death in epileptic hippocampal neurons*, *Neurochem. Res.* 2021, 46(9), 2485–2494, doi: 10.1007/s11064-021-03389-9.
 113. Wang S., Tukachinsky H., Romano F.B., Rapoport T.A., *Cooperation of the ER-shaping proteins atlastin, lunapark, and reticulons to generate a tubular membrane network*, *eLife* 2016, doi: 10.7554/eLife.18605.
 114. Wang W., Xia X., Mao L., Wang S., *The CCAAT/enhancer-binding protein family: its roles in MDSC expansion and function*, *Front. Immunol.* 2019, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.01804.
 115. Westrate L.M., Lee J.E., Prinz W.A., Voeltz G.K., *Form follows function: the importance of endoplasmic reticulum shape*, *Annu. Rev. Biochem.* 2015, 84, 791–811, doi: 10.1146/annurev-biochem-072711-163501.
 116. Wilkinson S., *ER-phagy: shaping up and destressing the endoplasmic reticulum*, *FEBS J.* 2019, 286(14), 2645–2663, doi: 10.1111/febs.14932.
 117. Wilkinson S., *Emerging principles of selective ER autophagy*, *J. Mol. Biol.* 2020, 432(1), 185–205, doi: 10.1016/j.jmb.2019.05.012.
 118. Wu H., Voeltz G., *Reticulon-3 promotes endosome maturation at ER membrane contact sites*, *Dev. Cell.* 2021, 56(1), doi: 10.1016/j.devcel.2020.12.014.
 119. Yang Y.S., Strittmatter S.M., *The reticulons: a family of proteins with diverse functions*, *Genome Biol.* 2007, 8(12), 234, doi: 10.1186/gb-2007-8-12-234.
 120. Yorimitsu T., Klionsky D.J., *Atg11 links cargo to the vesicle-forming machinery in the cytoplasm to vacuole targeting pathway*, *Mol. Biol. Cell* 2005, 16(4), 1593–1605, doi: 10.1091/mbc.E04-11-1035.
 121. Yorimitsu T., Nair U., Yang Z., Klionsky D.J., *Endoplasmic reticulum stress*

- triggers autophagy*, J. Biol. Chem. 2006, 281(40), 30299–30304, doi: 10.1074/jbc.M607007200.
122. Zhang X., Tee Y.H., Heng J.K., Zhu Y., Hu X., Margadant F., *Kinectin-mediated endoplasmic reticulum dynamics supports focal adhesion growth in the cellular lamella*, J. Cell Sci. 2010, 123(22), 3901–3912, doi: 10.1242/jcs.069153.
 123. Zhang C., Wang T., Cui T., Liu S., Zhang B., Li X. i wsp., *Genome-wide phylogenetic analysis, expression pattern, and transcriptional regulatory network of the pig C/EBP gene family*, Evol. Bioinform. 2021, 17, doi: 10.1177/11769343211041382.
 124. Zhao D., Du L.L., *Epr1, a UPR-upregulated soluble autophagy receptor for reticulophagy*, Autophagy 2020, 16(11), 2112–2113, doi: 10.1080/15548627.2020.1816665.
 125. Zhao G., Zhu P.P., Renvoisé B., Maldonado-Báez L., Park S.H., Blackstone C., *Mammalian knock out cells reveal prominent roles for atlastin GTPases in ER network morphology*, Exp. Cell Res. 2016, 349(1), 32–44, doi: 10.1016/j.yexcr.2016.09.015.
 126. Zhao D., Zou C.X., Liu X.M., Jiang Z.D., Yu Z.Q., Suo F. i wsp., *A UPR-induced soluble ER-phagy receptor acts with VAPs to confer ER stress resistance*, Mol. Cell 2020, 79(6), 963–977, doi: 10.1016/j.molcel.2020.07.019.
 127. Zhou Z., Liu J., Fu T., Wu P., Peng C., Gong X. i wsp., *Phosphorylation regulates the binding of autophagy receptors to FIP200 claw domain for selective autophagy initiation*, Nat. Commun. 2021, 12(1), 1570, doi: 10.1038/s41467-021-21874-1.
 128. Zhu P.P., Patterson A., Lavoie B., Standler J., Shoeb M., Patel R. i wsp., *Cellular localization, oligomerization, and membrane association of the hereditary spastic paraplegia 3A (SPG3A) protein atlastin*, J. Biol. Chem. 2003, 278(49), 49063–49071, doi: 10.1074/jbc.M306702200.
 129. Zielke S., Kardo S., Zein L., Mari M., Covarrubias-Pinto A., Kinzler M.N. i wsp., *ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells*, Autophagy 2021, 17(9), 2432–2448, doi: 10.1080/15548627.2020.1827780.

Lizofagia

1. Aits S., Jäättelä M., *Lysosomal cell death at a glance*, J. Cell Sci. 2013, 126(9), 1905–1912, doi: 10.1242/jcs.091181.
2. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Cleaning house: selective autophagy of organelles*, Dev. Cell 2017, 41(1), 10–22, doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
3. Appelquist H., Wäster P., Lågedal K., Öllinger K., *The lysosome: from waste bag to potential therapeutic target*, J. Mol. Cell Biol. 2013, 5(4), 214–226, doi: 10.1093/jmcb/mjt022.
4. Boya P., Kroemer G., *Lysosomal membrane permeabilization in cell death*, Oncogene 2008, 27(50), 6434–6451, doi: 10.1038/onc.2008.310.
5. di Ronza A., Bajaj L., Sharma J., Sagnasetti D., Lotfi P., Adamski C.J. i wsp., *CLN8 is an endoplasmic reticulum cargo receptor that regulates lysosome biogenesis*, Nat. Cell Biol. 2018,

- 20(12), 1370–1377, 10.1038/s41556-018-0228-7.
6. Eapen V.V., Swarup S., Hoyer M.J., Paulo J.A., Harper J.W., *Quantitative proteomics reveals the selectivity of ubiquitin-binding autophagy receptors in the turnover of damaged lysosomes by lysophagy*, eLife 2021, 10, doi: 10.7554/eLife.72328.
7. Evans T.D., Jeong S.J., Zhang K., Sergin I., Razani B., *TFEB and trehalose drive the macrophage autophagy-lysosome system to protect against atherosclerosis*, Autophagy 2018, 14(4), 724–726, doi: 10.1080/15548627.2018.1434373.
8. Ferreira C.R., Gahl W.A., *Lysosomal storage diseases*, Transl. Sci. Rare Dis. 2017, 2(1–2), 1–71, doi: 10.3233/TRD-160005.
9. Gabandé-Rodríguez E., Pérez-Cañamás A., Soto-Huelin B., Mitroi D.N., Sánchez-Redondo S., Martínez-Sáez E. i wsp., *Lipid-induced lysosomal damage after demyelination corrupts microglia protective function in lysosomal storage disorders*, EMBO J. 2019, 28(2), doi: 10.15252/embj.201899553.
10. Gallagher E.R., Holzbaur E.L.F., *The selective autophagy adaptor p62/SQSTM1 forms phase condensates regulated by HSP27 that facilitate the clearance of damaged lysosomes via lysophagy*, Cell Rep. 2023, 42(2), doi: 10.1016/j.celrep.2023.112037.
11. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
12. Hung Y.H., Chen L.M.W., Yang J.Y., Yang W.Y., *Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover*, Nat. Commun. 2013, 4(2111), doi: 10.1038/ncomms3111.
13. Ishida Y., Nayak S., Mindell J.A., Grabe M., *A model of lysosomal pH regulation*, J. Gen. Physiol. 2013, 141(6), 705–720, doi: 10.1085/jgp.201210930.
14. Jamur M.C., Oliver C., *Permeabilization of cell membranes*, Methods Mol. Biol. 2010, 588, 63–66, doi: 10.1007/978-1-59745-324-0_9.
15. Jia J., Claude-Taupin A., Gu Y., Choi S.W., Peters R., Bissa B. i wsp., *Galectin-3 coordinates a cellular system for lysosomal repair and removal*, Dev. Cell 2020, 52(1), 69–87, doi: 10.1016/j.devcel.2019.10.025.
16. Johansen T., Lamark T., *Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins*, Autophagy 2011, 7(3), 279–296, doi: 10.4161/auto.7.3.14487.
17. Kloer D.P., Rojas R., Ivan V., Moriyama K., van Vlijmen T., Murthy N. i wsp., *Assembly of the biogenesis of lysosome-related organelles complex-3 (BLOC-3) and its interaction with Rab9*, J. Biol. Chem. 2010, 285(10), 7794–7804, doi: 10.1074/jbc.M109.069088.
18. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
19. Maejima I., Takahashi A., Omori H., Kimura T., Takabatake Y., Saitoh T. i wsp., *Autophagy sequesters damaged lysosomes to control lysosomal*

- biogenesis and kidney injury*, EMBO J. 2013, 31(17), 2336–2347, doi: 10.1038/emboj.2013.171.
20. Marques A.R.A., Saftig P., *Lysosomal storage disorders – challenges, concepts and avenues for therapy: beyond rare diseases*, J. Cell Sci. 2019, 132(2), doi: 10.1242/jcs.221739.
 21. Mindell J.A., *Lysosomal acidification mechanisms*, Annu. Rev. Physiol. 2012, 74, 69–86, doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142317.
 22. Papadopoulos C., Kirchner P., Bug M., Grum D., Koerver L., Schulze N. i wsp., *VCP/p97 cooperates with YOD1, UBXD1 and PLAA to drive clearance of ruptured lysosomes by autophagy*, EMBO J. 2017, 36(2), 135–150, doi: 10.15252/emboj.201695148.
 23. Qiu Y., Wang J., Li H., Yang B., Wang J., He Q. i wsp., *Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease*, Autophagy 2022, 18(1), 73–85, doi: 10.1080/15548627.2021.1908722.
 24. Radulovic M., Schink K.O., Wenzel E.M., Nähse V., Bongiovanni A., Lafont F. i wsp., *ESCRT-mediated lysosome repair precedes lysophagy and promotes cell survival*, EMBO J. 2018, 37(21), doi: 10.15252/emboj.201899753.
 25. Repnik L., Česen M.H., Turk B., *Lysosomal membrane permeabilization in cell death: concepts and challenges*, Mitochondrion 2014, 19 Pt A, 49–57, doi: 10.1016/j.mito.2014.06.006.
 26. Repnik L., Česen M.H., Turk B., *Strategies for assaying lysosomal membrane permeabilization*, Cold Spring Harb. Protoc. 2016, 2016(6), doi: 10.1101/pdb.top077479.
 27. Rigante D., Cipolla C., Basile U., Gulli F., Savastano M.C., *Overview of immune abnormalities in lysosomal storage disorders*, Immunol. Lett. 2017, 188, 79–85, doi: 10.1016/j.imlet.2017.07.004.
 28. Saftig P., Klumperman J., *Lysosome biogenesis and lysosomal membrane proteins: trafficking meets function*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2009, 10(9), 623–635, doi: 10.1038/nrm2745.
 29. Sambri I., D'Alessio R., Ezhova Y., Giuliano T., Sorrentino N.C., Caccace V. i wsp., *Lysosomal dysfunction disrupts presynaptic maintenance and restoration of presynaptic function prevents neurodegeneration in lysosomal storage diseases*, EMBO Mol. Med. 2017, 9(1), 112–132, doi: 10.15252/emmm.201606965.
 30. Sergin I., Evans T.D., Zhang X., Bhattacharya S., Stokes C.J., Song E. i wsp., *Exploiting macrophage autophagy-lysosomal biogenesis as a therapy for atherosclerosis*, Nat. Commun. 2017, 8, doi: 10.1038/ncomms15750.
 31. Skowyra M.L., Schlesinger P.H., Naismith T.V., Hanson P.I., *Triggered recruitment of ESCRT machinery promotes endolysosomal repair*, Science 2018, 360(6384), doi: 10.1126/science.aar5078.
 32. Stolz A., Ernst A., Dikic I., *Cargo recognition and trafficking in selective autophagy*, Nat. Cell Biol. 2014, 16(6), 495–501, doi: 10.1038/ncb2979.
 33. Tripathi D.N., Walker C.L., *The peroxisome as a cell signaling organelle*, Curr.

- Opin. Cell Biol. 2016, 39, 109–112, doi: 10.1016/j.ceb.2016.02.017.
34. Xu H., Ren D., *Lysosomal physiology*, Annu. Rev. Physiol. 2015, 77, 57–80, doi: 10.1146/annurev-physiol-021014-071649.
 35. Zaffagnini G., Martens S., *Mechanisms of selective autophagy*, J. Mol. Biol. 2016, 428(9 part A), 1714–1724, doi: 10.1016/j.jmb.2016.02.004.
- ### Proteofagia
1. Akimov V., Rigbolt K.T.G., Nielsen M.M., Blagoev B., *Characterization of ubiquitination dependent dynamics in growth factor receptor signaling by quantitative proteomics*, Mol. Biosyst. 2011, 7(12), 3223–3233, doi: 10.1039/c1mb05185g.
 2. Barford D., *Structure, function and mechanism of the anaphase promoting complex (APC/C)*, Q. Rev. Biophys. 2011, 44(2), 153–190, doi: 10.1017/S0033583510000259.
 3. Bartel B., *Proteaphagy-selective autophagy of inactive proteasomes*, Mol. Cell 2015, 58(6), 970–971, doi: 10.1016/j.molcel.2015.06.004.
 4. Ben-Aroya S., Agmon N., Yuen K., Kwok T., McManus K., Kupiec M. i wsp., *Proteasome nuclear activity affects chromosome stability by controlling the turnover of Mms22, a protein important for DNA repair*, PLOS Genet. 2010, 6(2), doi: 10.1371/journal.pgen.1000852.
 5. Castro A., Bernis C., Vigneron S., Labbé J.C., Lorca T., *The anaphase-promoting complex: a key factor in the regulation of cell cycle*, Oncogene 2005, 24(3), 314–325, doi: 10.1038/sj.onc.1207973.
 6. Cohen-Kaplan V., Livneh I., Avni N., Fabre B., Ziv T., Know Y.T. i wsp., *p62-and ubiquitin-dependent stress-induced autophagy of the mammalian 26S proteasome*, Proc. Natl. Sci. USA 2016, 113(47), 7490–9499, doi: 10.1073/pnas.1615455113.
 7. Coux O., Tanaka K., Goldberg A.L., *Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes*, Annu. Rev. Biochem. 1996, 65, 801–847, doi: 10.1146/annurev.bi.65.070196.004101.
 8. Danieli A., Martens S., *p62-mediated phase separation at the intersection of the ubiquitin-proteasome system and autophagy*, J. Cell Sci. 2018, 131(19), doi: 10.1242/jcs.214304.
 9. Daulny A., Tansey W.P., *Damage control: DNA repair, transcription, and the ubiquitin-proteasome system*, DNA Repair (Amst). 2009, 8(4), 444–448, doi: 10.1016/j.dnarep.2009.01.017.
 10. Du J., Wang X., Miereles C., Bailey J.L., Debigare R., Zheng B. i wsp., *Activation of caspase-3 is an initial step triggering accelerated muscle proteolysis in catabolic conditions*, J. Clin. Invest. 2004, 113(1), 115–123, doi: 10.1172/JCI18330.
 11. Glickman M.H., Ciechanover A., *The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction*, Physiol. Rev. 2002, 82(2), 373–428, doi: 10.1152/physrev.00027.2001.
 12. Groll M., Huber R., *Substrate access and processing by the 20S proteasome core particle*, Int. J. Biochem. Cell Biol.

- 2003, 35(5), 606–616, doi: 10.1016/s1357-2725(02)00390-4.
13. Hamazaki J., Hirayama S., Murata S., *Redundant roles of Rpn10 and Rpn13 in recognition of ubiquitinated proteins and cellular homeostasis*, PLOS Genet. 2015, 11(7), doi: 10.1371/journal.pgen.1005401.
14. Hershko A., Ciechanover A., *The ubiquitin system*, Annu. Rev. Biochem. 1998, 67, 425–479, doi: 10.1146/annurev.biochem.67.1.425.
15. Husnjak K., Dikic I., *Ubiquitin-binding proteins: decoders of ubiquitin-mediated cellular functions*, Annu. Rev. Biochem. 2012, 81, 291–322, doi: 10.1146/annurev-biochem-051810-094654.
16. Husnjak K., Elsasser S., Zhang N., Chen K., Randies L., Shi Y. i wsp., *Proteasome subunit Rpn13 is a novel ubiquitin receptor*, Nature 2008, 453(7194), 481–488, doi: 10.1038/nature06926.
17. Jesenberger V., Jentsch S., *Deadly encounter: ubiquitin meets apoptosis*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002, 3(2), 112–121, doi: 10.1038/nrm731.
18. Konstantinova I.M., Tisimokha A.S., Mittenberg A.G., *Role of proteasomes in cellular regulation*, Int. Rev. Cell Mol. Biol. 2008, 267, 59–124, doi: 10.1016/S1937-6448(08)00602-3.
19. Krogan N.J., Lam M.H.Y., Fillingham J., Keogh M.C., Gebbia M., Li J. i wsp., *Proteasome involvement in the repair of DNA double-strand breaks*, Mol. Cell 2004, 16(6), 1027–1034, doi: 10.1016/j.molcel.2004.11.033.
20. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
21. Liu W.J., Ye L., Huang W.F., Guo L.J., Xu Z.G., Wu H.L. i wsp., *p62 links the autophagy pathway and the ubiquitin-proteasome system upon ubiquitinated protein degradation*, Cell. Mol. Biol. Lett. 2016, 21(29), doi: 10.1186/s11658-016-0031-z.
22. Marschall R.S., Vierstra R.D., *Dynamic regulation of the 26S proteasome: from synthesis degradation*, Front. Mol. Biosci. 2019, 6(40), doi: 10.3389/fmolb.2019.00040.
23. Muratani M., Tansey W.P., *How the ubiquitin-proteasome system controls transcription*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2003, 4(3), 192–201, doi: 10.1038/nrm1049.
24. Niederman G., *Immunological functions of the proteasome*, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2002, 268, 91–136, doi: 10.1007/978-3-642-59414-4_5.
25. Noda N.N., Ohsumi Y., Inagaki F., *Atg8-family interacting motif crucial for selective autophagy*, FEBS Lett. 2010, 584(7), 1379–1385, doi: 10.1016/j.febslet.2010.01.018.
26. Orlowski R.Z., *The role of the ubiquitin-proteasome pathway in apoptosis*, Cell Death Differ. 1999, 6(4), 303–313, doi: 10.1038/sj.cdd.4400505.
27. Peters J.-M., *The anaphase-promoting complex: proteolysis in mitosis and beyond*, Mol. Cell 2002, 9(5), 931–943, doi: 10.1016/s1097-2765(02)00540-3.
28. Sakamoto K.M., *Ubiquitin-dependent proteolysis: its role in human diseases*

- and the design of therapeutic strategies, *Mol. Genet. Metab.* 2002, 77(1–2), 44–56, doi: 10.1016/s1096-7192(02)00146-4.
29. Sandri M., *Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome*, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2013, 45(10), 2121–2129, doi: 10.1016/j.biocel.2013.04.023.
 30. Thomas T., Salcedo-Tacuma D., Smith D.M., *Structure, function, and allosteric regulation of the 20S proteasome by the 11S/PA28 family of proteasome activators*, *Biomolecules* 2023, 13(9), 1326, doi: 10.3390/biom13091326.
 31. Wen X., Klionsky D.J., *The proteasome subunit RPN10 functions as a specific receptor for degradation of the 26S proteasome by macroautophagy in Arabidopsis*, *Autophagy* 2016, 12(6), 905–906, doi: 10.1080/15548627.2016.1171949.
 32. Xu S., Cherok E., Das S., Li S., Roelofs B.A., Ge S.X. i wsp., *Mitochondrial E3 ubiquitin ligase MARCH5 controls mitochondrial fission and cell sensitivity to stress-induced apoptosis through regulation of MiD49 protein*, *Mol. Biol. Cell* 2016, 27(2), 349–359, doi: 10.1091/mbc.E15-09-0678.
 33. Zhang J., Tao P., Deutch N.T., Yu X., Askentijevich I., Zhou Q., *Proteasome-associated syndromes: updates on genetics, clinical manifestations, pathogenesis, and treatment*, *J. Clin. Immunol.* 2024, 44(4), 88, doi: 10.1007/s10875-024-01692-y.
 34. Zhao X., Wan B., Guan D., Li S., Chwat-Edelstein T., *The Mms22-Rtt107 axis dampens the DNA damage checkpoint by reducing the stability of the Rad9 Checkpoint mediator*, *Res. Sq. (Preprint)* 2024, 24, doi: 10.21203/rs.3.rs-4417144/v1.
- ### Rybofagia
1. Beckert B., Abdelshahid M., Schäfer H., Steinchen W., Arenz S., Berninghausen O. i wsp., *Structure of the Bacillus subtilis hibernating 100S ribosome reveals the basis for 70S dimerization*, *EMBO J.* 2017, 36(14), 2061–2072, doi: 10.15252/embj.201696189.
 2. Beckert B., Turk M., Czech A., Berninghausen O., Beckmann R., Ignatova Z. i wsp., *Structure of a hibernating 100S ribosome reveals an inactive conformation of the ribosomal protein S1*, *Nat. Microbiol.* 2018, 3(10), 1115–1121, doi: 10.1038/s41564-018-0237-0.
 3. Dalla Venezia N., Vincent A., Marcel V., Catez F., Diaz J.J., *Emerging role of eukaryote ribosomes in translational control*, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(5), doi: 10.3390/ijms20051226.
 4. Denton D., Kumar S., *Ribophagy: new receptor discovered*, *Cell Res.* 2018, 28(7), 699–700, doi:10.1038/s41422-018-0054-2.
 5. Deosaran E., Larsen K.B., Hua R., Sargent G., Wang Y., Kim S., *NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes*, *J. Cell. Sci.* 2013, 126(4), 939–952, doi: 10.1242/jcs.114819.
 6. Dever T.E., Dinman J.D., Green R., *Translation elongation and recoding in eukaryotes*, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2018, 10(8), doi: 10.1101/cshperspect.a032649.

7. Dunkle J.A., Wang L., Feldman M.B., Pulk A., Chen V.B., Kapral G.J. i wsp., *Structures of the bacterial ribosome in classical and hybrid states of tRNA binding*, Science 2011, 332(6032), 981–984, doi: 10.1126/science.1202692.
8. Franckenberg S., Becker T., Beckmann R., *Structural view on recycling of archaeal and eukaryotic ribosomes after canonical termination and ribosome rescue*, Curr. Opin. Struct. Biol. 2012, 22(6), 786–796, doi: 10.1016/j.sbi.2012.08.002.
9. Gualerzi C.O., Pon C.L., *Initiation of mRNA translation in bacteria: structural and dynamic aspects*, Cell. Mol. Life Sci. 2015, 72(22), 4341–4367, doi: 10.1007/s00018-015-2010-3.
10. Jin M., Klionsky D.J., *Finding a ribophagy receptor*, Autophagy 2018, 14(9), 1479–1480, doi: 10.1080/15548627.2018.1483672.
11. Khaminets A., Heinrich T., Mari M., Grumati P., Huebner A.K., Akutsu M. i wsp., *Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy*, Nature 2015, 522(7556), 354–358, doi: 10.1038/nature14498.
12. Kraft C., Deplazes A., Sohrmann M., Peter M., *Mature ribosomes are selectively degraded upon starvation by an autophagy pathway requiring the Ubp3p/Bre5p ubiquitin protease*, Nat. Cell Biol. 2008, 10(5), 602–610, doi: 10.1038/ncb1723.
13. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
14. Li Y., Sharma M.R., Koripella R.K., Yang Y., Kaushal P.S., Lin Q. i wsp., *Zinc depletion induces ribosome hibernation in mycobacteria*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2018, 115(32), 8191–8196, doi: 10.1073/pnas.1804555115.
15. Mancias J.D., Wang X., Gygi S.P., Harper J.W., Kimmelman A.C., *Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy*, Nature 2014, 509(7498), 105–109, doi: 10.1038/nature13148.
16. Matzov D., Aibara S., Basu A., Zimmerman E., Bashan A., Yap M.N.F. i wsp., *The cryo-EM structure of hibernating 100S ribosome dimer from pathogenic Staphylococcus aureus*, Nat. Commun. 2017, 8(1), 723, doi: 10.1038/s41467-017-00753-8.
17. Mishima Y., Han P., Ishibashi K., Kimura S., Iwasaki S., *Ribosome slowdown triggers codon-mediated mRNA decay independently of ribosome quality control*, EMBO J. 2022, 41(5), doi: 10.15252/embj.2021109256.
18. Morris C., Cluet D., Ricci E.P., *Ribosome dynamics and mRNA turnover, a complex relationship under constant cellular scrutiny*, Wiley Interdiscip. Rev. RNA. 2021, 12(6), doi: 10.1002/wrna.1658.
19. Polikanov Y.S., Steitz T.A., Innis C.A., *A proton wire to couple aminoacyl-tRNA accommodation and peptide-bond formation on the ribosome*, Nat. Struct. Mol. Biol. 2014, 21(9), 787–793, doi: 10.1038/nsmb.2871.
20. Rodnina M.V., *Translation in prokaryotes*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol.

- 2018, 10(9), doi: 10.1101/cshperspect.a032664.
 21. Schuller A.P., Green R., *Roadblocks and resolutions in eukaryotic translation*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018, 19(8), 526–541, doi: 10.1038/s41580-018-0011-4.
 22. Sharma M.R., Manjari S.R., Agrawal E.K., Keshavan P., Koripella R.K., Majumdar S. i wsp., *The structure of a hibernating ribosome in a Lyme disease pathogen*, Nat. Commun. 2023, 14(6961), doi: 10.1038/s41467-023-42266-7.
 23. Thurston T.L.M., Ryzhakov G., Bloor S., von Muhlinen N., Randow F., *The TBK1 adaptor and autophagy receptor NDP52 restricts the proliferation of ubiquitin-coated bacteria*, Nat. Immunol. 2009, 10(11), 1215–1221, doi: 10.1038/ni.1800.
 24. Tumbarello D.A., Manna P.T., Allen M., Bycroft M., Arden S.D., Kendrick-Jones J. i wsp., *The autophagy receptor TAX1BP1 and the molecular motor myosin VI are required for clearance of Salmonella Typhimurium by autophagy*, PLOS Pathog. 2015, 11(10), doi: 10.1371/journal.ppat.1005174.
 25. Wei Y., Chiang W.C., Sumpter R., Mishra P., Levine B., *Prohibitin 2 is an inner mitochondrial membrane mitophagy receptor*, Cell 2017, 168(1), 224–238, doi: 10.1016/j.cell.2016.11.042.
 26. Wyant G.A., Abu-Remaileh M., Frenkel E.M., Laqtom N.N., Dharamdasani V., Lewis C.A. i wsp., *NUFIP1 is a ribosome receptor for starvation-induced ribophagy*, Science 2018, 260(6300), 751–758, doi: 10.1126/science.aar2663.
- ### Peksofagia
1. Alexander A., Cai S.L., Kim J., Nanez A., Sahin M., MacLean K.H. i wsp., *ATM signals to TSC2 in the cytoplasm to regulate mTORC1 in response to ROS*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107(9), 4153–4158, doi: 10.1073/pnas.0913860107.
 2. Alexander A., Walker C.L., *Differential localization of ATM is correlated with activation of distinct downstream signaling pathways*, Cell Cycle. 2010, 9(18), 3685–3686, doi: 10.4161/cc.9.18.13253.
 3. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Cleaning house: selective autophagy of organelles*, Dev. Cell 2017, 41(1), 10–22, doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
 4. Campbell I.G., Nicolai H.M., Foulkes W.D., Senger G., Stamp G.W., Allan G. i wsp., *A novel gene encoding a B-box protein within the BRCA1 region at 17q21.1*, Hum. Mol. Genet. 1994, 3(4), 589–594, doi: 10.1093/hmg/3.4.589.
 5. Chu B.B., Liao Y.C., Qi W., Xie C., Du X., Wang J. i wsp., *Cholesterol transport through lysosome-peroxisome membrane contacts*, Cell 2015, 161(2), 291–306, doi: 10.1016/j.cell.2015.02.019.
 6. Deosaran E., Larsen K.B., Hua R., Sargent G., Wang Y., Kim S. i wsp., *NBR1 acts as an autophagy receptor for peroxisomes*, J. Cell. Sci. 2013, 126(4), 939–952, doi: 10.1242/jcs.114819.
 7. Farmer L.M., Rinaldi M.A., Young P.G., Danan C.H., Burkhardt S.E., Bartel B. i wsp., *Disrupting autophagy restores peroxisome function to an Arabidopsis lon2 mutant and reveals a role for*

- the LON2 protease in peroxisomal matrix protein degradation, *Plant Cell*. 2013, 25(10), 4085–4100, doi: 10.1105/tpc.113.113407.
8. Farré J.C., Manjithaya R., Mathewson R.D., Subramani S., *PpAtg30 tags peroxisomes for turnover by elective autophagy*, *Dev. Cell* 2008, 14(3), 365–376, doi: 10.1016/j.devcel.2007.12.011.
 9. Feng P., Wu X., Erramilli S.K., Paulo J.A., Knejski P., Gygi S.P. i wsp., *A peroxisomal ubiquitin ligase complex forms a retrotranslocation channel*, *Nature* 2022, 607, 374–380, doi: 10.1038/s41586-022-04903-x.
 10. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, *Nat. Cell. Biol.* 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
 11. Germain K., Kim P.K., *Pexophagy: a model for selective autophagy*, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(2), 578, doi: 10.3390/ijms21020578.
 12. Grygiel-Górniak B., *Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications – a review*, *Nutr. J.* 2014, 13(17), doi: 10.1186/1475-2891-13-17.
 13. Hua R., Cheng D., Coyaud É., Freeman S., Pietro E.D., Wang Y. i wsp., *VAPs and ACBD5 tether peroxisomes to the ER for peroxisome maintenance and lipid homeostasis*, *J. Cell Biol.* 2017, 216(2), 367–377, doi: 10.1083/jcb.201608128.
 14. Kirkin V., Lamark T., Sou Y.S., Bjørkøy G., Nunn J.L., Bruun J.A. i wsp., *A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates*, *Mol. Cell*. 2009, 33(4), 505–516, doi: 10.1016/j.molcel.2009.01.020.
 15. Koch J., Pranjić K., Huber A., Ellinger A., Hartig A., Kragler F. i wsp., *PEX11 family members are membrane elongation factors that coordinate peroxisome proliferation and maintenance*, *J. Cell Sci.* 2010, 123(19), 3389–3400, doi: 10.1242/jcs.064907.
 16. Law K.B., Bronte-Tinkew D., Di Pietro E., Snowden A., Jones R.O. i wsp., *The peroxisomal AAA ATPase complex prevents pexophagy and development of peroxisome biogenesis disorders*, *Autophagy* 2017, 13(5), 868–884, doi: 10.1080/15548627.2017.1291470.
 17. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, *Theranostics* 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
 18. Mattiazzi Ušaj M., Brložnik M., Kaferle P., Žitnik M., Wolinski H., Leitner F. i wsp., *Genome-wide localization study of Yeast Pex11 identifies peroxisome-mitochondria interactions through the ERMES complex*, *J. Mol. Biol.* 2015, 427(11), 2072–2087, doi: 10.1016/j.jmb.2015.03.004.
 19. Motley A.M., Nuttall J.M., Hettema E.H., *Pex3-anchored Atg36 tags peroxisomes for degradation in *Saccharomyces cerevisiae**, *EMBO J.* 2012, 31(13), 2852–2868, doi: 10.1038/emboj.2012.151.
 20. Nawarathnage S., Tseng Y.J., Soleimani S., Smith T., Podroza Romo M.J., Abiodun W.O. i wsp., *Fusion crystallization*

- reveals the behavior of both the 1TEL crystallization chaperone and the TNK1 UBA domain, *bioRxiv* [preprint] 2023, doi: 0.1101/2023.06.14.544429.
21. Platta H.W., Magraoui F.E., Bäumer B.E., Schlee D., Girzalsky W., Erdmann R., *Pex2 and pex12 function as protein-ubiquitin ligases in peroxisomal protein import*, *Mol. Cell. Biol.* 2009, 29(20), 5505–5516, doi: 10.1128/MCB.00388-09.
 22. Saleem R.A., Knoblauch B., Mast F.D. Smith J.J., Boyle J., Dobson C.M. i wsp., *Genome-wide analysis of signaling networks regulating fatty acid-induced gene expression and organelle biogenesis*, *J. Cell Biol.* 2008, 181(2), 281–292, doi: 10.1083/jcb.200710009.
 23. Schrader M., Fahimi H.D., *Peroxisomes and oxidative stress*, *Biochim. Biophys. Acta* 2006, 1763(12), 1755–1766, doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.09.006.
 24. Schrader M., Bonelamp N.A., Islinger M., *Fission and proliferation of peroxisomes*, *Biochim. Biophys. Acta* 2012, 1822(9), 1343–1357, doi: 10.1016/j.bbadis.2011.12.014.
 25. Sugiura A., Mattie S., Prudent J., McBride H.M., *Newly born peroxisomes are a hybrid of mitochondrial and ER-derived pre-peroxisomes*, *Nature* 2017, 542(7640), 251–254, doi: 10.1038/nature21375.
 26. Tripathi D.N., Walker C.L., *The peroxisome as a cell signaling organelle*, *Curr. Opin. Cell Biol.* 2016, 39, 109–112, doi: 10.1016/j.ceb.2016.02.017.
 27. Tsilibaris V., Maenhaut-Michel G., Van Melder L., *Biological roles of the Lon ATP-dependent protease*, *Res. Microbiol.* 2006, 157(8), 701–713, doi: 10.1016/j.resmic.2006.05.004.
 28. Wickramaratne A.C., Liao J.Y., Doyle S.M., Hoskins J.R., Puller G., Scott M.L. i wsp., *J-domain proteins from binary complexes with Hsp90 and ternary complexes with Hsp90 and Hsp70*, *J. Mol. Biol.* 2023, 435(17), doi: 10.1016/j.jmb.2023.168184.
 29. Yamashita S., Abe K., Takemichi Y., Fujiki Y., *The membrane peroxin PEX3 induces peroxisome-ubiquitination-linked pexophagy*, *Autophagy* 2014, 10(9), 1549–1564, doi: 10.4161/auto.29329.
 30. Zhang J., Kim J., Alexander A., Cai S., Tripathi D.N., Dere R. i wsp., *A tuberosclerosis complex signaling node at the peroxisome regulates mTORC1 and autophagy in response to ROS*, *Nat. Cell Biol.* 2013, 15(10), 1186–1196, doi: 10.1038/ncb2822.
 31. Zhang S.O., Trimble R., Guo F., Mak H.Y., *Lipid droplets as ubiquitinous fat storage organelles in C. elegans*, *BMC Cell Biol.* 2010, 11(96), doi: 10.1186/1471-2121-11-96.
 32. Zientara-Rytter K., Subramani S., *Autophagic degradation of peroxisomes in mammals*, *Biochem. Soc. Trans.* 2016, 44(2), 431–440, doi: 10.1042/BST20150268.

Lipofagia

1. Bickel P.E., Tansey J.T., Welte M.A., *PAT proteins, an ancient family of lipid droplet proteins that regulate cellular lipid stores*, *Biochim. Biophys. Acta.* 2009, 1791(6), 419–440, doi: 10.1016/j.bbalip.2009.04.002.

2. Das S., Dey S., Patra S., Bera A., Ghosh T., Prasad B. i wsp., *BODIPY-based molecules for biomedical applications*, *Biomolecules* 2023, 13(12), 1723, doi: 10.3390/biom13121723.
3. Deem J.D., Faber C., Morton G.J., *AgRP neurons: regulators of feeding, energy expenditure, and behavior*, *FEBS J.* 2022, 289(8), 2362–2381, doi: 10.1111/febs.16176.
4. Ding W.X., Li M., Yin K.M., *Selective taste of ethanol-induced autophagy for mitochondria and lipid droplets*, *Autophagy* 2011, 7(2), 248–249, doi: 10.4161/auto.7.2.14347.
5. Dong H., Czaja M.J., *Regulation of lipid droplets by autophagy*, *Trends Endocrinol. Metab.* 2011, 22(6), 234–240, doi: 10.1016/j.tem.2011.02.003.
6. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, *Nat. Cell. Biol.* 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
7. Gómez de Cedrón M., Ramirez de Molina A., *Microtargeting cancer metabolism: opening new therapeutic windows based on lipid metabolism*, *J. Lipid Res.* 2016, 57(2), 193–206, doi: 10.1194/jlr.R061812.
8. Hsieh K., Lee Y.K., Londos C., Raaka B.M., Dalen K.T., Kimmel A.R., *Perilipin family members preferentially sequester to either triacylglycerol-specific or cholesteryl-ester-specific intracellular lipid storage droplets*, *J. Cell Sci.* 2012, 125(17), 4067–4076, doi: 10.1242/jcs.104943.
9. Kaur J., Debnath J., *Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2015, 16(8), 461–472, doi: 10.1038/nrm4024.
10. Kaushik S., Rodriguez-Navarro J.A., Arias E., Kiffin R., Sahu S., Schwartz G.J. i wsp., *Autophagy in hypothalamic AgRP neurons regulates food intake and energy balance*, *Cell Metab.* 2011, 14(2), 173–183, doi: 10.1016/j.cmet.2011.06.008.
11. Khaldoun S.A., Emond-Boisjoly M.A., Chateau D., Carrière V., Lacasa M., Rousslet M. i wsp., *Autophagosomes contribute to intracellular lipid distribution in enterocytes*, *Mol. Biol. Cell*, 2014, 25(1), 118–132, doi: 10.1091/mbc.E13-06-0324.
12. Kimmel A.R., Brasaemle D.L., McAndrews-Hill M., Sztalryd C. Londos C., *Adoption of BERILIPIN as a unifying nomenclature for the mammalian PAT-family of intracellular lipid storage droplet proteins*, *J. Lipid Res.* 2010, 51(3), 468–471, doi: 10.1194/jlr.R000034.
13. Kloska A., Węsierska M., Malinowska M., Gabig-Cimińska M., Jakóbkiewicz-Banecka J., *Lipophagy and Lipolysis status in lipid storage and lipid metabolism diseases*, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(17), doi: 10.3390/ijms21176113.
14. Kreitzer A.C., *Physiology and pharmacology of striatal neurons*, *Annu. Rev. Neurosci.* 2009, 32, 127–147, doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135422.
15. Lam T., Harmancey R., Vasquez H., Gilbert B., Patel N., Hariharan V. i wsp.,

- Reversal of intramyocellular lipid accumulation by lipophagy and a p62-mediated pathway*, Cell Death Discov. 2016, 2(16061), doi: 10.1038/cddiscovery.2016.61.
16. Lass A., Zimmermann R., Oberer M., Zechner R., *Lipolysis – a highly regulated multi-enzyme complex mediates the catabolism of cellular fat stores*, Prog. Lipid Res. 2011, 50(1), 14–27, doi: 10.1016/j.plipres.2010.10.004.
 17. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
 18. Liu K., Czaja M.J., *Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy*, Cell Death Differ. 2013, 20(1), 3–11, doi: 10.1038/cdd.2012.63.
 19. Patel D., Witt S.N., *Ethanolamine and phosphatidylethanolamine: partners in health and disease*, Oxid. Med. Cell. Longev. 2017, doi: 10.1155/2017/4829180.
 20. Schreiber R., Xie H., Schweiger M., *Of mice and men: the physiological role of adipose triglyceride lipase (ATGL)*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids. 2019, 1864(6), 880–899, doi: 10.1016/j.bbalip.2018.10.008.
 21. Schulze R.J., Krueger E.W., Weller S.G., Johnson K.M., Casey C.A., Schott M.B. i wsp., *Direct lysosome-based autophagy of lipid droplets in hepatocytes*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2020, 117(51), 32443–32452, doi: 10.1073/pnas.2011442117.
 22. Shpilka T., Elazar Z., *Lipid droplets regulate autophagosome biogenesis*, Autophagy 2015, 11(11), 2130–2131, doi: 10.1080/15548627.2015.1093719.
 23. Shpilka T., Welter E., Borovsky N., Amar N., Mari M., Reggiori F. i wsp., *Lipid droplets and their component triglycerides and sterol esters regulate autophagosome biogenesis*, EMBO J. 2015, 34(16), 2117–2131, doi: 10.15252/emboj.201490315.
 24. Singh R., Kaushik S., Wang Y., Xiang Y., Novak I., Komatsu M. i wsp., *Autophagy regulates lipid metabolism*, Nature 2009, 458(7242), 1131–1135, doi: 10.1038/nature07976.
 25. Ward C., Martinez-Lopez N., Otten E.G., Carroll B., Maetzel D., Singh R. i wsp., *Autophagy, lipophagy and lysosomal lipid storage disorders*, Biochim. Biophys. Acta. 2016, 1861(4), 269–284, doi: 10.1016/j.bbalip.2016.01.006.
 26. Xu C., Fan J., *Links between autophagy and lipid droplet dynamics*, J. Exp. Bot. 2022, 73(9), 2848–2858, doi: 10.1093/jxb/erac003.
 27. Xu X., Grijalva A., Skowronski A., van Eijk M., Serlie M.J., Ferrante A.W., *Obesity activates a program of lysosomal-dependent lipid metabolism in adipose tissue macrophages independently of classic activation*, Cell Metab. 2013, 18(6), 816–830, doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.001.
 28. Zechner R., Madeo F., Kratky D., *Cytosolic lipolysis and lipophagy: two sides of the same coin*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol.

2017, 18(11), 671–684, doi: 10.1038/nrm.2017.76.

29. Zhang S., Peng X., Yang S., Li X., Huang M., Wei S. i wsp., *The regulation, function, and role of lipophagy, a form of selective autophagy, in metabolic disorders*, Cell Death Dis. 2022, 13(2), 132, doi: 10.1038/s41419-022-04593-3.

Nukleofagia

1. Akinduro O., Sully K., Patel A., Robinson D.J., Chikh A., McPhail G. i wsp., *Constitutive autophagy and nucleophagy during epidermal differentiation*, J. Invest. Dermatol. 2016, 136(7), 1460–1470, doi: 10.1016/j.jid.2016.03.016.
2. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Cleaning house: selective autophagy of organelles*, Dev. Cell 2017, 41(1), 10–22, doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016.
3. Barba-Aliaga M., Alepuz P., *Role of eIF5A in mitochondrial function*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(3), doi: 10.3390/ijms23031284.
4. Baron O., Boudi A., Dias C., Schilling M., Nölle A., Vizcay-Barrena G. i wsp., *Stall in canonical autophagy-lysosome pathways prompts nucleophagy-based nuclear breakdown in neurodegeneration*, Curr. Biol. 2017, 27(23), 3626–3642, doi: 10.1016/j.cub.2017.10.054.
5. Bertrand A.T., Brull A., Azibani F., Benarroch L., Chikhaoui K., Stewart C.L. i wsp., *Lamin A/C assembly defects in LMNA-congenital muscular dystrophy id responsible for the increased severity of the disease compared with Emery-Dreifuss muscular dystrophy*, Cells 2020, 9(4), 844, doi: 10.3390/cells9040844.
6. Boisvert F.M., van Koningsbruggen S., Navascués J., Lamond A.I., *The multifunctional nucleolus*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2007, 8(7), 574–585, doi: 10.1038/nrm2184.
7. Cao Y., Wang Y., Saab W.F.A., Yang F., Pessin J.E., Backer J.M., *NRBF2 regulates macroautophagy as a component of Vps34 complex I*, Biochem. J. 2014, 461(2), 315–322, doi: 10.1042/BJ20140515.
8. Changou C.A., Chen Y.R., Xing L., Yen Y., Chuang F.Y.S., Cheng R.H. i wsp., *Arginine starvation-associated atypical cellular death involves mitochondrial dysfunction, nuclear DNA leakage, and chromatin autophagy*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014, 111(39), 14147–14152, doi: 10.1073/pnas.1404171111.
9. Conti E., Uy M., Leighton L., Blobel G., Kuroyan J., *Crystallographic analysis of the recognition of a nuclear localization signal by the nuclear import factor karyopherin alpha*, Cell 1998, 94(2), 193–204, doi: 10.1016/S0092-8674(00)81419-1.
10. Dechat T., Pflieger K., Sengupta K., Shimi T., Shumaker D.K., Solimando L. i wsp., *Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin*, Genes Dev. 2008, 22(7), 832–853, doi: 10.1101/gad.1652708.
11. DeFranco D.B., *Navigating steroid hormone receptors through the nuclear compartment*, Mol. Endocrinol. 2002, 16(7), 1449–1455, doi: 10.1210/mend.16.7.0880.

12. de Oca R.M., Shoemaker C.J., Gucek M., Cole R.N., Wilson K.L., *Barrier-to-autointegration factor proteome reveals chromatin-regulatory partners*, PLOS One 2009, 4(9), doi: 10.1371/journal.pone.0007050.
13. Dittmer T.A., Misteli T., *The lamin protein family*, Genome Biol. 2011, 12(5), doi: 10.1186/gb-2011-12-5-222.
14. Dou Z., Ivanov A., Adams P.D., Berger S.L., *Mammalian autophagy degrades nuclear constituents in response to tumorigenic stress*, Autophagy 2016, 12(8), 1416–1417, doi: 10.1080/15548627.2015.1127465.
15. Dou Z., Xu C., Donahue G., Shimi T., Pan J.A., Zhu J. i wsp., *Autophagy mediates degradation of nuclear lamina*, Nature 2015, 527(7576), 105–109, doi: 10.1038/nature15548.
16. Ehrenhofer-Murray A.E., *Chromatin dynamics at DNA replication, transcription and repair*, Eur. J. Biochem. 2004, 271(12), 2335–2349, doi: 10.1111/j.1432-1033.2004.04162.x.
17. Engelman A.N., *HIV capsid and integration targeting*, Viruses 2021, 13(1), 125, doi: 10.3390/v13010125.
18. Escudeiro-Lopes S., Filimonenko V.V., Jarolimová L., Hozák P., *Lamin A/C and PI(4,5)P2-A novel complex in the cell nucleus*, Cells 2024, 13(5), 399, doi: 10.3390/cells13050399.
19. Feng Q., Bian X., Liu X., Wang Y., Zhou H., Ma X. i wsp., *Intracellular expression of arginine deaminase activates the mitochondrial apoptosis pathway by inhibiting cytosolic ferritin and inducing chromatin autophagy*, BMC Cancer 2020, 20(1), 665, doi: 10.1186/s12885-020-07133-4.
20. Field G.C., Pavlyk I., Szlosarek P.W., *Bench-to-bedside studies of arginine deprivation in cancer*, Molecules 2023, 28(5), 2150, doi: 10.3390/molecules28052150.
21. Fried H., Kutay U., *Nucleocytoplasmic transport: taking an inventory*, Cell. Mol. Life Sci. 2003, 60(8), 1659–1688, doi: 10.1007/s00018-003-3070-3.
22. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
23. Georgala P., Carr C.B., Price D.J., *The role of Pax6 in forebrain development*, Dev. Neurobiol. 2011, 71(8), 690–709, doi: 10.1002/dneu.20895.
24. Goldfarb D.S., Corbett A.H., Mason D.A., Harreman M.T., Adam S.A., *Importin alpha: a multipurpose nuclear-transport receptor*, Trends Cell Biol. 2004, 14(9), 505–514, doi: 10.1016/j.tcb.2004.07.016.
25. Gruenbaum Y., Foisner R., *Lamins: nuclear intermediate filament proteins with fundamental functions in nuclear mechanics and genome regulation*, Annu. Rev. Biochem. 2015, 84, 131–164, doi: 10.1146/annurev-biochem-060614-034115.
26. Gruss O.J., Meduri R., Schilling M., Fischera U., *UsnRNA biogenesis and regulation*, Chromosoma 2017, 126(5), 577–593, doi: 10.1007/s00412-017-0637-6.
27. Grigoryev S.A., Bulynko Y.A., Popova E.Y., *The end adjusts the means:*

- heterochromatin remodeling during terminal cell differentiation*, Chromosome Res. 2006, 14(1), 53–69, doi: 10.1007/s10577-005-1021-6.
28. Hernandez-Verdun D., *Nucleolus: from structure to dynamics*, Histochem. Cell Biol. 2006, 125(1–2), 127–137, doi: 10.1007/s00418-005-0046-4.
 29. Huang R., Liu W., *Identifying an essential role of nuclear LC3 for autophagy*, Autophagy 2015, 11(5), 852–853, doi: 10.1080/15548627.2015.1038016.
 30. Huang R., Xu Y., Wan W., Shou X., Qian J., You Z. i wsp., *Deacetylation of nuclear LC3 drives autophagy initiation under starvation*, Mol. Cell 2015, 57(3), 456–466, doi: 10.1016/j.molcel.2014.12.013.
 31. Isakson P., Holland P., Simonsen A., *The role of ALFY in selective autophagy*, Cell Death Differ. 2013, 20(1), 12–20, doi: 10.1038/cdd.2012.66.
 32. Ivanov A., Pawlikowski J., Manoharan I., van Tuyn J., Nelson D.M., Rai T.S. i wsp., *Lysosome-mediated processing of chromatin in senescence*, J. Cell Biol. 2013, 202(1), 129–143, doi: 10.1083/jcb.201212110.
 33. Kang R., Zeh H.J., Lotze M.T., Tang D., *The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis*, Cell Death Differ. 2011, 18(4), 571–580, doi: 10.1038/cdd.2010.191.
 34. Khaminets A., Heinrich T., Mari M., Grumati P., Huebner A.K., Akutsu M. i wsp., *Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy*, Nature 2015, 522(7556), 354–358, doi: 10.1038/nature14498.
 35. Kinyamu H.K., Archer T.K., *Modifying chromatin to permit steroid hormone receptor-dependent transcription*, Biochim. Biophys. Acta. 2004, 1677(1–3), 30–45, doi: 10.1016/j.bbexp.2003.09.015.
 36. Krick R., Muehe Y., Prick T., Bremer S., Schlotterhose P., Eskelinen E.L. i wsp., *Piecemeal microautophagy of the nucleus requires the core macroautophagy genes*, Mol. Biol. Cell, 2008, 19(10), 4492–4505, doi: 10.1091/mbc.E08-04-0363.
 37. Krol J., Krzyzosiak W., *Structure analysis of microRNA precursors*, Methods Mol. Biol. 2006, 342, 19–22, doi: 10.1385/1-59745-123-1:19.
 38. Kung H.J., Changou C.A., Li C.F., Ann D.K., *Chromatophagy: autophagy goes nuclear and captures broken chromatin during arginine-starvation*, Autophagy 2015, 11(2), 419–421, doi: 10.1080/15548627.2015.1009789.
 39. Kvam E., Goldfarb D.S., *Nucleus-vacuole junctions and piecemeal microautophagy of the nucleus in S. cerevisiae*, Autophagy 2007, 3(2), 85–92, doi: 10.4161/auto.3586.
 40. Lee I.H., Kawai K., Fergusson M.M., Rovira I., Bishop A.J.R., Motoyama N. i wsp., *Atg7 modulates p53 activity to regulate cell cycle and survival during metabolic stress*, Science 2012, 336(6078), 225–228, doi: 10.1126/science.1218395.
 41. Leung S.W., Harreman M.T., Hodel M.R., Hodel A.E., Corbett A.H., *Dissection of the karyopherin alpha nuclear localization signal (NLS)-binding groove: functional requirements for NLS binding*, J. Biol. Chem. 2003,

- 278(43), 41947–41953, doi: 10.1074/jbc.M307162200.
42. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, *Theranostics* 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
43. Liang N., Liu X., Zhang S., Sun H., *The role of Beclin 1 in IR-induced crosstalk between autophagy and G2/M cell cycle arrest*, *Cell. Signal.* 2019, 62, doi: 10.1016/j.cellsig.2019.109353.
44. Linder M.I., Mizoguchi Y., Hesse S., Csaba G., Talematsu M., Lyszkiewicz M. i wsp., *Human genetic defects in SRP19 and SRPRA cause severe congenital neutropenia with distinctive proteome changes*, *Blood* 2023, 141(6), 645–658, doi: 10.1182/blood.2022016783.
45. Liu J., Arora N., Zhou Y., *RAS GTPases and interleaflet coupling in the plasma membrane*, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2023, 15(9), doi: 10.1101/cshperspect.a041414.
46. Long Y., Cheng Y., Yang J., Yang T., Lai Y., *Abeta-induced presynaptic release of UBC9 through extracellular vesicles involves SNAP23*, *Neurosci. Lett.* 2022, 785(136771), doi: 10.1016/j.neulet.2022.136771.
47. Lu J., He L., Behrends C., Araki M., Araki K., Wang Q.J. i wsp., *NRBF2 regulates autophagy and prevents liver injury by modulating Atg14L-linked phosphatidylinositol-3 kinase III activity*, *Nat. Commun.* 2014, 5(3920), doi: 10.1038/ncomms4920.
48. Luzhna L., Kathiria P., Kovalchuk O., *Micronuclei in genotoxicity assessment: from genetics to epigenetics and beyond*, *Front. Genet.* 2013, 4(131), doi: 10.3389/fgene.2013.00131.
49. Ma Q., Lu Q., Lei K., Zhao J., Sun W., Huang D. i wsp., *Relationship between HuR and tumor drug resistance*, *Clin. Transl. Oncol.* 2023, 25(7), 1999–2014, doi: 10.1007/s12094-023-03109-5.
50. Maraldi N.M., Capanni C., Cenni V., Fini M., Lattanzi G., *Laminopathies and lamin-associated signaling pathways*, *J. Cell Biochem.* 2011, 112(4), 979–992, doi: 10.1002/jcb.22992.
51. McKenna N.J., O'Malley B.W., *Combinational control of gene expression by nuclear receptors and coregulators*, *Cell* 2002, 108(4), 465–474, doi: 10.1016/s0092-8674(02)00641-4.
52. Meng Z., Bian X., Ma L., Zhang G., Ma Q., Xu Q. i wsp., *UBC9 stabilizes PFKFB3 to promote aerobic glycolysis and proliferation of glioblastoma cells*, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2023, 165(106491), doi: 10.1016/j.biocel.2023.106491.
53. Mijaljica D., Prescott M., Devenish R., *A late form of nucleophagy in *Saccharomyces cerevisiae**, *PLOS One* 2012, 7(6), doi: 10.1371/journal.pone.0040013.
54. Mijaljica D., Prescott M., Devenish R., *The intricacy of nuclear membrane dynamics during nucleophagy*, *Nucleus* 2010, 1(3), 213–223, doi: 10.4161/nucl.1.3.11738.
55. Millen J.I., Krick R., Prick T., Thumm M., Goldfarb D.S., *Measuring piecemeal microautophagy of the nucleus in *Saccharomyces cerevisiae**, *Autophagy*

- 2009, 5(1), 75–81, doi: 10.4161/auto.5.1.7181.
56. Mochida K., Oikawa Y., Kimura Y., Kirisako H., Hirano H., Ohsumi Y. i wsp., *Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus*, Nature 2015, 522(7556), 359–362, doi: 10.1038/nature14506.
57. Mosammaparast N., Pemberton L.F., *Karyopherins: from nuclear-transport mediators to nuclear-function regulators*, Trends Cell Biol. 2004, 14(10), 547–556, doi: 10.1016/j.tcb.2004.09.004.
58. Moskwa P., Paclet M.H., Dagher M.C., Ligeti E., *Autoinhibition of p50 Rho GTPase-activating protein (GAP) is released by prenylated small GTPases*, J. Biol. Chem. 2005, 280(8), 6716–6720, doi: 10.1074/jbc.M412563200.
59. Nakatogawa H., Mochida K., *Reticulophagy and necleophagy: new findings and unsolved issues*, Autophagy 2015, 11(12), 2377–2378, doi: 10.1080/15548627.2015.110666.
60. Nettles K.W., Greene G.L., *Ligand control of coregulator recruitment to nuclear receptors*, Annu. Rev. Physiol. 2005, 67, 309–333, doi: 10.1146/annurev.physiol.66.032802.154710.
61. Nguyen K.T., Holloway M.P., Altura R.A., *The CRM1 nuclear export protein in normal development and disease*, Int. J. Biochem. Mol. Biol. 2012, 3(2), 137–151.
62. Ohashi Y., *Class III phosphatidylinositol 3-kinase complex I subunit NRBF2/Atg38 – from cell and structural biology to health and disease*, Autophagy 2021, 17(12), 3897–3907, doi: 10.1080/15548627.2021.1872240.
63. Okubo K., Mitani H., Naruse K., Kon-do M., Shima A., Tanaka M. i wsp., *Conserved physical linkage of GnRH-R and RBK8 in the medaka and human genomes*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002, 293(1), 327–331, doi: 10.1016/S0006-291X(02)00161-4.
64. Otto F.B., Thumm M., *Nucleophagy – implications for microautophagy and health*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(12), 4506, doi: 10.3390/ijms21124506.
65. Otto F.B., Thumm M., *Mechanistic dissection of macro- and micronucleophagy*, Autophagy 2021, 17(3), 626–639, doi: 10.1080/15548627.2020.1725402.
66. Park Y.E., Kayashi Y.K., Bonne Gi., Arimura T., Noguchi S., Nonaka I. i wsp., *Autophagic degradation of nuclear components in mammalian cells*, Autophagy 2009, 5(6), 795–804, doi: 10.4161/auto.8901.
67. Pemberton L.F., Paschal B.M., *Mechanisms of receptor-mediated nuclear import and nuclear export*, Traffic 2005, 6(3), 187–198, doi: 10.1111/j.1600-0854.2005.00270.x.
68. Pinto-Costa R., Sousa M.M., *Profilin as a dual regulator of actin and microtubule dynamics*, Cytoskeleton (Hoboken) 2020, 77(3–4), 76–83, doi: 10.1002/cm.21586.
69. Plafker K.S., Nguyen L., Barneche M., Mirza S., Crawford D., Plafker S.M., *The ubiquitin-conjugating enzyme UbcM2 can regulate the stability and activity of the antioxidant transcription factor Nrf2*, J. Biol. Chem. 2010,

- 285(30), 23064–23074, doi: 10.1074/jbc.M110.121913.
70. Prokocimer M., Barkan R., Gruenbaum Y., *Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription*, Aging Cell. 2013, 12(4), 533–543, doi: 10.1111/accel.12070.
71. Prokocimer M., Davidovich M., Nissir-Rafinia M., Wiesel-Motiuk N., Bar D.Z., Barkan R. i wsp., *Nuclear lamins: key regulators of nuclear structure and activities*, J. Cell Mol. Med. 2009, 13(6), 1059–1085, doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00676.x.
72. Rello-Varona S., Lissa D., Shen S., Nico-Santano M., Senovilla L., Mariño G. i wsp., *Autophagic removal of micronuclei*, Cell Cycle. 2012, 11(1), 170–176, doi: 10.4161/cc.11.1.18564.
73. Roberts P., Moshitch-Moshkovitz S., Kvam E., O'Toole E., Winey M., Goldfarb D.S., *Piecemeal microautophagy of nucleus in Saccharomyces cerevisiae*, Mol. Biol. Cell. 2003, 14(1), 129–141, doi: 10.1091/mbc.e02-08-0483.
74. Savory J.G., Hsu B., Laquian I.R., Giffin W., Reich T., Haché R.J. i wsp., *Discrimination between NL1-and NL2-mediated nuclear localization of the glucocorticoid receptor*, Mol. Cell. Biol. 1999, 19(2), 1025–1037, doi: 10.1128/mcb.19.2.1025.
75. Schupp M., Lazar M.A., *Endogenous ligands for nuclear receptors: digging deeper*, J. Biol. Chem. 2010, 285(52), 40409–40415, doi: 10.1074/jbc.R110.182451.
76. Shank L.C., Paschal B.M., *Nuclear transport of steroid hormone receptors*, Crit. Rev. Eukaryot Gene. Expr. 2005, 15(1), 49–73, doi: 10.1615/critreveukaryotgeneexpr.v15.i1.40.
77. Shepard P., Hertel K.J., *The SR protein family*, Genome Biol. 2009, 10(10), 242, doi: 10.1186/gb-2009-10-10-242.
78. Shimi T., Pfliegerhaer K., Kojima S., Pack C.G., Solovei I., Goldman A.R. i wsp., *The A- and B-type nuclear lamin networks: microdomains involved in chromatin organization and transcription*, Genes. Dev. 2008, 22(24), 3409–3421, doi: 10.1101/gad.1735208.
79. Siculella L., Giannotti L., Di Chiara Stanca B., Spedicato F., Calcagnile M., Quarta S. i wsp., *A comprehensive understanding of hnRNP A1 role in cancer: new perspectives on binding with non-coding RNA*, Cancer Gene Ther. 2023, 30(3), 394–403, doi: 10.1038/s41417-022-00571-1.
80. Simon H.U., Yousefi S., Schmid I., Friis R., *Atg5 can regulate p53 expression and activation*, Cell Death Dis. 2014, 5(7), doi: 10.1038/cddis.2014.308.
81. Sorokin A.V., Kim E.R., Ovchinnikov L.P., *Nucleocytoplasmic transport of proteins*, Biochemistry (Mosc). 2007, 72(13), 1439–1457, doi: 10.1134/S0006297907130032.
82. Stade K., Ford C.S., Guthrie C., Weis K., *Exportin 1 (Crm1p) is an essential nuclear export factor*, Cell 1997, 90(6), 1041–1050.
83. Weis K., *Regulating access to the genome: nucleocytoplasmic transport throughout the cell cycle*, Cell 2003, 112(4), 441–451, doi: 10.1016/S0092-8674(03)00082-5.

84. Xu F, Fang Y, Yan L, Xu L, Zhang S, Cao Y. i wsp., *Nuclear localization of Beclin 1 promotes radiation-induced DNA damage repair independent of autophagy*, Sci. Rep. 2017, 7(45385), doi: 10.1038/s41598-019-41388-7.
 85. You Z., Xu Y., Wan W., Zhou L., Li J., Zhou T. i wsp., *TP53INP2 contributes to autophagosome formation by promoting LC3-ATG7 interaction*, Autophagy 2019, 15(8), 1309–1321, doi: 10.1080/15548627.2019.1580510.
 86. Zhang L., Zhao J., Ding W.X., Xia M., *GFP-LC3 high-content assay for screening autophagy modulators*, Methods Mol. Biol., 2022, 2474, 83–89, doi: 10.1007/978-1-0716-2213-1_9.
 87. Zhou Z.X., Sar M., Simental J.A., Lane M.V., Wilson E.M., *A ligand-dependent bipartite nuclear targeting signal in the human androgen receptor. Requirement for the DNA-binding domain and modulation by NH2-terminal and carboxyl-terminal sequences*, J. Biol. Chem. 1994, 269(18), 13115–13123.
- Agrefagia**
1. Chen J., Zhao H., Liu M., Chen L., *A new perspective on the autophagic and non-autophagic functions of the GABA-RAP protein family: a potential therapeutic target for human diseases*, Mol. Cell Biochem. 2023, 479, 1415–1441, doi: 10.1007/s11010-023-04800-5.
 2. Clausen T.H., Lamark T., Isakson P., Finley K., Larsen K.B., Brech A. i wsp., *p62/SQSTM1 and ALFY interact to facilitate the formation of p62 bodies/ALIS and their degradation by autophagy*, Autophagy 2010, 6(3), 330–344, doi: 10.4161/auto.6.3.11226.
 3. Danieli A., Martens S., *p62-mediated phase separation at the intersection of the ubiquitin-proteasome system and autophagy*, J. Cell Sci. 2018, 131(19), doi: 10.1242/jcs.214304.
 4. Filimonenko M., Isakson P., Finley K.D., Anderson M., Jeong H., Melia T.J. i wsp., *The selective macroautophagic degradation of aggregated proteins requires the PI3P-binding protein Alfy*, Mol. Cell 2010, 38(2), 265–279, doi: 10.1016/j.molcel.2010.04.007.
 5. Fox L.M., Kim K., Johnson C.W., Chen S., Croce K.R., Victor M.B. i wsp., *Huntington's disease pathogenesis is modified in vivo by Alfy/Wdfy3 and selective macroautophagy*, Neuron 2020, 105(5), 813–821, doi: 10.1016/j.neuron.2019.12.003.
 6. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
 7. Germain K., Kim P.K., *Pexophagy: a model for selective autophagy*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(2), 578, doi: 10.3390/ijms21020578.
 8. Han H., Wei W., Duan W., Guo Y., Li Y., Wang J. i wsp., *Autophagy-linked FYVE protein (Alfy) promotes autophagic removal of misfolded proteins involved in amyotrophic lateral sclerosis (ALS)*, In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim. 2015, 51(3), 249–263, doi: 10.1007/s11626-014-9832-4.
 9. Hao R., Nanduri P., Rao Y., Panichelli R.S., Ito A., Yoshida M. i wsp.,

- Proteasomes activate aggresome disassembly and clearance by producing unanchored ubiquitin chains*, Mol. Cell 2013, 51(6), 819–828, doi: 10.1016/j.molcel.2013.08.016.
10. Hatanaka A., Nakada S., Matsumoto G., Satoh K., Aketa I., Watanabe A. i wsp., *The transcription factor NRF1 (NF-F2L1) activates aggrephagy by inducing p62 and GABARAPL1 after proteasome inhibition to maintain proteostasis*, Sci. Rep. 2023, 13(1), 14405, doi: 10.1038/s41598-023-41492-9.
 11. Kim P.K., Hailey D.W., Mullen R.T., Schwartz J.L., *Ubiquitin signals autophagic degradation of cytosolic proteins and peroxisomes*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008, 105(52), 20567–20574, doi: 10.1073/pnas.0810611105.
 12. Kirkin V., Lamark T., Sou Y.S., Sjørkøy G., Nunn J.L., Bruun J.A. i wsp., *A role for NBR1 in autophagosomal degradation of ubiquitinated substrates*, Mol. Cell. 2009, 33(4), 505–516, doi: 10.1016/j.molcel.2009.01.020.
 13. Kirkin V., McEwan D.G., Novak I., Dikic I., *A role for ubiquitin in selective autophagy*, Mol. Cell 2009, 34(3), 259–269, doi: 10.1016/j.molcel.2009.04.026.
 14. Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A., Abedin J., Abeliovich H., Acevedo Arozena A. i wsp., *Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)*, Autophagy 2016, 12(1), 1–222, DOI:10.1080/15548627.2015.1100356.
 15. Kopito R.R., *Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation*, Trends Cell Biol. 2000, 10(12), 524–530, doi: 10.1016/s0962-8924(00)01852-3.
 16. Lamark T., Johansen T., *Aggrephagy: selective disposal of protein aggregates by macroautophagy*, Int. J. Cell Biol. 2012, doi: 10.1155/2012/736905.
 17. Lamark T., Kirkin V., Dikic I., Johansen T., *NBR1 and p62 as cargo receptors for selective autophagy of ubiquitinated targets*, Cell Cycle. 2009, 8(13), 1966–1990, doi: 10.4161/cc.8.13.8892.
 18. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
 19. Liu Z.Z., Hong C.G., Hu W.B., Chen M.L., Duan R., Li H.M. i wsp., *Autophagy receptor OPTN (optineurin) regulates mesenchymal stem cell fate and bone-fat balance during aging by clearing FABP3*, Autophagy 2021, 17(10), 2766–2782, doi: 10.1080/15548627.2020.1839286.
 20. Lu K., Psakhye I., Jentsch S., *Autophagic clearance of polyQ proteins mediated by ubiquitin-Atg8 adaptors of the conserved CUET protein family*, Cell 2014, 158(3), 549–563, doi: 10.1016/j.cell.2014.05.048.
 21. Lu K., Psakhye I., Jentsch S., *A new class of ubiquitin-Atg8 receptors involved in selective autophagy and polyQ protein clearance*, Autophagy 2014, 10(12), 2381–2382, doi: 10.4161/15548627.2014.981919.
 22. Lystad A.H., Ichimura Y., Takagi K., Yang Y., Pankiv S., Kanegae Y. i wsp., *Structural determinants in GABARAP required for the selective binding and*

- recruitment of ALFY to LC3B-positive structures, *EMBO Rep.* 2014, 15(5), 557–565, doi: 10.1002/embr.201338003.
23. Nagano M., Toshima J.Y., Siekhaus D.E., Toshima J., *Rab5-mediated endosome formation is regulated at the trans-Golgi network*, *Commun. Biol.* 2019, 2(419), doi: 10.1038/s42003-019-0670-5.
 24. Noda N.N., Ohsumi Y., Inagaki F., *Atg8-family interacting motif crucial for selective autophagy*, *FEBS Lett.* 2010, 584(7), 1379–1385, doi: 10.1016/j.febslet.2010.01.018.
 25. Pankiv S., Clausen T.H., Lamark T., Brech A., Bruun J.A., Outzen H. i wsp., *p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy*, *J. Biol. Chem.* 2007, 282(33), 24131–24145, doi: 10.1074/jbc.M702824200.
 26. Pickford F., Masliah E., Britschgi M., Lucin K., Narasimhan R., Jaeger P.A. i wsp., *The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice*, *J. Clin. Invest.* 2008, 118(6), 2190–2199, doi: 10.1172/JCI33585.
 27. Qiu Y., Wang J., Li H., Yang B., Wang J., He Q. i wsp., *Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease*, *Autophagy* 2022, 18(1), 73–85, doi: 10.1080/15548627.2021.1908722.
 28. Ravikumar B., Vacher C., Berger Z., Davies J.E., Luo S., Oroz L.G. i wsp., *Inhibition of mTOR induces autophagy and reduces toxicity of polyglutamine expansions in fly and mouse models of Huntington disease*, *Nat. Genet.* 2004, 36(6), 585–595, doi: 10.1038/ng1362.
 29. Rogov V.V., Suzuki H., Marinković M., Lang V., Kato R., Kawasaki M. i wsp., *Phosphorylation of the mitochondrial autophagy receptor Nix enhances its interaction with LC3 proteins*, *Sci. Rep.* 2017, 7(1), 1131, doi: 10.1038/s41598-017-01258-6.
 30. Simonsen A., Birkeland H.C.G., Gillelooly D.J., Mizushima N., Kuma A., Yoshimori T. i wsp., *Alfy, a novel FYVE-domain-containing protein associated with protein granules and autophagic membranes*, *J. Cell Sci.* 2004, 117(18), 4239–4251, doi: 10.1242/jcs.01287.
 31. Simonsen A., Lippé R., Christoforidis S., Gaullier J.M., Brech A., Callaghan J. i wsp., *EEA1 links PI(3)K function to Rab5 regulation of endosome fusion*, *Nature* 1998, 394(6692), 494–498, doi: 10.1038/28879.
 32. Sørensen K., Pankiv S., Bergsmark C., Haugsten E.M., Dahl A.K., de la Ballina L.R. i wsp., *ALFY localizes to early endosomes and cellular protrusions to facilitate directional cell migration*, *J. Cell Sci.* 2022, 135(4), doi: 10.1242/jcs.259138.
 33. Sun D., Wu R., L P., Yu L., *Phase separation in regulation of aggrephagy*, *J. Mol. Biol.* 2020, 432(1), 160–169, doi: 10.1016/j.jmb.2019.06.026.
 34. Tan S., Wong E., *Kinetics of protein aggregates disposal by aggrephagy*, *Methods Enzymol.* 2017, 588, 245–281, doi: 10.1016/bs.mie.2016.09.084.

35. Winslow A.R., Chen C.W., Corrochano S., Acevedo-Arozena A., Gordon D.E., Peden A.A. i wsp., *α -synuclein impairs macroautophagy: implications for Parkinson's disease*, J. Cell Biol. 2010, 190(6), 1023–1037, doi: 10.1083/jcb.201003122.
36. Zaffagnini G., Savova A., Danieli A., Romanov J., Tremel S., Ebner M. i wsp., *Phasing out the bad-how SQSTM1/p62 sequesters ubiquitinated proteins for degradation by autophagy*, Autophagy 2018, 14(7), 1280–1282, doi: 10.1080/15548627.2018.1462079.
37. Zhang T.-M., Liao L., Yang S.Y., Huang M.Y., Zhang Y.L., Deng L. i wsp., *TOLLIP-mediated autophagic degradation pathway links the VCP-TMEM63A-DERL1 signaling axis to triple-negative breast cancer progression*, Autophagy 2023, 19(3), 805–821, doi: 10.1080/15548627.2022.2103992.
38. Zhao D.Y., Bäuerlein F.B., Saha I., Harti F.U., Baumeister W., Wilfling F., *Autophagy preferentially degrades non-fibrillar polyQ aggregates*, Mol. Cell 2024, 84(10), 1980–1994, doi: 10.1016/j.molcel.2024.04.018.
- 31(10), 2040–2052, doi: 10.1128/MCB.01437-10.
3. Bekker-Jensen S., Danielsen J.R., Fugger K., Gromova I., Nerstedt A., Lukas C. i wsp., *HERC2 coordinates ubiquitin-dependent assembly of DNA repair factors on damaged chromosomes*, Nat. Cell Biol. 2010, 12(1), 80–86, doi: 10.1038/ncb2008.
4. Bogdan A.R., Miyazawa M., Hashimoto K., Tsuji Y., *Regulators of iron homeostasis: new players in metabolism, cell death, and disease*, Trends Biochem. Sci. 2016, 41(3), 274–286, doi: 10.1016/j.tibs.2015.11.012.
5. Chattopadhyay S., Hazra R., Mallick A., Gayen S., Roy S., *A review on comprehending immunotherapeutic approaches inducing ferroptosis: managing tumour immunity*, Immunology 2024, 172(4), 547–565 doi: 10.1111/imm.13789.
6. Dai Y., Zhu C., Xiao W., Chen X., Cai Y., *Mycobacterium tuberculosis induces host autophagic ferritin degradation for enhanced iron bioavailability and bacterial growth*, Autophagy 2024, 20(4), 943–945, doi: 10.1080/15548627.2023.2213983.
7. Dowdle W.E., Nyfeler B., Nagel J., Elling R.A., Liu S., Triantafellow E. i wsp., *Selective VPS34 inhibitor blocks autophagy and uncovers a role for NCOA4 in ferritin degradation and iron homeostasis in vivo*, Nat. Cell Biol. 2014, 16(11), 1069–1079, doi: 10.1038/ncb3053.
8. Federico G., Carrillo F., Dapporto F., Chiariello M., Santoro M., Belli R. i wsp., *NCOA4 links iron*

Ferrytynofagia

1. Andrews N.C., Schmidt P.J., *Iron homeostasis*, Annu. Rev. Physiol. 2007, 69, 69–85, doi: 10.1146/annurev.physiol.69.031905.164337.
2. Asano T., Komatsu M., Yamaguchi-Iwai Y., Ishikawa F., Mizushima N. Iwai K., *Distinct mechanisms of ferritin delivery to lysosomes in iron-depleted and iron-replete cells*, Mol. Cell Biol. 2011,

- bioavailability to DNA metabolism*, Cell Rep. 2022, 40(7), 111207, doi: 10.1016/j.celrep.2022.111207.
9. Galligan J.T., Martinez-Noël G., Arbdt V., Hayes S., Chittenden T.W., Harper J.W. i wsp., *Proteomic analysis and identification of cellular interactors of the giant ubiquitin ligase HERC2*, J. Proteome Res. 2015, 14(2), 953–966, doi: 10.1021/pr501005v.
10. Gao M., Monian P., Pan Q., Zhang W., Xiang J., Jiang X., *Ferroptosis is an autophagic cell death process*, Cell Res. 2016, 26(9), 1021–1032, doi: 10.1038/cr.2016.95.
11. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
12. Hamai A., Mehrpour M., *Autophagy and iron homeostasis*, Med. Sci. (Paris) 2017, 33(3), 260–267, doi: 10.1051/medsci/20173303012.
13. Hou W., Xie Y., Song X., Sun X., Lotze M.T., Zeh H.J. i wsp., *Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin*, Autophagy 2016, 12(8), 1425–1428, doi: 10.1080/15548627.2016.1187366.
14. Jin X., Jiang C., Zou Z., Huang H., Li X., Xu S. i wsp., *Ferritinophagy in the etiopathogenetic mechanisms of related diseases*, J. Nutr. Biochem. 2023, 117(109339), doi: 10.1016/j.jnutbio.2023.109339.
15. Kaur J., Debnath J., *Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2015, 16(8), 461–472, doi: 10.1038/nrm4024.
16. Kerins M.J., Ooi A., *The roles of NRF2 in modulating cellular iron homeostasis*, Antioxid. Redox Signal. 2018, 29(17), 1756–1773, doi: 10.1089/ars.2017.7176.
17. Lin C.W., Jan M.S., Kuo J.H.S., *Autophagy-related gene expression analysis of wild-type and atg5 gene knockout mouse embryonic fibroblast cells treated with polyethylenimine*, Mol. Pharm. 2014, 11(9), 3002–3008, doi: 10.1021/mp500111u.
18. Mancias J.D., Vaiteš L.P., Nissim S., Biancur D.E., Kim A.J., Wang X. i wsp., *Ferritinophagy via NCOA4 is required for erythropoiesis and is regulated by iron dependent HERC2-mediated proteolysis*, eLife 2015, 4, doi: 10.7554/eLife.1030.
19. Mancias J.D., Wang X., Gygi S.P., Harper J.W., Kimmelman A.C., *Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy*, Nature 2014, 509(7498), 105–109, doi: 10.1038/nature13148.
20. Mann S., Bannister J.V., Williams R.J.P., *Structure and composition of ferritin cores isolated from human spleen, limpet (Patella vulgata) hemolymph and bacterial (Pseudomonas aeruginosa) cells*, J. Mol. Biol. 1986, 188(2), 225–232, doi: 10.1016/0022-2836(86)90307-4.
21. Muckenthaler M.U., Rivella S., Hentze M.W., Galy B., *A red carper for iron metabolism*, Cell 2017, 168(3), 344–361, doi: 10.1016/j.cell.2016.12.034.
22. Nguyen A.T., Prado M.A., Schmidt P.J., Sendamarai A.K., Wilson-Grady J.T., Min M. i wsp., *UBE2O remodels the proteome during terminal erythroid*

- differentiation*, Science 2017, 357(6350), doi: 10.1126/science.aan0218.
23. Pantopoulos K., Porwal S.K., Tartakoff A., Devireddy I., *Mechanisms of mammalian iron homeostasis*, Biochemistry. 2012, 51(29), 5705–5724, doi: 10.1021/bi300752r.
 24. Philpott C.C., *The flux of iron through ferritin in erythrocyte development*, Curr. Opin. Hematol. 2018, 25(3), 183–188, doi: 10.1097/MOH.0000000000000417.
 25. Read A.D., Bentley R.E., Archer S.L., Dunham-Snary K.J., *Mitochondrial iron-sulfur clusters: structure, function, and an emerging role in vascular biology*, Redox Biol. 2021, 47(102164), doi: 10.1016/j.redox.2021.102164.
 26. Santana-Codina N., Gikandi A., Mancias J.D., *The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in ferroptosis*, Adv. Exp. Med. Biol. 2021, 1301, 41–57, doi: 10.1007/978-3-030-62026-4_4.
 27. Stefely J.A., Zhang Y., Freiburger E.C., Kwiecien N.W., Thomas H.E., Davis A.M. i wsp., *Mass spectrometry proteomics reveals a function for mammalian CALCOCO1 in MTOR-regulated selective autophagy*, Autophagy 2020, 16(12), 2219–2237, doi: 10.1080/15548627.2020.1719746.
 28. Tang D., Chen X., Kang R., Kroemer G., *Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications*, Cell Res. 2021, 31(2), 107–125, doi: 10.1038/s41422-020-00441-1.
 29. Yeh S., Chang C., *Cloning and characterization of a specific coactivator, ARA70, for the androgen receptor in human prostate cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93(11), 5517–5521, doi: 10.1073/pnas.93.11.5517.
 30. Zhao H., Lu Y., Zhang J., Sun Z., Cheng C., Liu Y. i wsp., *NCOA4 requires a [3Fe-4S] to sense and maintain the iron homeostasis*, J. Biol. Chem. 2024, 300(2), 105612, doi: 10.1016/j.jbc.2023.105612.

Glikofagia

1. Brewer M.K., Gentry M., *Brain glycogen structure and its associated proteins: past, present and future*, Adv. Neurobiol. 2019, 23, 17–81, doi: 10.1007/978-3-030-27480-1_2.
2. Delbridge L.M.D., Mellor K.M., Taylor D.J.R., Gottlieb R., *Myocardial autophagic energy stress responses – macroautophagy, mitophagy, and glycophyagy*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2015, 308(10), 1194–1204, doi: 10.1152/ajpheart.00002.2015.
3. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
4. Guo H., Li Y., Wang S., Yang Y., Xu T., Zhao J. i wsp., *Dysfunction of astrocytic glycophyagy exacerbates reperfusion injury in ischemic stroke*, Redox. Biol. 2024, 74(103234), doi: 10.1016/j.redox.2024.103234.
5. Heden T.D., Chow L.S., Hugley C.C., Mashek D.G. i wsp., *Regulation and role of glycophyagy in skeletal muscle energy metabolism*, Autophagy 2022, 18(5), 1078–1089, doi: 10.1080/15548627.2021.1969633.

6. Isoda T., Takeda E., Hosokawa S., Hotta-Ren S., Ohsumi Y., *Atg45 is an autophagy receptor for glycogen, a non-preferred cargo of bulk autophagy in yeast*, iScience 2024, 27(6), 109810, doi: 10.1016/j.isci.2024.109810.
7. Jiang S., Wells C.D., Roach P., *Starch-binding domain-containing protein 1 (Stbd1) and glycogen metabolism: identification of the Atg8 family interacting motif (AIM) in Stbd1 required for interaction with GABARAPL1*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011, 413(3), 420–425, doi: 10.1016/j.bbrc.2011.08.106.
8. Kaur J., Debnath J., *Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2015, 16(8), 461–472, doi: 10.1038/nrm4024.
9. Koutsifeli P., Varma U., Daniels L.J., Annandale M., Li X., Neale J.P.H. i wsp., *Glycogen-autophagy: molecular machinery and cellular mechanisms of glycophagy*, J. Biol. Chem. 2022, 298(7), 102093, doi: 10.1016/j.jbc.2022.102093.
10. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.
11. Mancini M.C., Noland R.C., Collier J.J., Burke S.J., Stadler K., Heden T.D., *Lyosomal glucose sensing and glycophagy in metabolism*, Trends Endocrinol. Metab. 2023, 34(11), 764–777, doi: 10.1016/j.tem.2023.07.008.
12. Mayeuf-Louchart A., Lancel S., Sebti Y., Pourcet B., Loyens A., Delhay S. i wsp., *Glycogen dynamics drives lipid droplet biogenesis during brown adipocyte differentiation*, Cell Rep. 2019, 29(6), 1410–1416, doi: 10.1016/j.celrep.2019.09.073.
13. Mellor K.M., Varma U., Stapleton D.I., Delbridge L.M.D. i wsp., *Cardiomyocyte glycophagy is regulated by insulin and exposure to high extracellular glucose*, Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2014, 306(8), 1240–1245, doi: 10.1152/ajpheart.00059.2014.
14. Noda N.N., Ohsumi Y., Inagaki F., *Atg8-family interacting motif crucial for selective autophagy*, FEBS Lett. 2010, 584(7), 1379–1385, doi: 10.1016/j.febslet.2010.01.018.
15. Palhegyi A.M., Seranova E., Dimova S., Hoque S., Sarkar S., *Biomedical implications of autophagy in macromolecule storage disorders*, Front. Cell Dev. Biol. 2019, 7(179), doi: 10.3389/fcell.2019.00179.
16. Reichelt M.E., Mellor K.M., Curl C.I., Stapleton D., Delbridge L.M.D., *Myocardial glycophagy – a specific glycogen handling response to metabolic stress is accentuated in the female heart*, J. Mol. Cell Cardiol. 2013, 65, 67–75, doi: 10.1016/j.yjmcc.2013.09.014.
17. Tang Q., Liu M., Zhao H., Chen L., *Glycogen-binding protein STBD1: molecule and role in pathophysiology*, J. Cell. Physiol. 2023, 238(9), 2010–2025, doi: 10.1002/jcp.31078.
18. Ueno T., Komatsu M., *Autophagy in the liver: functions in health and disease*, Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 14(3), 170–184, doi: 10.1038/nrgastro.2016.185.

19. Zhang N., Liu F., Zhao Y., Sun X., Wen B., Lu J.Q. i wsp., *Defect in degradation of glycogenin-exposed residual glycogen in lysosomes is the fundamental pathomechanism of Pompe disease*, J. Pathol. 2024, 263(1), 8–21, doi: 10.1002/path.6255.
 20. Zhu Y., Zhang M., Kelly A.R., Cheng A., *The carbohydrate-binding domain of overexpressed STBD1 is important for its stability and protein=protein interactions*, Biosci. Rep. 2014, 34(4), doi: 10.1042/BSR20140053.
- Ksenofagia**
1. Cadwell K., *Crosstalk between autophagy and inflammatory signaling pathways: balancing defence and homeostasis*, Nat. Rev. Immunol. 2016, 16(11), 661–675, doi: 10.1038/nri.2016.100
 2. Castrejón-Jiménez N.S., Leyva-Paredes K., Hernández-González J.C., Luna-Herrera J., García-Pérez B.E., *The role of autophagy in bacterial infections*, Biosci. Trends. 2015, 9(3), 149–159, doi: 10.5582/bst.2015.01035.
 3. Cemma M., Brummell J.H., *Interactions of pathogenic bacteria with autophagy systems*, Curr. Biol. 2012, 22(13), 540–545, doi: 10.1016/j.cub.2012.06.001.
 4. Devenish R.J., Lai S., *Autophagy and burkholderia*, Immunol. Cell Biol. 2015, 93(1), 18–24, doi: 10.1038/icb.2014.87.
 5. Franco L.H., Nair V.R., Scharn C.R., Xavier R.J., Torrealba J.R., Shiloh M.U. i wsp., *The ubiquitin ligase Smurf1 functions in selective autophagy of Mycobacterium tuberculosis and anti-tuberculous host defense*, Cell Host Microbe 2017, 21(1), 59–72, doi: 10.1016/j.chom.2016.11.002.
 6. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
 7. Gomes L.C., Dikic I., *Autophagy in antimicrobial immunity*, Mol. Cell 2014, 54(2), 224–233, doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.009.
 8. Heath R.J., Goel G., Baxt L.A., Rush J.S., Mohanan V., Paulus G.L.C. i wsp., *RNF166 determines recruitment of adaptor proteins during antibacterial autophagy*, Cell Rep. 2016, 17(9), 2183–2194, doi: 10.1016/j.celrep.2016.11.005.
 9. Huett A., Heath R.J., Begun J., Sassi S.O., Baxt L.A., Vyas J.M. i wsp., *The LRR and RING domain protein LRSAM1 is an E3 ligase crucial for ubiquitin-dependent autophagy of intracellular Salmonella typhimurium*, Cell Host Microbe 2012, 12(6), 778–790, doi: 10.1016/j.chom.2012.10.019.
 10. Knodler L.A., Celli J., *Eating the strangers within: host control of intracellular bacteria via xenophagy*, Cell. Microbiol. 2011, 13(9), 1319–1327, doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01632.x.
 11. Levine B., *Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense*, Cell 2005, 120(2), 159–162, doi: 10.1016/j.cell.2005.01.005.
 12. Li W., He P., Huang Y., Li Y.F., Lu J., Li M. i wsp., *Selective autophagy of intracellular organelles: recent research advances*, Theranostics 2021, 11(1), 222–256, doi: 10.7150/thno.49860.

13. Manzanillo P.S., Ayres J.S., Watson R.O., Collins A.C., Souza G., Rae C.S. i wsp., *The ubiquitin ligase parkin mediates resistance to intracellular pathogens*, Nature 2013, 501(1468), 512–516, doi: 10.1038/nature12566.
14. Maruyama H., Morino H., Ito H., Izumi Y., Kato H., Watanabe Y. i wsp., *Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis*, Nature 2010, 465(7295), 223–226, doi: 10.1038/nature08971.
15. Mejlvang J., Olsvik H., Svenning S., Bruun J.A., Abudu Y.P., Larsen K.B. i wsp., *Starvation induces rapid degradation of selective autophagy receptors by endosomal microautophagy*, J. Cell Biol. 2018, 217(10), 3640–3655, doi: 10.1083/jcb.201711002.
16. Mostowy S., Cossart P., *Bacterial autophagy: restitution or promotion of bacterial replication?*, Trends Cell Biol. 2012, 22(6), 283–291, doi: 10.1016/j.tcb.2012.03.006.
17. Phillips E.D., Garcia E.C., *Burkholderia pseudomallei*, Trends Microbiol. 2024, 32(1), 105–106, doi: 10.1016/j.tim.2023.07.008.
18. Qiu Y., Wang J., Li H., Yang B., Wang J., He Q. i wsp., *Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease*, Autophagy 2022, 18(1), 73–85, doi: 10.1080/15548627.2021.1908722.
19. Rogov V., Dötsch V., Johansen T., Kirkin V., *Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins from the molecular basis for selective autophagy*, Mol. Cell. 2014, 53(2), 167–178, doi: 10.1016/j.molcel.2013.12.014.
20. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarkar S., Kumar D., *Selective autophagy and xenophagy in infection and disease*, Front. Cell Dev. Biol. 2018, 6(147), doi: 10.3389/fcell.2018.00147.
21. Shibutani S.T., Saitoh T., Nowag H., Münz C., Yoshimori T., *Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system*, Nat. Immunol. 2015, 16(10), 1014–1024, doi: 10.1038/ni.3273.
22. Sil P., Mouse G., Martinez J., *A ravenous defense: canonical and non-canonical autophagy in immunity*, Curr. Opin. Immunol. 2018, 50, 21–31, doi: 10.1016/j.coi.2017.10.004.

1.4. AUTOFAGIA JAKO FORMA REGULOWANEJ ŚMIERCI KOMÓRKI

Autofagia odgrywa zróżnicowaną rolę w różnych aspektach fizjologii i patologii człowieka, w szczególności tych dotyczących rozwoju, metabolizmu, chorób zakaźnych, neurodegeneracji i starzenia się. Kontroluje też połączenie między apoptozą a nekrotozą.

W miarę starzenia autofagia stopniowo zanika, co objawia się zmniejszonym tworzeniem wakuoli autofagicznych oraz

zaburzoną fuzją wakuoli z lizosomami. Do zmniejszenia autofagicznego usuwania białek dochodzi także w zaburzeniach neurodegeneracyjnych spowodowanych postępującą akumulacją występującego prawie wyłącznie w komórkach nerwowych białka tau związanego z mikrotubulami (*microtubule associated protein tau* – MAPT), a także synukleiny – białka neuronalnego, które

reguluje ruch pęcherzyków synaptycznych i późniejsze uwalnianie neuroprzebiegów.

W pewnych warunkach autofagia jest także procesem (nie jedynym) decydującym o życiu lub śmierci komórki, co wiąże się z niektórymi aspektami fizjologii ssaków, w tym supresją nowotworów oraz zaburzeniami psychicznymi; autofagia może odgrywać rolę w śmierci komórek mózgowych w przebiegu przewlekłych zaburzeń związanych ze stresem. W rozwoju i funkcjonowaniu mózgu szczególną rolę odgrywają ssące nerwowe komórki macierzyste (*neural stem cells* – NSCs). W ich obrotach uczestniczy wchodząca w skład regulowanej śmierci komórki (*regulated cell death* – RCD) programowana śmierć komórki (*programmed cell death* – PCD).

W organizmach wielokomórkowych RCD jest procesem krytycznym i aktywnym, chociaż niecharakterystycznym – oznacza bowiem jedynie przewagę RCD nad homeostazą organizmu, tak w warunkach fizjologicznych reakcji adaptacyjnych na stres, jak i reakcji patologicznych. RCD występuje również u żyjących w koloniach jednokomórkowych eukariontów, w tym u niektórych gatunków drożdży oraz u śluzowców z gatunku *Dictyostelium discoideum*, a także u niektórych prokariotów (prokariotów), takich jak *Escherichia coli*. W odróżnieniu od przypadkowej śmierci komórki (*accidental cell death* – ACD), spowodowanej czynnikami fizycznymi (ciśnienie, temperatura, siły osmotyczne), chemicznymi (zmiany pH) lub

mechanicznymi (urazy), RCD jest wynikiem dedykowanych procesów molekularnych, które mogą być modulowane metodami farmakologicznymi lub genetycznymi.

Regulowana śmierć komórki obejmuje szerokie spektrum, w obrębie którego wyróżnia się trzy główne typy morfologiczne RCD: 1) apoptozę (najlepiej zdefiniowaną); 2) autofagiczną śmierć komórek; 3) martwicę (Tabela 1.4.1.). Wymienione typy śmierci komórek charakteryzują się odrębnymi, ale w części nakładającymi się ścieżkami sygnalizacyjnymi. U podłoża RCD mogą leżeć dwa przeciwstawne mechanizmy molekularne: 1) wbudowany efektor fizjologicznych programów rozwoju lub obrotu komórkowego, przy braku zaburzeń środowiskowych; te formy RCD są określane jako wymieniona wyżej programowa śmierć komórki (PCD); 2) wynik zaburzeń środowiska wewnątrz- lub zewnątrzkomórkowego przy niewydolności mechanizmów adaptacyjnych. RCD sterowana stresem pełni funkcję homeostatyczną, która służy eliminacji bezużytecznych lub potencjalnie niebezpiecznych komórek, ale może także sygnalizować właściwość umierających komórek polegającą na możliwości uwalniania cząsteczek zagrażających organizmowi, co jest określane jako wzorce molekularne (struktury molekularne) związane z uszkodzeniem (*damage-associated molecular patterns* – DAMP) lub alarminy – uwalniane endogenne cząsteczki sygnalizujące zagrożenie, aktywują mechanizmy odporności nieswoistej.

Tabela 1.4.1. Główne cechy porównawcze ferroptozy, autofagii, apoptozy i nekroptozy (na podstawie i w modyfikacji: Kroemer i wsp. 2009; Galluzzi i wsp. 2012; Xie i wsp. 2016; Li i wsp. 2020)

Porównywane parametry	Porównywane typy śmierci komórki			
	Ferroptoz	Autofag	Apoptoz	Nekroptoz
główne geny	GPX4, TFR1, FSP1, SLC7A11, Nrf2, NCOA4, HSPB1, p53, ACSL4	LC3, ATG5, ATG7, DRAM3, TFEB, Beclin-1	p53, Fas, BAX, Bcl-2, kaspazy	RIP1, RIP3, MLKL
szlaki regulacyjne	szlak p53/SLC7A11, ATG5-ATG7-NCOA4; szlak p62-Keap1- Nrf2; szlak p53-SAT1-ALOX15; szlak HSPB1-TRF1, FSP1-COQ10-NAD(P)H; szlak Xc-/GPX4, MVA; droga przenoszenia siarki	szlak sygnalizacyjny mTOR, p53, Beclin-1	szlak sygnalizacyjny z udziałem kaspazy, p53, Bcl-2; szlak mitochondrialny; szlak siateczki śródplazmatycznej; szlak receptora śmierci	szlaki sygnalizacyjne związane z TNF-R1 i RIP1-MLK; szlak sygnalizacyjny związany z PKC-MAPK-AP-1; szlak sygnalizacji metabolicznej związany z ROS
obraz morfologiczny	małe mitochondria z wysoką gęstością błony mitochondrialnej i redukcją lub zanikiem fałdu w wewnętrznej błonie mitochondriów (<i>crista</i>); brak pęknięcia i pęcherzyków w błonie komórkowej; pęknięcie w zewnętrznej błonie mitochondrialnej; jądro o normalnej wielkości i bez kondensacji chromatyny	tworzenie autofagolizosomów, w makro- i mikroautofagii – z udziałem białek opiekuńczych; brak kondensacji chromatyny w jądrze	zmniejszenie objętości i zaokrąglenie komórki; zmniejszenie objętości i fragmentacja jądra; aglutynacja chromatyny; powstawanie ciał apoptotycznych i rozpad cytoszkieletu; prawidłowa struktura mitochondriów	uogólniony obrzęk cytoplazmy (onkoza) i organelli cytoplazmatycznych; pęknięcie i rozpad błony komórkowej; umiarkowana kondensacja chromatyny w jądrze; przemieszczenie składników komórkowych do mikrośrodowiska

Porównywane parametry	Porównywane typy śmierci komórki			
	Ferroptoza	Autofagia	Apoptoza	Nekroptoza
wykładniki biochemiczne	akumulacja żelaza i ROS; peroksydacja lipidów; uwalnianie mediatorów kwasu arachidonowego	wzrost aktywności lizosomalnej	fragmentacja oligonukleosomalnego DNA; aktywacja kaspaz	obniżenie poziomu ATP; aktywacja RIP1, RIP3 i MLKL; uwolnienie DAMP

TYPY REGULOWANEJ ŚMIERCI KOMÓREK W OPARCIU O KRYTERIA MORFOLOGICZNE

Apoptoza

Apoptoza (*apoptosis*), czyli śmierć komórki typu I, jest wysoce zorganizowaną i aktywną formą śmierci komórki, w której rozwoju uczestniczą zarówno szlaki wewnętrzne, jak i zewnętrzne. Jest to mechanizm fizjologiczny niezbędny w procesie rozwoju embrionalnego oraz utrzymaniu homeostazy organizmów wielokomórkowych. Z drugiej jednak strony apoptoza uczestniczy w wielu procesach patologicznych, w tym w nowotworach. Typowa apoptoza, określona jako „kanoniczna”, charakteryzuje się cechami morfologicznymi takimi jak: utrata wody i kurczenie się komórki wraz z pośladowaniem jej powierzchni, kondensacja cytoplazmy i chromatyny (piknoza – *pyknosis*), międzynukleosomowa fragmentacja DNA i jądra komórkowego (karioreksja – *karyorrhexis*), utrata wyjściowej symetrii komórki poprzez przemieszczenie się fosfatydyloseryny na zewnętrzną powierzchnię błony komórkowej, a także powstawanie w błonie komórkowej pęcherzyków, określanych jako ciała apoptotyczne (*apoptotic*

bodies), będące fragmentami komórek zawierającymi organelle i części chromatyny. Ciała apoptotyczne są wychwytywane oraz pochłaniane przez sąsiednie fagocyty i rozkładane w lizosomach, w wyniku czego apoptoza nie wywołuje stanu zapalnego. Apoptoza jest kontrolowana przez zależne od aktywacji należących do grupy proteaz cysteinowych kaspaz (*caspases* – akronim od wyrazów: *cysteine*, *aspartic*, *proteases*), a jej mechanizmy są przyspieszane przez aktywację kaspaz 8, 9 i 3. Natomiast kaspazy 1 i 4 wykazują właściwości prozapalne, a śmierć komórek regulują w niektórych stanach patofizjologicznych. Główną jednak funkcją kaspaz jest regulacja reakcji zapalnych oraz immunologicznych na umierające komórki, a także czynniki infekcyjne.

Do potencjalnych czynników inicjujących apoptozę należą szlaki sygnalizacyjne: 1) wewnątrzpochodny; 2) zewnątrzpochodny; 3) pseudoreceptorowy; 4) sfingomielinowo-ceramidowy; 5) indukowany stresem. Spośród nich do głównych szlaków molekularnych u ssaków należą szlak wewnętrzny i szlak zewnętrzny:

- Szlak wewnętrzny (wewnątrzpochodny, mitochondrialny) obejmuje zaburzenia

integralności błony mitochondrialnej. W tym szlaku uczestniczą mechanizmy inicjowane przez uwarunkowane stresem oksydacyjnym różne bodźce wewnątrzkomórkowe, takie jak uszkodzenia DNA, utrata czynników wzrostu lub hipoksja. Natomiast w kontroli szlaku uczestniczą białka antyapoptotyczne z grupy Bcl, głównie podrodziny Bcl-2 i Bcl-xL, które uszczelniają zewnętrzną błonę mitochondrium, a także białka proapoptotyczne z podrodziny BAX (BAX i Bak), które zewnętrzną błonę mitochondrium rozszczelniają. Aktywność obydwu grup białek jest regulowana przez białka podrodziny BH3-only (BIM, BAD, BID, PUMA). W konsekwencji szlaku wewnętrznego dochodzi do zwiększenia przepuszczalności zewnętrznej błony mitochondrium (*mitochondrial outer membrane permeabilization* – MOMP), w wyniku czego do cytoplazmy zostają uwolnione takie czynniki jak cytochrom C oraz czynnik 1 aktywujący proteazę apoptotyczną (*apoptotic protease activating factor 1* – APAF1). Obydwa czynniki, poprzez wiązania prokaspazy 9, tworzą kompleks apoptosom, w którego obrębie dochodzi do aktywacji kaspazy 9. Uruchamia to kaskadę kaspaz wykonawczych prowadzących do śmierci komórki.

- Szlak zewnętrzny (zewnętrzny, receptorowy) jest aktywowany przez sygnały występujących na powierzchni komórki proapoptotycznych receptorów śmierci błonowej. Mechanizmy tego szlaku są inicjowane

przez zewnątrzkomórkowe pary receptor/ligand, takie jak Fas (FAS/CD95/APO-1)/FasL oraz członek nadrodziny receptorów TNF 1 A (TNFRSF1A)/TMF- α , a także DR4 (lub DR5)/TRAIL. Wymienione receptory – aktywowane przez wiązanie się z ich pokrewnymi ligandami – zawierają domenę zewnątrzkomórkową oraz domenę cytoplazmatyczną. Pierwsza swoiście rozpoznaje właściwy ligand, druga – zawiera domeny śmierci (*death domain* – DD). Natomiast białka adaptorowe zawierają także domenę efektorową śmierci (*death effector domain* – DED), służącą do połączenia z homologiczną domeną prokaspazy 8, której autokatalityczna aktywacja uruchamia kaskadę kaspaz wykonawczych 3 i 7, co prowadzi do nieodwracalnej śmierci komórek.

Szlaki sygnałowe apoptozy prowadzą ostatecznie do aktywacji proteaz kaspazowych w komórce, co wyzwała kaskadę mechanizmów związanych z apoptozą, takich jak fragmentacja DNA, fragmentacja jądra komórkowego i pęknięcie błony komórkowej. W następstwie tych zdarzeń dochodzi do śmierci komórki. Apoptoza występuje zarówno w komórkach nienowotworowych, jak i nowotworowych, gdzie odgrywa rolę mechanizmu przeciwnowotworowego.

Martwica martwica kontrolowana

Martwica (*necrosis*), określana również jako przypadkowa śmierć komórki (*accidental cell death* – ACD) lub śmierć komórek typu III, jest nieregularną i bierną formą śmierci komórki, która nie zależy od wpływów

genetycznych, energii oraz aktywacji proteiny kaspazowej. W odróżnieniu od apoptozy martwica może być aktywowana przez: 1) infekcję bakteryjną; 2) toksyny; 3) niedokrwienie. W przebiegu martwicy rozwija się obrzęk, pęknięcie błony komórkowej, wyciek zawartości komórkowej wraz z organelami, stan zapalny i uwolnienie elementów wewnątrzkomórkowych – wszystkie procesy zachodzą bez konieczności aktywacji proteiny kaspazowej. Podczas wymienionych procesów dochodzi do zatrzymania metabolizmu komórkowego i produkcji energii, co prowadzi do uszkodzenia struktury komórkowej oraz śmierci komórki. W efekcie dochodzi do usunięcia martwych komórek, w czym nie uczestniczą procesy fagocytarne i lizosomalne.

Martwica, którą uznawano za przypadkową i niekontrolowaną formę śmierci komórki, może być jednak wywoływana przez sygnalizację receptora śmierci w sposób kontrolowany i regulowany, co określono mianem nekroptozy (*necroptosis*). W procesie nekroptozy w komórkach dochodzi do pęknięcia błony, obrzęku organelli, rozpadu jądra oraz cytoplazmy. W odróżnieniu od prostej martwicy nekroptoza jest kolejną formą regulowanej śmierci komórki, która zależy od szlaku molekularnego innego niż apoptoza. Ponadto nekroptoza jest uznawana za proces autodestrukcyjny, aktywowany po zablokowaniu apoptozy. Pod względem mechanizmu powstawania nekroptoza przypomina apoptozę, natomiast morfologicznie – martwicę. W odróżnieniu od martwicy (nekrozy) w martwicy regulowanej (nekroptozie) uczestniczy małowzrostkowa nekrostatyna-1 (Nec-1), która

jest inhibitorem nekroptozy. Nekroptoza jest zwykle związana ze stanem zapalnym.

W procesie nekroptozy kluczowymi cząsteczkami są kinaza białkowa oddziałująca z receptorem 1 (*receptor interacting protein kinase 1* – RIPK1) i kinaza białkowa oddziałująca z receptorem 3 (*receptor interacting protein kinase 3* – RIPK3) oraz jej substrat, którym jest pseudokinaza podobna do domeny kinazy mieszanej (*mixed lineage kinase domain like pseudokinase* – MLKL). W rozwoju nekroptozy biorą udział czynniki martwicy nowotworu (TNF), członkowie rodziny receptorów Toll-podobnych (TLR) oraz interferon (IFN), a aktywacja procesu przez ligandy receptorów śmierci wymaga aktywności kinazy białek 1 i 3 oddziałujących z receptorem.

Do głównych etapów nekroptozy należą translokacja fosforylowanej MLKL na wewnętrzną powierzchnię błony komórkowej oraz późniejsze rozerwanie błony obrzękniętej. W wyniku rozerwania błony dochodzi do uwolnienia zawartości cytozolu, co aktywuje rozmaite komórki, w tym fibroblasty, makrofagi i komórki śródbłónka. To prowadzi do wywołania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej z rozwojem stanu zapalnego poprzez uwalnianie prozapalnych cytokin.

Mechanizmy molekularne, które leżą u podstaw wymienionych trzech form śmierci komórek – apoptozy, autofagicznej śmierci komórek i martwicy – są złożone i charakteryzują się wzajemnym nakładaniem, co utrudnia rozróżnienie pomiędzy nimi.

Inne formy śmierci komórki

Poza apoptozą, autofagiczną śmiercią komórek oraz martwicą śmierć komórek może

przybierać inne formy, takie jak anoikis, ferroptoza i pyroptoza; wszystkie obejmują różne szlaki sygnałowe i mechanizmy molekularne.

Anoikis

Śmierć komórki może być także wywołana przez utratę adhezji z sąsiadującymi komórkami lub separację z macierzą zewnątrzkomórkową (*extracellular matrix* – ECM). Ten typ śmierci komórki definiuje się jako anoikis (gr. *anoikos* – *bezdolność*). Anoikis jest szczególnym typem programowej śmierci komórki, który różni się od innych typów śmierci jak martwica, ferroptoza, pyroptoza i apoptoza.

Regulację anoikis warunkują różne szlaki sygnałowe i mechanizmy molekularne, zarówno wewnętrzne, jak i zewnętrzne. W procesach szlaku wewnętrznego rodzina białek Bcl-2 kontroluje tworzenie porów w wewnętrznej błonie mitochondrialnej (OMM), a w dalszej kolejności uwalnia cytochrom C i zwiększa przepuszczalność mitochondriów. Natomiast szlak zewnętrzny – odgrywający rolę główną – rozpoczyna się od połączenia na powierzchni komórki receptorów śmierci, takich jak receptor TNFR lub Fas, w następstwie czego dochodzi do powstania kompleksu sygnalizacyjnego wywołującego śmierć (*death-inducing signaling complex* – DISC). Obydwa szlaki mogą aktywować kaspazy i dalsze szlaki sygnałowe inicjujące program apoptozy. W aktywacji dalszych kaspaz biorą udział różne receptory śmierci, które wiążą się ze zróżnicowanymi ligandami.

Anoikis jest formą śmierci komórki uczestniczącą w różnorodnych procesach

regulacji homeostazy komórek w tkankach, głównie w komórkach nienowotworowych, które utraciły kontakt z ECM. W tym procesie biorą udział integryny – liczne i ważne receptory adhezji na powierzchni komórek, z wyjątkiem erytrocytów, które są zdolne do przekazywania sygnałów z ECM do wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych.

Finalnie anoikis odgrywa kluczową rolę w prawidłowym rozwoju i utrzymaniu stabilności tkanek, regulacji rozwoju komórek wraz z zapobieganiem nieprawidłowemu przyleganiu komórek do macierzy zewnątrzkomórkowej, a także w różnych aspektach rozwoju organizmu, takich jak przebudowa tkanek i procesy gojenia ran. Anoikis odgrywa również rolę w mechanizmach rozwoju nowotworu oraz translokacji jego komórek w przerzutach.

Ferroptoza

Ferroptoza (*ferroptosis*) jest unikalną formą śmierci komórki, która jest następstwem nadmiernej wewnątrzkomórkowej akumulacji jonów żelaza, co prowadzi do zwiększonego stresu oksydacyjnego w komórce. Ferroptoza jest wywoływana przez erastynę – induktor ferroptoza, będący drobnocząsteczkowym związkiem zależnym od peroksydacji żelaza i lipidów – a regulowana przez różnorodne komórkowe szlaki metaboliczne, takie jak homeostaza redoks, przetwarzanie żelaza i metabolizm lipidów, a także różne szlaki sygnałowe związane z chorobami; wymienione mechanizmy różnią ferroptozę od innych form śmierci komórki.

Ferroptozę definiują trzy podstawowe cechy: 1) dysfunkcja wychwytywania nadtlenków lipidów; 2) obecność aktywnego

żelaza redoks; 3) utlenianie fosfolipidów zawierających wielonienasycone kwasy tłuszczowe (*polyunsaturated fatty acids* – PUFA). Ostatecznie ferroptaza jest wynikiem nieprawidłowej regulacji transportu, przechowywania oraz metabolizmu jonów żelaza. Szlaki sygnałowe ferroptazy obejmują białka – regulatory jonów żelaza, wytwarzanie ROS oraz kinazy białkowe związane ze śmiercią komórki. Czynniki indukujące ferroptazę mogą bezpośrednio lub pośrednio wpływać na peroksydację glutationową, co prowadzi do obniżenia zdolności przeciwutleniającej oraz gromadzenia się ROS w lipidach komórkowych. W następstwie dochodzi do zwiększonego stresu oksydacyjnego w komórce, uszkodzenia oksydacyjnego i śmierci komórki. Szlaki sygnałowe ferroptazy obejmują białka regulujące jony żelaza, wytwarzanie ROS, a także związane ze śmiercią komórki kinazy białkowe. Pod względem morfologii oraz funkcji komórek ferroptaza wykazuje cechy odmienne w porównaniu od innych form śmierci komórki, takich jak autofagia, apoptaza i nekroptaza (Tabela 1.4.1.).

Podstawę molekularną ferroptazy stanowią antytransporter glutaminianu/cystyny, układ przeciwutleniający (peroksydaza glutationowa 4 (*glutathione peroxidase 4* – GPX4), metabolizm żelaza, metabolizm nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz układ białka supresorowego ferroptazy 1 (*ferroptosis suppressor protein 1* – FSP1) – system ubiquinonu.

Ferroptaza – jako rodzaj reakcji na stres – jest powiązana z patofizjologią wielu chorób, takich jak nowotwory, choroby niedokrwienno-reperfuzyjne, choroby

neurodegeneracyjne i uszkodzenia mózgu, choroby krwi, choroby zapalne, a także uszkodzenia nerek.

Pyroptaza

Pyroptaza (*pyroptosis*) jest wysoce zapalną formą zaprogramowanej litycznej śmierci komórki wywołaną przez kaspazę-1/4/5/11, która jest aktywowana przez niektóre inflamasomy. Pyroptaza występuje najczęściej na skutek zakażenia patogenami wewnątrzkomórkowymi lub nieprawidłowej sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. W procesach wymienionej śmierci komórki uczestniczą rozszczepienie gasderminy D i aktywacja nieaktywnych cytokin.

Gasdermina D (GSDMD) jest białkiem należącym do nadrodziny gasdermin, kodowanym przez gen *GSDM* na chromosomie 8. W skład nadrodziny wchodzi: GSDMA, GSDMB, GSDMC, GSDMD oraz DFNA5 i DFNB59 – dwa ostatnie u ludzi występują odpowiednio jako GSDME i Pejvakin (PUVK). Z wyjątkiem DFNB59 wymienione gasderminy zawierają konserwatywną strukturę dwóch domen: domeny N-końcowe i domeny C-końcowe, ponadto mają wspólny mechanizm autoinhibicji. Uwolniona domena N-końcowa GSDM aktywowana inflamasomem wykazuje aktywność tworzenia porów w błonie komórkowej, co prowadzi do uszkodzenia błony i uwalniania białek cytozolowych, a – w konsekwencji – do śmierci zapalnej związanej z utratą integralności błony komórkowej oraz uwolnieniem mediatorów stanu zapalnego.

Z kolei w dojrzewanie nieaktywnych cytokin, takich jak IL-18 oraz IL-1 β , jest zaangażowana kaspaza-1. Na wydzielanie

dojrzałej IL-1 β – bez indukowania jej dojrzewania – wpływa także GSDMD, która jest bezpośrednim substratem kaspazy-1/4/5/11 i która może być specyficznie trawiona przez kaspazy zapalne oraz wpływać na ich rolę w pyroptozie.

W procesie pyroptozy dochodzi do pęknięcia błony komórkowej i uwolnienia zawartości komórkowej, czemu towarzyszy aktywacja wewnątrzkomórkowych czynników zapalnych, rozwój reakcji zapalnej i – ostatecznie – śmierć komórki. Szlaki sygnalizacyjne pyroptozy obejmują tworzenie inflamasomów oraz aktywację kaspazy-1 związanej z zapaleniem.

PODGRUPY REGULOWANEJ ŚMIERCI KOMÓREK W OPARCIU O KRYTERIA MOLEKULARNE

Poza wyszczególnionymi wyżej typami regulowanej śmierci komórek, ustalonymi w oparciu o kryteria morfologiczne, takimi jak apoptoza, autofagiczna śmierć komórek oraz martwica, Komitet ds. Nomenklatury Śmierci Komórek (Nomenclature Committee on Cell Death – NCCD), po szczegółowej analizie uwzględniającej molekularne kryteria morfologiczne, biochemiczne oraz funkcjonalne, a także w oparciu o mechanizmy

organizujące liczne szlaki śmierci komórkowej sformułował aktualne, całościowe definicje terminów, a także interpretacji śmierci komórkowej (Tabela 1.4.2).

Wśród molekularnie zorientowanych definicji terminów śmierci komórek wyróżniono: śmierć komórki zależnej od autofagii, autozę, eutotyczną śmierć komórki, apoptozę wewnętrzną, ferroptozę, immunogenną śmierć komórki, apoptozę zewnętrzną, śmierć komórki zależną od lizosomów, martwicę spowodowaną przejściem przepuszczalności mitochondriów (MPT), nekroptozę, NETotyczną śmierć komórki, partanatosę i piroptozę. Poza tym wyróżniono procesy nieśmiercionośne, takie jak starzenie się komórkowe i katastrofę mitotyczną (Tabela 1.4.3.).

Każdy z wymienionych trybów regulowanej śmierci komórki jest inicjowany przez mechanizmy zróżnicowane. Niektóre z nich mogą jednak wykazywać daleko idące wzajemne powiązania. Poza tym każda postać może manifestować się różnymi obrazami dotyczącymi: 1) cech morfologicznych – od apoptotycznych poprzez autofagiczne aż do martwiczych; 2) profilów immunologicznych – od obojętnego i przeciwzapalnego do immunogennego i prozapalnego.

Tabela 1.4.2. Główne mechanizmy regulowanej śmierci komórek w oparciu o kryteria molekularne – zgodnie z zaleceniami Komitetu ds. Nomenklatury Śmierci Komórek 2018 (wg Galluzziego L. i wsp. 2018)

Główne mechanizmy śmierci komórek	Charakterystyka
przypadkowa śmierć komórki (<i>accidental cell death</i>)	niekontrolowana śmierć komórki na skutek demontażu błony komórkowej (plazmatycznej) w odpowiedzi na ekstremalne bodźce fizyczne, chemiczne lub mechaniczne
anoikis (<i>anoikis</i>)	wariant apoptozy wewnętrznej wywołany przez utratę zależnego od integryny połączenia z substancją międzykomórkową lub innymi komórkami
śmierć komórek zależna od autofagii (<i>autophagy-dependent cell death</i>)	śmierć komórki zależna od mechanizmów autofagii lub jej składników – odpowiedź autofagiczna pośredniczy w efektach cytoprotekcyjnych w warunkach stresu
autoza (<i>autosis</i>)	zależna od autofagii, nieapoptotyczna i nienekrotyczna forma śmierci komórki, zależna głównie od błony komórkowej Na ⁺ /K ⁺ /ATPazy
śmierć komórki (<i>cell death</i>)	nieodwracalna degeneracja funkcji życiowych z utratą integralności komórkowej
eferocytoza (<i>efferocytosis</i>)	pobieranie i usuwanie przez fagocyty martwych komórek lub ich fragmentów
entotyczna śmierć komórki (<i>entotic cell death</i>)	realizowany przez lizosomy rodzaj nieapoptotycznej śmierci komórki występujący w nowotworach i polegający na pochłanianiu i zabijaniu komórek sąsiadujących; sposób nieapoptotyczny, zależny od autofagii, wywołany głównie przez oddzielenie komórek nabłonkowych od macierzy zewnątrzkomórkowej – w konsekwencji dochodzi do utraty sygnalizacji integryny
apoptoza zewnętrzna (<i>extrinsic apoptosis</i>)	wariant RCD inicjowany poprzez zaburzenia mikrośrodowiska zewnątrzkomórkowego i napędzany głównie przez należące do receptorów błony komórkowej receptory śmierci lub receptory uzależnienia
ferroptoza (<i>ferroptosis</i>)	wariant RCD inicjowany poprzez zależne od chelatorów żelaza zaburzenia oksydacyjne mikrośrodowiska wewnątrzkomórkowego, zwłaszcza ciężką peroksydację lipidów, z gromadzeniem się toksycznego nadtlenu lipidów i stałym uwalnianiem immunomodulujących wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMP)
immunogenna śmierć komórki (<i>immunogenic cell death</i>)	wariant RCD aktywujący adaptacyjną odpowiedź immunologiczną u osób immunokompetentnych w odpowiedzi na antygeny endogenne lub egzogenne
apoptoza wewnętrzna (<i>intrinsic apoptosis</i>)	wariant RCD inicjowany przez zaburzenia mikrośrodowiska zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowego; u podłoża leżą permeabilizacja błony zewnętrznej mitochondriów (MOMP) oraz kaspazy, wycofanie czynnika wzrostu, uszkodzenia DNA, stres retikulum endoplazmatycznego, reaktywne formy tlenu, stres replikacyjny oraz wady mitotyczne

Główne mechanizmy śmierci komórek	Charakterystyka
śmierć komórki zależna od lizosomów (<i>lysosome-dependent cell death</i>)	wariant RCD wyznaczony przez permeabilizację błony lizosomalnej (LMP) z uwolnieniem do cytoplazmy zawartości lizosomów oraz katepsyn
martwica spowodowana przejściem przepuszczalności mitochondriów (MPT) (<i>mitochondrial permeability Transition (MPT)-driven necrosis</i>)	wariant RCD wywołany poprzez specyficzne zaburzenia mikrośrodowiska wewnątrzkomórkowego przez silny stres oksydacyjny oraz przeciążenie cytozolu Ca ²⁺ , a także nagłą utratą nieprzepuszczalności mitochondrialnych porów przejściowych, co zaburza potencjał błony mitochondrialnej
śmierć mitotyczna (<i>mitotic death</i>)	specyficzny wariant RCD napędzany katastrofą mitotyczną; jest to najczęściej wewnętrzna apoptoza
nekroptoza (<i>neoptosis</i>)	zaburzenia homeostazy zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowej zależnej głównie od domeny kinazy o mieszanym pochodzeniu, podobnej do pseudokinazy (MLKL) oraz kinazy białkowej 3 oddziałującej z receptorem (RIPK3); zaburzenia są wykrywane przez specyficzne receptory śmierci lub receptory rozpoznawania patogenów; nekroptoza objawia się typem nekrotycznym, pośredniczy w funkcja adaptacyjnych i programach ochronnych i utrzymaniu homeostazy limfocytów T
NETotyczna śmierć komórki (<i>NETotic cell death</i>)	RDC ograniczona do komórek pochodzenia krwiotwórczego, zależna od reaktywnych form tlenu (ROS) – stanowi stabilną platformę wewnątrzkomórkową do wychwytywania i degradacji drobnoustrojów
partanatos (<i>parthanatos</i>)	wariant RCD inicjowany hiperaktywacją określonego składnika reakcji na ciężkie alkilujące uszkodzenie DNA, stres oksydacyjny, niedotlenienie, hipoglikemię lub sygnały zapalne
programowana śmierć komórki (<i>programmed cell death</i> – PCD)	postać RCD występująca w warunkach fizjologicznych, niezwiązana z zaburzeniami homeostazy
piroptoza (<i>pyroptosis</i>)	związana z odpornością wrodzoną przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym wariant RCD zależny od tworzenia porów błony komórkowej przez białka z rodziny gasdermin, czasem w wyniku aktywacji kaspaz zapalnych; wiąże się ze wstrząsem septycznym
regulowana śmierć komórki (<i>regulated cell death</i> – RCD)	forma śmierci komórki powstająca w wyniku aktywacji określonej liczby modułów przekazywania sygnału. RCD może być częściowo regulowana farmakologicznie lub genetycznie

Tabela 1.4.3. Główne mechanizmy nieśmiercionośnych zaburzeń komórkowych w oparciu o kryteria molekularne – zgodnie z zaleceniami Komitetu ds. Nomenklatury Śmierci Komórek 2018 (wg Galluzziego L. i wsp. 2018)

Główne mechanizmy nieśmiercionośnych zaburzeń komórkowych	Charakterystyka
starzenie się komórkowe (<i>cellular senescence</i>)	nieodwracalna utrata potencjału proliferacyjnego komórki z zachowaniem żywotności i aktywności metabolicznej; nie jest zaliczane do form regulowanej śmierci komórki (RCD)
katastrofa mitotyczna (<i>mitotic catastrophe</i>)	regulowany mechanizm onkosupresyjny, kontrola – przez RCD lub starzenie komórkowe – komórek niekompetentnych w mitozie z powodu rozległych uszkodzeń DNA; nie jest to forma RCD

Autofagia i programowa śmierć komórki

W procesie autofagii (śmierci komórek typu II) dochodzi do rozległej wakuolizacji cytoplazmy, tworzenia autofagosomu oraz wychwytywania fagocytarnego i degradacji ładunku przez enzymy zawarte w lizosomach.

Autofagiczną śmierć komórki zdefiniowano w oparciu o kryteria morfologiczne – jako śmierć komórki w obecności lizosomów. Autofagia w tej postaci musi pośredniczyć w śmierci niezależnie od innych szlaków śmierci komórki. Jednakże autofagia może nie spełniać warunku mechanizmu ostatecznego, ale jedynie napędzać inne formy śmierci komórki. W tym znaczeniu jest regulatorem śmierci komórki.

Autofagia jest głównym procesem cytoprotekcyjnym utrzymującym homeostazę komórki. Proces ten zachodzi poprzez utrzymanie bioenergetyki komórki oraz usuwanie agregatów białkowych i uszkodzonych organelli, a także recykling zawartości cytoplazmy. Jednakże autofagia jest również

wieloaspektowym regulatorem śmierci komórek, także poprzez łączenie się z innymi formami śmierci komórek, takimi jak apoptoza i martwica/nekroptoza.

Programowa śmierć komórki (PCD), jako jedna z form regulowanej śmierci komórki (RCD), odgrywa kluczową rolę w rozwoju człowieka oraz homeostazie tkanek. Zaburzona regulacja procesu PCD wiąże się z rozwojem różnych chorób, w tym z zaburzeniami immunologicznymi i rozwojowymi, chorobami neurodegeneracyjnymi oraz nowotworami. PCD podlega regulacji białek szlaku apoptotycznego i kluczowych wykonawców apoptozy, którymi są kaspazy; kaspazy pełnią jednocześnie nieletalne funkcje w procesach rozwojowych, w tym w różnicowaniu komórek oraz przebudowie tkanek.

Autofagia, poza utrzymywaniem homeostazy metabolicznej, w pewnych warunkach może także pośredniczyć w śmierci komórki. Jako możliwy mechanizm śmierci komórki autofagia odgrywa istotną rolę w rozwoju PCD, głównie w połączeniu z kaspazami, a w części (rzadziej) – bez kaspaz.

Związana z autofagią śmierć komórek może zachodzić według dwu głównych typów programów (Tabela 1.4.4.) – jako: 1)

śmierć komórki zależna od autofagii, określana również jako autofagiczna śmierć komórki (*autophagic cell death*); 2) śmierć komórki za pośrednictwem autofagii (*autophagy-mediated cell death*).

Typy programów śmierci komórki		Charakterystyka	
śmierć komórki zależna od autofagii (ADCD)		podczas śmierci komórki podwyższony jest przepływ autofagiczny	
		proces śmierci komórki jest odwracalny – poprzez genetyczne lub farmakologiczne hamowanie autofagii	
		śmierć komórki zależy od co najmniej dwu cząsteczek autofagii, cząsteczki indywidualnie nie mogą pośredniczyć w śmierci komórki	
		do śmierci dochodzi bez towarzyszenia innych form śmierci komórki	
śmierć komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD)	tryby śmierci komórek, w których pośredniczy AMCD	fagia siateczki śródplazmatycznej (ER-fagia)	
		mitofagia	
		autoza	
		warunkujące autofagię cząsteczki oddziałują bezpośrednio z cząsteczkami śmierci komórkowej	
śmierć komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD)	tryby śmierci komórek, w których pośredniczy AMCD	apoptoza	
		martwica	
		ferroptoza	

Śmierć komórki zależna od autofagii (*autophagy-dependent cell death* – ADCD) jest definiowana jako śmierć komórki, która wykazuje ścisłe wymagania dotycząc autofagii. Ta postać jest w dużej mierze zależna od elementów autofagii prowadzących do nieograniczonej degradacji zawartości komórki, co doprowadza do zakłócenia środowiska komórkowego, natomiast nie jest zależna od innych form zaprogramowanej śmierci. Do warunków rozpoznania ACDC

należą: 1) podwyższony przepływ autofagiczny; 2) odwracalność procesu śmierci komórki poprzez genetyczne lub farmakologiczne hamowanie mechanizmów autofagii; 3) niemożność pośredniczenia w śmierci komórki indywidualnym cząsteczkom autofagii – warunkiem są co najmniej dwie cząsteczki autofagii; 4) izolowany proces autofagii – nie mogą mu towarzyszyć inne formy śmierci komórki.

Generalnie ADCD jest rodzajem regulowanej śmierci komórki (RCD), u podłoża

której leżą mechanizmy autofagii lub jej składników; mechanizmy te wykazują daleko idący wpływ na patofizjologię organizmu człowieka poprzez integrowanie sygnałów z różnych komórek i warunków środowiskowych. Śmierć komórek autofagicznych wykazuje liczne związki, w tym z hamowaniem rozwoju nowotworu, regulacją komórek odpornościowych oraz z przewlekłymi zaburzeniami mózgowymi związanymi ze stresem.

ADCD podlega ścisłej regulacji transkrypcyjnej i potranslacyjnej. Spośród czynników regulujących autofagię istotną rolę w procesie autofagicznym odgrywa ponad 20 czynników transkrypcyjnych, które – wraz z modyfikatorami histonów – uczestniczą w szybkich reakcjach na bodźce autofagiczne, a także regulują długotrwałe wyniki autofagii. Regulacja transkrypcyjna oraz epigenetyczna, zachodząca w jądrze, wykazuje kluczowe znaczenie dla mechanizmów autofagii. Istotnym elementem autofagii u ssaków jest związana z koaktywatorem metylotransferaza argininowa 1 (*co-activator-associated arginine methyltransferase 1* – CARM1), której stabilność jest regulowana przez ligazę ubiquitynową E3 zawierającą białko 2 związane z kinazą fazy S (*S-phase kinase-associated protein 2* – SKP2). Występująca w jądrze w warunkach bogatych w składniki odżywcze, ale niewystępująca w cytoplazmie, CARM1 pełni rolę koaktywatora transkrypcji na geny związane z autofagią/ lizosomem poprzez czynnik transkrypcyjny EB (*transcription factor EB* – TFEB). TFEB należy do rodziny MiT/TFE podstawowych czynników transkrypcyjnych zamka leucynowego helisa–pętla–helisa,

odgrywających kluczową rolę centralnego regulatora szlaku sygnalizacyjnego autofagii/lizosomu do jądra. TFEB jest zaangażowany w rozmaite szlaki sygnałowe, w tym mTORC1, Wnt, wapń oraz szlaki sygnałowe AKT, wykazuje również związki z wieloma chorobami człowieka, takimi jak zaburzenia spichrzania lizosomalnego, choroby neurodegeneracyjne, zaburzenia metaboliczne i nowotwory.

Krytycznym zdarzeniem molekularnym dla funkcji genomu są też potranslacyjne modyfikacje histonów, wywoływane przez szlak: homolog 2 metylotransferazy histonowej zeste (*histone methyltransferase zeste homolog 2* – EZH2) – poprzez negatywne regulatory szlaku mTOR, takie jak TSC2, RHOA, DEPTOR, FKBP12, RGS16 oraz GPI, metylotransferaza CARM1, metylotransferaza G9a oraz deacetylaza SIRT1 i jej odpowiednik acetylotransferaza hMOF.

Działając w warunkach stresu, mechanizmy ADCD odgrywa rolę cytoprotekcyjną. Autofagiczna reakcja na stres przebiega na ogół w dwóch fazach. Faza pierwsza, w której całkowicie odgrywają rolę potranslacyjne modyfikacje białek, występuje w ciągu minut lub godzin po wystąpieniu warunków stresujących; w tej fazie dochodzi do szybkiego wzrostu przepływu autofagicznego. Z kolei podstawę fazy drugiej, opóźnionej i polegającej na przedłużającej się odpowiedzi autofagicznej, stanowi aktywacja określonych programów transkrypcyjnych. Do głównych czynników transkrypcyjnych reagujących na stres, a zarazem odgrywających główną rolę w obydwu wymienionych fazach odpowiedzi autofagicznej, należą: białko p53, NF-κB oraz przetwornik sygnału i aktywator

transkrypcji 3 (*signal transducer and activator of transcription 3* – STAT3).

Mechanizmy molekularne autofagii przyczyniające się do obumierania komórek mogą być regulowane poprzez selektywne autofagiczne usuwanie materiału cytoplazmatycznego; mechanizmy te wykazują jednak rozległe i skomplikowane wzajemne powiązania pomiędzy różnymi szlakami sygnalizacyjnymi. Zaburzenia wymienionych mechanizmów przyczyniają się do patogenezy niektórych chorób u ludzi.

ADCD odgrywa istotną rolę w komórkach tworzących keratynę naskórka ssaków. W tych procesach ADCD reguluje końcowy etap śmierci komórek poprzez degradację organelli, w tym ER, mitochondriów lub błon wewnątrzkomórkowych.

W regulacji ADCD uczestniczą liczne czynniki dotyczące: 1) autofagii; 2) reikultacji; 3) mitofagii; 4) autozy.

ADCD – autofagia

Poza mechanizmami autofagii opisanymi wyżej na jej ukierunkowane działania wpływają rozmaite czynniki regulacji ADCD, takie jak: 1) SH003 (formuła ziołowa o właściwościach przeciwnowotworowych, zawierająca *Traganek błoniasty* (*Astragalus membranaceus*), *Arcydziegiel olbrzymi* (*Angelica gigas*) oraz należący do rodziny dyniowatych *Trichosanthes kirilowii Maximowicz*; 2) resveratrol (polifenol występujący w skórce i nasionach winogron); 3) THC (Δ^9 -tetrahydrocannabinol) – główny aktywny składnik marihuany; 4) tunikamycyna (TM – należący do grupy naturalnych produktów nukleozydowych środek terapeutyczny w leczeniu chorób zakaźnych i nowotworów) – stresor retikulum endoplazmatycznego,

zwiększający aktywność autofagiczną komórek; autofagia indukowana TM zachodzi przy udziale związanych z autofagią (Atg13), aktywujących kinaz ULK1 i ULK2 oraz białek związanych z receptorem GABA typu A (GABARAP); 5) kaempferol – organiczny związek chemiczny należący do flawonoidów – moduluje stres ER i autofagię oraz wykazuje działania ochronne na nieprawidłowo funkcjonujące komórki; 6) ABTLO812 (kwas α -hydroksylinolowy) – drobnocząsteczkowy, eksperymentalny lek przeciwnowotworowy, hamujący oś Akt/mTORC1 poprzez regulację w górę pseudo-kinazy. (Tabela 1.4.5.).

ADCD – mitofagia

(Poza omówieniem wyżej). Mitofagia wyraża złożone mechanizmy regulacji jakości komórek dotyczące głównie zrównoważonego usuwania uszkodzonych lub depolaryzowanych mitochondriów, a także ich biogenezy. Z kolei nadmierna mitofagia prowadzi do defektów funkcji mitochondriów, a także zależnej od autofagii śmierci komórki (ADCD). Do głównych czynników ADCD, w których uczestniczy mitofagia, należą: 1) onkoproteina HPV16-E7 (wirus brodawczaka ludzkiego – HPV) – nasila ADCD z udziałem mitofagii za pośrednictwem ceramidów poprzez wpływ na oś sygnalizacji Rb/E2F5/Drp1; 2) AT-101 (gossypol – organiczny związek z nasion bawełny) – indukuje wczesną dysfunkcję mitochondriów; 3) THPN (1-[3,4,5-trihydroksyfenyl]nonan-1) – specyficzny związek chemiczny autofagicznej śmierci komórki przez reakcję z sierocym receptorem jądrowym TR3 uczestniczącym w mitochondrialnym szlaku sygnałowym; 4) stosowany leczniczo

ceramid C(18)-pirydynowy lub wytwarzany endogennie ceramid C(18) w mechanizmie ekspresji syntazy ceramidowej 1 (CerS1) (C18-Pyr-CerS1); obydwie odmiany związku pośredniczą w niezależnej od apoptozy autofagicznej śmierci komórek w procesie zależnego od Drp1 rozszczepienia mitochondriów; 5) krótka mitochondrialna izoforma białka supresora nowotworu ARF (smARF), która depolaryzuje mitochondria oraz promuje mitofagię w sposób zależny od wewnętrznych kaskad sygnalizacyjnych PINK1/Parkina (Tabela 1.4.6.).

Do rozwoju większości typów śmierci komórki zależnej od ADCD mogą się przyczyniać zmiany w metabolizmie lipidów. Rolę cząsteczek kluczowych w indukcji autofagii jako formy regulowanej śmierci komórki odgrywają sfingolipidy, które wpływają również na stabilność autofagolizosomów. Nadmierną autofagię indukuje aktywacja ceramidu za pośrednictwem aktywacji białka 1 związanego z dynaminą (Drp1). Ceramid oddziałuje na mitochondria, co indukuje autofagię skutkującą śmiercią komórki. W kontroli procesu regulacji lipidów w zewnętrznej błonie mitochondrialnej (OMM), w celu przekazywania sygnalizacji stresu, uczestniczy transport syntazy ceramidowej 1 (CerS1) z retikulum endoplazmatycznego (ER) do OMM przez białko pośredniczące w transporcie mitochondriów ER (PERMIT), w którego uwalnianiu uczestniczy stres komórkowy indukujący nitrozylację/aktywację Drp1.

ADCD – retikulofagia

Do czynników regulacji śmierci komórki, w których uczestniczy retikulofagia,

należą: 1) loperamid (syntetyczny opioid); 2) mała cząsteczka Z36 – inhibitor białek rodziny Bcl-xL; 3) kaemferol (flawonoid o właściwościach przeciwnowotworowych) (Tabela 1.4.7.).

ADCD – autoza

Autoza jest śmiercią komórki indukowaną morfologicznie i biochemicznie różnymi czynnikami aktywującymi autofagię, takimi jak: homocysteina i miedź, Beclin-1 (izomer Tat-Beclin1) oraz niedokrwienie (Tabela 1.4.8.). Autoza stanowi formę ADCD charakteryzującą się wzrostem liczby wakuoli autofagicznych oraz ogniskowym obrzękiem przestrzeni okołojądrowej. Ta forma śmierci komórki wymaga zarówno genów autofagii, jak i aktywacji pompy Na⁺, K⁺-ATPazy w warunkach stresu. Autoza pośredniczy w sposobie śmierci komórki, który nie jest zależny ani od innych mechanizmów śmierci, ani od nadmiernego „samozjadania”. W każdym stadium (wczesnym i późnym) przepływu autofagicznego związanego z autozą aktywacji ulega czynnik transkrypcyjny EB (TFEB), który – jako członek rodziny MiT/TFE podstawowych czynników transkrypcyjnych zamka leucynowego helisa–pętla–helisa – jest centralnym regulatorem szlaku sygnalizacyjnego autofagii/lizosomu do jądra. Ze względu na szerokie zaangażowanie w różne szlaki sygnałowe TFEB wpływa na różne procesy, takie jak homeostaza energetyczna, reakcja na stres, metabolizm oraz biogeneza autofagijno-lizosomalna. Z kolei w hamowaniu późnej autofagii pośredniczy głównie Rubicon – bogate w cysteinę białko oddziałujące z Beclin-1 w domenie

Run; jeden z niewielu negatywnych regulatorów autofagii poprzez wiązanie się z Beclin-1. Jednak w okresach głodu, wysiłku

fizycznego oraz niedokrwienia Beclin-1 wiąże się z Na⁺, K⁺-ATPazą, co z kolei autofagię indukuje.

Tabela 1.4.5. Główne czynniki regulacji śmierci komórki zależnej od autofagii (ADCD)

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
SH003	aktywacja śmierci komórek zależnej od autofagii poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego (ATF4) i inhibicję metylotransferazy histonowej G9a
resveratrol (polifenowa pochodna stilbenu)	aktywacja GBA1 (genu kodującego glukocerebrozydazę), jako pozytywnego regulatora/wykonawcy śmierci komórek autofagicznych, w celu promowania syntezy ceramidów poprzez kodowanie glukocerebrozydazy – enzymu metabolizującego glukozuloceramid do ceramidu i glukozy
THC	promocja akumulacji dihydroceramidu w lizosomach, co prowadzi do permeabilizacji (zwiększenia przepuszczalności) błony lizosomalnej i śmierci komórek nowotworowych za pośrednictwem autofagii
ABTL0812	promowanie akumulacji dihydroceramidu, co prowadzi do aktywacji receptorów PPAR, indukcji nadekspresji genu TRIB3 i jego wiązania z onkogenem Akt, a także – w konsekwencji – hamowania osi Akt/mTOR poprzez regulację w górę pseudokinazy
tunikamycyna	zwiększenie aktywności autofagicznej komórek
kaempferol	modulacja autofagii oraz stresu ER – aktywacja IRE1-JNK-CHOP i hamowanie G9a

Tabela 1.4.6. Główne czynniki regulacji śmierci komórki zależnej od ADCD – mitofagii

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
HPV	onkoproteina HPV16-E7 nasila ADCD z udziałem mitofagii za pośrednictwem ceramidów poprzez wpływ na osi sygnalizacji Rb/E2F5/Drp1
AT-101	aktywacja receptorów mitofagii BNIP3 (białko 3 oddziałujące z BCL2), BNIP3L (białko 3 oddziałujące z białkami BCL2-podobnymi) oraz HMOX1 (oksygenaza hemowa 1)
THPN	indukcja autofagicznej śmierci komórek poprzez translokację sierocznego receptora jądrowego TR3 do mitochondriów w procesie interakcji z mitochondrialnym białkiem błony zewnętrznej NIX oraz przejście do wewnętrznej błony mitochondrialnej przez białka kanałowe
C18-Pyr-CerS1	pośredniczenie w autofagicznej śmierci komórek w procesie zależnego od Drp1 rozszczepienia mitochondriów, co prowadzi do uszkodzenia funkcji mitochondriów oraz zużycia tlenu
smARF	ARF – krótka mitochondrialna izoforma białka supresorowego nowotworu (smARF) depolaryzuje mitochondria oraz indukuje mitofagię w sposób zależny od PINK1/Parkina

Tabela 1.4.7. Główne czynniki regulacji śmierć komórki zależna od ADCD – retikulofagii

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
loperamid	aktywacja osi ATF4 – receptory RETREG1/FAM134B i (w mniejszym stopniu) TEX264 oraz wyzwalanie zależnych od Atg5 i Atg7 rodzajów śmierci komórkowej, a także wynikająca z upośledzenia transportu/degradacji akumulacja lipidów w lizosomach wraz z uruchomieniem procesu ich peroksydacji z tworzeniem wolnych rodników tlenowych (ROS)
Z36	zwiększenie poziomów ekspresji receptora autofagii FAM134B oraz odpowiedzi ER na rozwinięte białko (UPR), co indukuje selektywną śmierć komórek autofagicznych bez wpływu na apoptozę
kaemferol	aktywacja autofagicznej śmierci komórek poprzez wspomaganie sygnalizacji enzym 1 wymagający inozytolu (IRE1) – kinaza fosforylująca N-terminalna część białka Jun (JNK) – czynnik transkrypcyjny białka Homologicznego C/EBP (CHOP)

Tabela 1.4.8. Główne czynniki regulacji śmierć komórki zależna od autofagii (ADCD) – autozo

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
homocysteina i miedź	połączenie homocysteiny i miedzi poprzez regulację w górę ekspresji p62 za pośrednictwem oksydazy NADPH (NOX)
Beclin-1 (Tat-Beclin-1)	aktywacja i wiązanie się z Na ⁺ K ⁺ ATPazą
niedokrwienie/ reperfuzja	aktywacja TFEB oraz inhibicja Rubicon

Śmierć komórki za pośrednictwem autofagii

Śmierć komórki za pośrednictwem autofagii (*autophagy-mediated cell death* – AMCD) jest formą autofagii, która promuje różne sposoby śmierci komórki. Częsteczki autofagiczne oddziałują bezpośrednio z częsteczkami śmierci komórkowej lub autofagią. Autofagia może regulować śmierć komórek, szczególnie apoptozę, poprzez selektywną degradację zarówno pozytywnych, jak i negatywnych regulatorów apoptozy. Poza tym autofagia może także oddziaływać z nieapoptotycznymi formami śmierci komórek, takimi jak ferroptozę i nekroptozę. W AMCD jako procesie decydującym

o śmierci komórki cząsteczki autofagiczne oddziałują bezpośrednio z częsteczkami śmierci komórki lub też – w wyniku dynamicznych funkcji autofagii – zostają wyzwolone takie procesy jak apoptoza, martwica (omówienie wyżej), ferroptozę i nekroptozę. W regulacji śmierci komórki za pośrednictwem (AMCD) uczestniczą liczne czynniki dotyczące: apoptozy, ferroptozy oraz nekroptozy.

AMCD – apoptoza

Do czynników wpływających na śmierć komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD), w której pośredniczy apoptoza, należą: homocysteina i miedź, inhibitor proteasomu

(bortezomib) i inhibitor kinazy sfingozy-ny (SKI), małopcząsteczkowy lek ABT-737, ligand Fas (białko transbłonowe typu II – silna cytokina z rodziny TNF), inhibitor proteasomów MG132, kalpaina – białko należące do rodziny zależnych od wapnia, nielizosomalnych proteaz cysteinowych (Tabela 1.4.9.).

AMCD – ferroptoza

Ferroptoza pierwotnie została zdefiniowana w 2012 roku jako zależna od żelaza forma śmierci komórek nowotworowych, odmienna od autofagii, apoptozy i martwicy. Ostatecznie jednak ferroptoza została uznana za zależną od żelaza formę regulowanej śmierci komórek, którą napędzają lub hamują liczne aspekty łączące metabolizm aminokwasów, lipidów (lipid-ROS) – redoks. Do głównych czynników regulujących ferroptozę, jako czynnik wpływający na śmierć komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD), należą: 1) erastyna (induktor ferroptozy); 2) sorafenib (inhibitor kinazy tyrozynowej); 3) WJ460 (preparat farmakologiczny przyczyniający się do pobudzenia ferroptozy); 4) BAY 87-2243 – selektywny inhibitor aktywacji genów wywołanej niedotlenieniem, wykazujący działanie przeciwnowotworowe w mechanizmie hamowania kompleksu mitochondrialnego I; inhibitor indukuje nekroptozę i ferroptozę poprzez zależny od mitofagii wzrost ROS; 5) O-połączona N-acetyloglukozamina (*O-linked N-acetylglucosamine* – O-GlcNAc) – jest to proces dynamicznej modyfikacji potranslacyjnej zachodzącej w rozmaitych białkach w jądrze komórkowym, cytoplazmie oraz mitochondriach, hamowanie acetylacji wymienionego

procesu prowadzi do indukcji mitofagii i specyficznej dla żelaza autofagii oraz promocji uwalniania żelaza (Fe^{2+}) (Tabela 1.4.10).

Ferroptoza może być aktywowana przez wysoki poziom zewnątrzkomórkowego glutaminianu lub poprzez leczenie induktorem ferroptozy – erastyną. Ta forma śmierci komórki różni się genetycznie, biochemicznie oraz morfologicznie od innych typów śmierci komórek, w tym apoptozy, nekroptozy i nieuregulowanej martwicy.

Ponieważ autofagia odgrywa kluczową rolę w pobieraniu oraz eksporcie żelaza, metabolizmie lipidów, a także w regulacji reakcji redoks ferroptoza została także zaliczona do ADCD. W odpowiedzi na aktywatory ferroptozy, takie jak erastyna i RSL3, autofagosomy ulegają akumulacji. Do ferroptycznej śmierci komórki przyczyniają się ponadto składniki mechanizmów autofagii, takie jak Atg3, Atg5, Atg4B, Atg7, Ath13 oraz BECN1. Do pozytywnych regulatorów ferroptozy należą niektóre geny związane z autofagią. Akumulację związanego z ferroptozą komórkowego labilnego żelaza oraz reaktywnych form tlenu, a także ostateczną śmierć komórek ferroptotycznych hamuje ferrytynofagia przez blokowanie autofagii lub obniżenie aktywności koaktywatora receptora jądrowego 4 (NCOA4).

Głównymi trybami ferroptozy zależnej od autofagii są różne typy selektywnej autofagii, które obejmują mechanizmy takie jak:

- Degradacja ferrytyny wewnątrzkomórkowej: 1) kodowanego przez gen *FTH1* łańcucha ciężkiego ferrytyny (FTH1) – enzymu feroksydazy; 2) kodowanego przez gen *FTL* łańcucha lekkiego

ferrytyny (FTL); 3) ferrytyny mitochondrialnej (FTMT).

- Autofagiczna degradacja białek magazynujących i eksportujących żelazo (SCL40A1). Pozytywnymi regulatorami tego procesu ferroptozy są liczne geny związane z autofagią. Natomiast indukcja ferroptozy prowadzi do aktywacji autofagii, co z kolei skutkuje degradacją ferrytyny i receptora ładunku ferrytynofagii (NCOA4). W przypadku ferroptozy, dotyczącej zarówno degradacji ferrytyny wewnątrzkomórkowej, jak i autofagicznej degradacji białek magazynujących i eksportujących żelazo, czynnikiem organizującym ferrytynofagię, a także mitofagię jest główny czujnik składników odżywczych przepływu glukozy – białko O-GlcNAcylocja łańcucha ciężkiego ferrytyny.
- Zależna od RAB7A lipofagia kropek lipidów. Upośledzony metabolizm lipidów wykazuje związki ze stanami zapalnymi oraz śmiercią komórek. Gen *RAB7A* koduje u ludzi białko spokrewnione z *Ras Rab-7a*, które uczestniczy w procesie wprowadzającym substancje do komórki (endocytozie). W procesie endocytozy dochodzi do fałdowania błony komórkowej wokół cząsteczki w pobliżu komórki, a następnie utworzenia pęcherzyka, który zostaje wprowadzony do komórki i oddzielony od błony komórkowej. Białko *RAB7A* jest małą GTPazą, która jest kluczowym regulatorem transportu endosomalnego, i odgrywa istotną rolę w wymienionym procesie transportu pęcherzyków. Zależna od *RAB7A*

lipofagia, powodująca autofagiczną degradację wewnątrzkomórkowych kropek lipidów, sprzyja śmierci komórek ferroptotycznych w hepatocytach.

- Degradacja *ARNTL* przez kłokofagię („zegarofagię”) zależną od *SQSTM1*. Pojęcie zegara dobowego obejmuje pętlę sprzężenia zwrotnego transkrypcji i translacji, które koordynują dobowe rytmy dotyczące ekspresji genów oraz fizjologii. Białko zegara rdzeniowego *BMAL1* (znane również jako *ARNTL1*) odgrywa istotną rolę w transkrypcji dobowej, natomiast jego delecja znosi rytmy dobowe. Kluczowe znaczenie dla ferroptozy ma „zegarofagia”, czyli selektywna degradacja podstawowego białka zegara dobowego *ARNTL* przez autofagię, za co odpowiada receptor ładunku *SQSTM1*.
- Utrata aktywności peroksydazy glutationowej 4 (*GPX4*) jako enzymu naprawy lipidów; w procesie uczestniczą białka opiekuńcze. W konsekwencji dochodzi do akumulacji reaktywnych form tlenu (ROS) na bazie lipidów, szczególnie wodorotlenków lipidów.
- Degradacja kadheryny 2 (*CDH2*) przez selektywną autofagię podczas ferroptozy za pośrednictwem specyficznego receptora – białka hipokalcynopodobnego 1 (*hippocalcin-like protein 1* – *HP-CAL1*). Degradacja *CDH2* zmniejsza napięcie błonowe, co sprzyja peroksydacji lipidów i zwiększa podatność komórki na śmierć ferroptotyczną.

Ferroptozę wykazuje związki z niektórymi chorobami człowieka, w tym z niedokrwinnym uszkodzeniem narządów oraz rakiem.

AMCD – nekroptoza

Nekroptoza jest zapalną postacią regulowanej śmierci komórki, której mechanizmy zajmują pośrednie miejsce pomiędzy apoptozą a martwicą; autofagia może przejść od pośredniczenia w apoptozie do nekroptozy w niektórych środowiskach komórkowych. Mechanizm jest indukowany przez bodźce apoptotyczne, na które składa się zaangażowanie receptorów domeny śmierci przez odpowiednie ligandy. Do induktorów nekroptozy należą: 1) TNF- α . 2) Delecja genu supresorowego nowotworu MAP3K7 (Map3K7) uwrażliwiająca komórki na śmierć poprzez związany z TNF ligand indukujący apoptozę (TRAIL). 3) GX15-070 (obatoclax) – inhibitor białek z rodziny Bcl-2, kinaza białkowa oddziałująca z receptorem 3 (RIP3), regulująca pozytywnie replikację wirusa *Coxsackie B3* (CVB). 4) BAY87-2243 – selektywny inhibitor aktywacji genów wywołanej niedotlenieniem (Tabela 1.4.11.).

Mediatorem przełączenia trybu śmierci, a zarazem czynnikiem inicjującym apoptozę nekrotyczną jest ATP, gdy jego dostępna ilość w komórce ulega obniżeniu do wartości poniżej 50%. Poza tym – w przeciwieństwie do apoptozy – nekroptoza za pośrednictwem autofagii zależy najczęściej od struktury lub funkcji autofagosomu. Właściwością nekroptozy jako śmierci regulowanej jest także morfologiczne podobieństwo do śmierci w przebiegu martwicy.

Nekroptoza jest aktywowana przez ligandy receptorów śmierci, głównie TNF- α , w warunkach niedoboru kaspazy. Ten mechanizm wymaga kompleksu cytozolowego, zwanego nekrosomem. Nekrosom jest tworzony przez białko 3 oddziałujące z receptorem seryny/

treoniny (RIPK3) w kompleksie z receptorem serynowo/treoninowym kinazy białkowej 1 (RIPK1), białkiem domeny śmierci związanej z Fas (*Fas-associated death domain protein* – FADD) oraz kaspazą-8. W celu wywołania nekroptozy do nekrosomu jest rekrutowana pseudokinaza podobna do domeny kinazy mieszanej (MLKL), która po fosforylacji pośredniczy w lizie błony komórkowej. Aktywacja członków rodziny receptorów TNF (TNFR) uruchamia kaskadę aktywacji receptora kinazy RIPK1, niezbędnej do wywołania martwicy aktywacji kinazy RIPK3 i – w konsekwencji – pośredniczącej w sygnalizacji martwicy, rekrutacji i krytycznej fosforylacji przez kinazę RIP3 (przy resztach treoniny 357 i seryny 358) MLKL – białka pełniącego rolę funkcjonalnego substratu RIP3, z którym wiąże się poprzez swoją domenę kinazopodobną. Po fosforylacji przez RIPK3 MLKL przemieszcza się do błony komórkowej i powoduje nekrotyczne jej uszkodzenie, przez co pośredniczy w śmierci komórek. Z kolei kinaza oddziałująca z receptorem 1 (RIP1) (RIPK1) jako wielofunkcyjne białko zawierające N-końcową kinazę Ser/Thr oraz C-końcową domenę śmierci, a także cząsteczka zaangażowana w regulację zarówno śmierci komórek, jak i ich przeżycia są kluczowymi regulatorem i poprzedzającymi i kontrolującymi sygnalizację zapalną. Stymulacja RIPK1 przez TNF- α koordynuje aktywację czynnika jądrowego κ B (NF- κ B), apoptozę oraz nekroptozę. Z kolei hamowanie kinazy RIPK1 hamuje nekrobiozę i apoptozę, jednak bez wpływu na aktywację NF- κ B.

Obydwie wymienione postaci związane z autofagią śmierci komórek są niezależne od siebie. Obydwie też mogą być wyzwalane jednocześnie.

Tabela 1.4.9. Główne czynniki regulacji komórkowej śmierci komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD) – apoptozy

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
homocysteina i miedź	połączenie homocysteiny i miedzi poprzez regulację w górę ekspresji p62 za pośrednictwem oksydazy NADPH (NOX)
bortezomib (inhibitor proteasomu) i SKI (inhibitor kinazy sfingozyny)	zapewnienie przez autofagosom platformy do rekrutacji i aktywacji kaspazy-8, synergistyczny wzrost rozszczepienia kaspazy-3 i apoptozy
małocząsteczkowy lek ABT-737	degradacja mitochondriów oraz hamowanie wydzielania interferonu typu I, hamowanie białek rodziny Bcl2, indukcja apoptozy
ligand Fas	oddziałując z transbłonowym receptorem Fas (FasR, APO-1, TNFRSF6), indukuje apoptozę; udział w immunoregulacji
MG132	jako silny, odwracalny i przepuszczalny dla komórek inhibitor proteasomu indukuje apoptozę i redukuje degradację ATPazy
kalpaina	kalpaina pośredniczy w rozszczepieniu Atg5, co przełącza autofagię na apoptozę

Tabela 1.4.10. Główne czynniki regulacji komórkowej śmierci komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD) – ferroptozu

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
erastyna	regulowana śmierć komórki zależna od stresu oksydacyjnego, związana z akumulacją żelaza oraz peroksydacją lipidów. Śmierć komórki wspierana przez ferrytynofagię za pośrednictwem NCOA4 i poprzez kontrolę homeostazy żelaza komórkowego, przy degradacji przez autofagosomy FTH1, FTL oraz FTM
	autofagiczna degradacja białek magazynujących i eksportujących żelazo (SCL40A1)
	zależna od RAB7A lipofagia kropelek lipidów
	białko transbłonowe 164 (TMRM164) pośredniczy selektywnie w tworzeniu autofagosomu zależnego od Atg5 w procesie ferroptozy
	utrata aktywności peroksydazy glutationowej 4 (GPX4) przy udziale białek opiekuńczych, co prowadzi do akumulacji reaktywnych form tlenu (ROS) na bazie lipidów, szczególnie wodorotlenków lipidów
sorafenib	selektywna degradacja podstawowego białka zegara dobowego ARNTL przez autofagię, za co odpowiada receptor ładunku SQSTM1
	indukcja ferroptozy

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
WJ460	oddziaływanie WJ460 na myoferlinę (onkoproteinę wiążącą się z niskim przeżyciem w niektórych postaciach nowotworów) wywołuje autofagię oraz akumulację ROS, których kulminacją jest peroksydacja lipidów i niezależna od apoptozy śmierć komórek. WJ460 prowadzi do zmniejszenia liczebności regulatorów rdzenia ferroptozy xc-transportera cystyny/glutaminianu i peroksydazy glutationowej 4 (GPX4), co przyczynia się do pobudzenia ferroptozy
BAY 87-2243	depolaryzacja potencjału błony mitochondrialnej ($\Delta\psi$), podwyższenie poziomu komórkowych ROS, stymulacja peroksydacji lipidów oraz obniżenie poziomu glutationu – zależny od mitofagii wzrost ROS prowadzi do nekroptozy i ferroptozy
hamowanie acetylacji O-GlcNAc	indukowanie mitofagii i specyficznej dla żelaza autofagii oraz promocja uwalniania żelaza (F2+)

Tabela 1.4.11. Główne czynniki regulacji komórkowej śmierci komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD) – nekroptozy

Czynniki regulacji	Mechanizm działania
TNF- α	wpływ na kinazę RIPK3 aktywującą AMPK – obydwie kinazy wykazują bezpośrednie powiązania w zakresie regulacji autofagii i nekroptozy, co skutkuje promowaniem autofagii wczesnej i hamowaniem autofagii późnej; z kolei nekroptozą indukowaną przez TNF- α blokuje lizosomalną degradację autofagosomów
MAP3K7/ TRAIL/GX15-070	tworzenie platformy błonowej fagosomu promującej wrażliwość komórek na śmierć poprzez TRAIL
RIPK3	pozytywna regulacja replikacji wirusa Coxsackie B3 (CVB)
BAY 87-2243	stymulacja tworzenia autofagosomu, wzrost komórkowych ROS i śmierci komórek

INTERAKCJE POMIĘDZY PROCESAMI AUTOFAGII, APOPTOZY I NEKROPTOZY

Śmierć komórki jest procesem złożonym i dobrze kontrolowanym. Pomiędzy głównymi mechanizmami związanymi ze śmiercią komórki – apoptozą i autofagią – zachodzą wieloaspektowe związki, takie jak selektywna degradacja, inhibicja oraz promocja.

Apoptoza, pierwszy zidentyfikowany, genetycznie zaprogramowany proces śmierci, nie decyduje samodzielnie o losie

komórki. W złożoną interakcję z apoptozą angażuje się autofagia – proces, w którym utworzone *de novo* pęcherzyki, zamknięte w błonie, pochłaniają i zużywają składniki komórkowe. Autofagia w niektórych układach komórkowych może hamować apoptozę, natomiast w innych – prowadzić do śmierci komórki, we współpracy apoptozą lub jako mechanizm zastępczy, gdy mechanizm apoptozy jest uszkodzony. Powiązane są ze sobą również regulatory molekularne obu szlaków; liczne czynniki śmierci są

w stanie aktywować każdą z dwu ścieżek; obydwie ścieżki mają bowiem kilka wspólnych genów, krytycznych dla ich funkcji. Powiązanie między apoptozą i autofagią nie jest jednoznaczne.

Istnieją trzy rodzaje ścieżek interakcji autofagii i apoptozy: 1) hamowanie apoptozy przez autofagię; 2) promowanie apoptozy przez autofagię; 3) brak interakcji między autofagią i apoptozą, a obydwa procesy są jedynie koaktywowane.

Autofagia może działać jako pierwotna forma, ale też może wpływać na inne formy śmierci komórki poprzez selektywną degradację zaangażowanych w nie cząsteczek, w tym: 1) czynników antyapoptotycznych, z udziałem kompleksu białkowej fosfatazy tyrozynowej wiążącej się z Fas – receptorem na powierzchni komórek (*Fas-associated phosphatase-1* – Fap-1)/białko strukturalne kaweolina-1 (*caveolin-1* – Cav-1), które kontroluje uszkodzenia mitochondriów i produkcję reaktywnych form tlenu (ROS) poprzez regulację dynamiki rozszczepienia fuzji i mitofagii (Fas/Fap-1/Cav-1); 2) antyferroptotycznych (ferrytyna); 3) antynekroptotycznych (katalaza).

Poza tym autofagia przyczynia się do ferroptozy poprzez degradację ferrytyny w fibroblastach i komórkach nowotworowych. Nokaut lub regulacja w dół związanego z autofagią Atg5 oraz Atg7 ogranicza ferroptozę indukowaną erastyną, co przyczynia się do obniżenia wewnątrzkomórkowego poziomu żelaza i peroksydacji lipidów.

Autofagia i apoptoza wykazują wzajemne oddziaływanie, głównie o charakterze inhibitoryjnym. Aktywacji procesu autofagicznego, którego główną funkcją jest ochrona

komórki przed śmiercią, zwykle towarzyszy supresja programowej śmierci komórki, jaką jest apoptoza. Autofagia może prowadzić do bezpośredniego hamowania apoptozy poprzez oddziaływanie na główne białka tego procesu lub poprzez mechanizm cytoprotekcyjny.

Do apoptozy za pośrednictwem autofagii może dochodzić na drodze dwu mechanizmów takich jak: 1) śmierć komórki z powodu autofagii, która może zachodzić poprzez fagocytozę organelli lub cząsteczek apoptotycznych (w tym mechanizmie uczestniczą Fas/Fap-1), białka BAX/BAK – należące do rodziny Bcl-2 podstawowe regulatory wewnętrznej ścieżki apoptozy, w tym powodujące degradację mitochondriów z hamowanie wydzielania interferonu typu I, a także poprzez promującą apoptozę rekrutację i aktywację kaspaz; 2) promowanie apoptozy na drodze bezpośredniego wiązania się cząsteczek autofagii z cząsteczkami apoptotycznymi – w tym mechanizmie uczestniczy występujące w autofagii i odgrywające kluczową rolę w lipidacji LC3 oraz tworzeniu autofagosomu – sprzęganie wykazujących aktywność proapoptotyczną Atg12-Atg5.

Do wspólnych czynników autofagii i apoptozy należą białka rodziny Bcl-2, które odgrywają rolę regulatorów wewnątrz-pochodnego szlaku apoptozy, ale także rolę w kontrolowaniu procesu autofagii, ponadto pełnią kluczową funkcję w rozwoju organizmu, homeostazie tkanek i odporności.

Do białek rodziny Bcl-2 są zaliczane:

- Białko 1 podobne do Bcl2 (*Bcl-2-like protein 1* – Bcl-xL) – cząsteczka przezbłonowa w mitochondriach działająca jako białko antyapoptotyczne

zapobiegające uwalnianiu zawartości mitochondriów, w tym cytochromu c; ten mechanizm prowadzi do aktywacji kaspaz i – w następstwie – do zaprogramowanej śmierci komórki.

- Białko 2 podobne do Bcl2 (*Bcl-2-like protein 2* – Bcl2L2) – obniżenie poziomu Bcl2L2 aktywuje apoptozę poprzez szlak kaspazy 3.
- Białko różnicowania komórek indukowanej białaczki szpikowej Mcl-1 (*induced myeloid leukemia cell differentiation protein* – Mcl-1) – kodowane przez gen *MCL1*. Mcl-1 ma krótki okres półtrwania i jako białko jest silnie regulowane przez sygnały przeżycia oraz ulega szybkiemu zmniejszaniu w procesie apoptozy. Omawiane białko może być również łatwo rozszczepiane przez kaspazy podczas apoptozy, co prowadzi do tworzenia cząsteczki sprzyjającej śmierci komórkowej. Na skutek wielopoziomowej kontroli ekspresji Mcl-1 białko odgrywa kluczową rolę w kontrolowaniu życia i śmierci komórki w odpowiedzi na szybko zmieniające się sygnały środowiskowe. Ponadto Mcl-1 jest niezbędne do rozwoju embrionalnego oraz funkcji układu odpornościowego.
- Białko A1 związane z Bcl-2 (*Bcl-2-related protein A1*), określane jako A1/Bfl-1) – antyapoptotyczne białko, członek rodziny A1/Bfl-1 dla przeżycia i homeostazy neutrofilów oraz progenitorów neutrofilów.

Wymienione białka są strukturalnie homologiczne w obrębie czterech domen BH (BH1, BH2, BH3, BH4). W oparciu o cechy

strukturalne i funkcjonalne białka Bcl-2 dzieli się na trzy podzbiory: 1) wielodomenowe białka proapoptotyczne; 2) proapoptotyczne białka zawierające wyłącznie domenę BH3; 3) wielodomenowe białka antyapoptotyczne.

Wielodomenowe białka proapoptotyczne oraz antyapoptotyczne wykazują podobne struktury kuliste z hydrofobowym rowkiem powierzchniowym. Proapoptotyczne białka efektorowe, takie jak szeroko rozpowszechniony homolog Bcl-2, antagonist/zbójca Bcl-2 (*Bcl-2 antagonist killer* – BAK) oraz białko X związane z Bcl-2 (*Bcl-2 associated X protein* – BAX), zawierają trzy domeny homologii Bcl-2: BH1, BH2 i BH3, a związane z Bcl-2 białko zabójcze o ograniczonej ekspresji w tkankach rozrodczych (jajnikach) (*Bcl-2-related ovarian killer protein* – BOK) zawiera wszystkie cztery domeny homologii Bcl-2.

Z kolei wielodomenowe białko antyapoptotyczne Bcl-2 Bcl-xL składa się ze wszystkich czterech domen Bcl-2, a Mcl-1 i Bcl2L2 – z trzech domen homologii Bcl-2, odpowiednio BH1, BH2 i BH3 oraz BH1, BH2 i BH4.

Natomiast białka proapoptotyczne zawierające wyłącznie domenę BH3, która jest domeną wspólną, tworzą amfipatyczną helisę, która umożliwia im interakcje z wielodomenowymi białkami zarówno proapoptotycznymi, jak i antyapoptotycznymi.

Białka rodziny Bcl-2 odgrywają kluczową rolę w procesie przeżycia lub śmierci komórki, w czym uczestniczą głównie skomplikowane interakcje pomiędzy białkami proapoptotycznymi i antyapoptotycznymi. Zasadniczym etapem tego procesu

jest permeabilizacja błony zewnętrznej mitochondriów (MOMP), dla której krytycznym wymogiem jest aktywacja białek efektorowych BAX/BAK, uwolnienie białek mitochondrialnych (cytochrom c) oraz indukcja kaskady kaspaz.

Poza mechanizmami degradacyjnymi białka funkcjonalne autofagii podwyższają ryzyko śmierci komórek poprzez procesy zapewniające rusztowanie dla kompleksów śmierci komórkowej oraz cząsteczek sygnalizacyjnych. Poprzez apoptozę następuje zwykle śmierć komórek, która jest wywołana ligandem indukowanym apoptozą związaną z TNF (TRAIL). Natomiast utrata autofagii uwrażliwia komórki na TRAIL, chociaż późniejsze hamowanie fuzji autofagosomu z lizosomem pełni rolę ochronną dla przepływu autofagicznego.

Także autofagosomy (nekrosomy) stanowią rusztowanie dla procesów nekroptozy, w której pośredniczą rekrutacja do autofagosomu kinazy białkowej serynowo/treoninowej oddziałującej z receptorem 1 (RIPK1) przez p62. RIPK1 jest kluczowym mediatorem śmierci komórek i stanu zapalnego, kodowanym przez lokowany na chromosomie 6 gen *RIPK1*. Białko to jest pierwszym członkiem rodziny kinaz, oddziałującym z receptorem RIP. Jako enzym wykazuje aktywność na różnych szlakach komórkowych związanych z przeżyciem komórek, ale także z ich śmiercią. W procesach związanych z śmiercią RIPK1 odgrywa rolę w apoptozie oraz nekrobiozie. Natomiast części szlaków związanych z przeżyciem komórki za pośrednictwem RIPK1 obejmuje jądrowy czynnik transkrypcyjny (NF- κ B) oraz N-końcowe kinazy c-Jun (JNK), które wiążą i fosforylują c-Junna

Ser-63 i Ser-73 w obrębie domeny aktywacji transkrypcji. W wymienionych mechanizmach autofagia służy jako przełącznik między apoptozą a nekroptozą, a złożoność tych mechanizmów powoduje, że autofagia może sprzyjać zarówno przetrwaniu, jak i śmierci tej samej komórki.

Antyapoptotyczne białka należące do rodziny Bcl-2, w tym Bcl-2, Bcl-xL i Mcl-1, szczególnie zakotwiczone w błonach ER, mniej umiejscowione w mitochondrium, odgrywają również rolę w negatywnej regulacji autofagii. Z wymienionymi białkami wiąże się beklina-1 (poprzez swoją domenę BH3), co uniemożliwia jej udział w inicjacji autofagii. W regulacji tego procesu uczestniczy czynnik autofagii pozbawionej składników odżywczych-1 (*nutrient-deprivation autophagy factor-1* – NAF-1).

Poza powyższym autofagia i apoptoza są wzajemnie powiązanymi mechanizmami reakcji na stres – obydwa mechanizmy regulują zachowanie komórek w odpowiedzi na stres. Błona autofagosomalna pełni rolę aktywatora apoptozy poprzez wewnątrzkomórkowy kompleks sygnalizacyjny indukujący śmierć (*intracellular death-inducing signaling complex* – iDISC).

Niezależnie od tworzenia i degradacji fagosomu poszczególne geny autofagii odgrywają rolę w śmierci komórki. Złożoną interakcję między autofagią i apoptozą pełni rozszczepianie proteazami rdzeniowych genów autofagii. Aktywacji apoptozy poprzez powstanie białka proapoptotycznego sprzyja rozszczepienie związanego z autofagią i niezbędnego do tworzenia autofagosomów genu ATG5, który – poza promowaniem autofagii – zwiększa podatność na bodźce

apoptotyczne. W apoptozie dochodzi do rozszczepienia Atg5 za pośrednictwem kalpainy, co następuje niezależnie od rodzaju komórki oraz bodźca apoptotycznego. Skrócone Atg5 łączy się z antyapoptotyczną częścią Bcl-xL, w wyniku czego dochodzi do stymulacji wewnętrznej apoptozy poprzez uwalnianie cytochromu C oraz aktywację kaspaz. W efekcie powstaje przełączenie autofagii na apoptozę.

Do inaktywacji autofagii oraz promocji apoptozy dochodzi także w mechanizmie rozszczepienia beklina-1 przez kaspazę-3. Beklina-1 jest podwójnym regulatorem zarówno autofagii, jak i apoptozy. Beklina-1, jako substrat kaspazy-3, ma dwa miejsca cięcia, odpowiednio w pozycjach 124 i 149, w których powstają fragmenty pozbawione zdolności indukowania autofagii, w następstwie fragment C-końcowy po przemieszczeniu się do mitochondriów wzmacnia apoptozę poprzez promowanie uwalniania czynników proapoptotycznych z mitochondriów.

Z kolei hamowanie apoptozy w komórkach fibroblastów L929 skutkuje autofagiczną degradacją katalazy i – w konsekwencji – zwiększoną produkcją reaktywnych form tlenu (ROS) oraz śmiercią komórek.

Piśmiennictwo

1. Büttner S., Eisenberg T., Herker E., Carmona-Gutierrez D., Kroemer G., Madeo F., *Why yeast cell can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war*, J. Cell Biol. 2006, 175(4), 521–525, doi: 10.1083/jcb.200608098.
2. Chung K.M., Yu S.W., *Interplay between autophagy and programmed cell death in mammalian neural stem cells*, BMB Rep. 2013, 46(8), 383–390, doi: 10.5483/BMBRep.2013.46.8.164.
3. Cooper K.F., *Till death do us part: the marriage of autophagy and apoptosis*, Oxid. Med. Cell. Longev. 2018, 2018(4701275), doi: 10.1155/2018/4701275.
4. Denton D., Nicolson S., Kumar S., *Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts*, Cell Death Differ. 2012, 19, 87–95, doi: 10.1038/cdd.2011.146.
5. Doherty J., Baehrecke E.H., *Life, death and autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(10), 1110–1117, doi: 10.1038/s41556-018-0201-5.
6. Eisenberg T., Büttner S., Kroemer G., Madeo F., *The mitochondrial pathway in yeast apoptosis*, Apoptosis 2007, 12(5), 1011–1023, doi: 10.1007/s10495-007-0758-0.
7. Galluzzi L., San Pedro J.M.B., Kepp O., Kroemer G., *Regulated cell death and adaptive stress responses*, Cell. Mol. Life Sci. 2016, 73(11–12), 2405–2410, doi: 10.1007/s00018-016-2209-y.
8. Galluzzi L., San Pedro J.M.B., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D. i wsp., *Essential versus accessory aspects of cell death: recommendations of the NCCD 2015*, Cell Death Differ. 2015, 22(1), 58–73, doi: 10.1038/cdd.2014.137.
9. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P. i wsp., *Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*, Cell Death Differ. 2018, 25(3), 486–541, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.

10. Goodall M.L., Fitzwalter B.E., Zahedi S., Wu M., Rodriquez D., Levy M.J.M. i wsp., *The autophagy machinery controls cell death switching between apoptosis and necroptosis*, Dev. Cell. 2016, 37(4), 337–349, doi: 10.1016/j.dev-cel.2016.04.018.
11. Green D.R., Llamby F., *Cell death signaling*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015, 7(12), a006080, doi: 10.1101/cshperspect.a006080.
12. Jiang P., Mizushima N., *Autophagy and human diseases*, Cell Res. 2014, 24(1), 69–79, doi: 10.1038/cr.2013.161.
13. Jorgensen I., Rayamajhi M., Miao E.A., *Programmed cell death as a defense against infection*, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(3), 151–164, doi: 10.1038/nri.2016.147.
14. Jung S., Jeong H., Yu S.-W., *Autophagy as a decisive process for cell death*, Exp. Mol. Med. 2020, 52(6), 921–930, doi: 10.1038/s12276-020-0455-4.
15. Krysko D.V., Garg A.D., Kaczmarek A., Krysko O., Agostinis P., Vandenabeele P., *Immunogenic cell death and DAMPs in cancer therapy*, Nat. Rev. Cancer. 2012, 12(12), 860–875, doi: 10.1038/nrc3380.
16. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
17. McDonald B., Pittman K., Menezes G.B., Hirota S.A., Slaba I., Waterhouse C.C.M. i wsp., *Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation*, Science 2010, 330(6002), 362–366, doi: 10.1126/science.1195491.
18. Nagata S., Tanaka M., *Programmed cell death and the immune system*, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(5), 333–340, doi: 10.1038/nri.2016.153.
19. Napoletano F., Baron O., Vandenabeele P., Mollereau B., *Intersection between regulated cell death and autophagy*, Trends Cell Biol. 2019, 29(4), 323–338, doi: 10.1016/j.tcb.2018.12.007.
20. Olie R.A., Durrieu F., Cornillon S., Lo-uaghraan G., Gross J., Earnshaw W.C. i wsp., *Apparent caspase independence of programmed cell death in Dictyostelium*, Curr. Biol. 1998, 8(17), 955–958, doi: 10.1016/s0960-9822(98)70395-1.
21. Saha S., Panigrahi D.P., Patil S., Bhutia S.K., *Autophagy in health and disease: a comprehensive review*, Biomed. Pharmacother. 2018, 104, 485–495, doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.007.
22. West A.P., Shadel G.S., *Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology*, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(6), 363–375, doi: 10.1038/nri.2017.21.

Apoptoza

1. Burz C., Berindan-Neagoe I., Balacescu O., Irimie A., *Apoptosis in cancer: key molecular signaling pathways and therapy targets*, Acta Oncol. 2009, 48(6), 811–821, doi: 10.1080/02841860902974175.
2. Denton D., Nicolson S., Kumar S., *Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts*, Cell Death Differ. 2012, 19, 87–95, doi: 10.1038/cdd.2011.146.
3. Elmore S., *Apoptosis: a review of programmed cell death*, Toxicol.

- Pathol. 2007, 35(4), 495–516., doi: 10.1080/01926230701320337.
4. Fulda S., Debatin K.M., *Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy*, *Oncogene* 2006, 25(34), 4798–4811, doi: 10.1038/sj.onc.1209608.
 5. Galluzzi L., López-Soto A., Kumar S., Kroemer G., *Caspases connect cell-death signaling to organismal homeostasis*, *Immunity* 2016, 44(2), 221–231, doi: 10.1016/j.immuni.2016.01.020.
 6. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P. i wsp., *Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*, *Cell Death Differ.* 2018, 25(3), 486–541, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
 7. Giżycka A., Kopiński P., Chorostowska-Wynimko J., *Zaprogramowana martwica i nekroptoza – mechanizmy molekularne*, *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015, 69, 1353–1363.
 8. Guicciardi M.E., Gores G.J., *Life and death by death receptors*. *FASEB J.* 2009, 23(6), 1625–1637, doi: 10.1096/fj.08-111005.
 9. Nagata S., Tanaka M., *Programmed cell death and the immune system*, *Nat. Rev. Immunol.* 2017, 17(5), 333–340, doi: 10.1038/nri.2016.153.
 10. Pistritto G., Trisciuglio D., Ceci C., Garufi A., D’Orazi G., *Apoptosis as anticancer mechanism: function and dysfunction of its modulators and targeted therapeutic strategies*, *Aging (Albany NY)* 2016, 8(4), 603–619, doi: 10.18632/aging.100934.
 11. Shi Y., *Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis*, *Mol. Cell* 2002, 9(3), 459–470, doi: 10.1016/s1097-2765(02)00482-3.
 12. Zhang Z., Hou L., Liu D., Luan S., Huang M., Zhao J., *Directly targeting BAX for drug discovery: therapeutic opportunities and challenges*, *Acta Pharm. Sin. B* 2024, 14(6), 2378–2401, doi: 10.1016/j.apsb.2024.02.010.

Martwica/nekroptoza

1. Degterev A., Huang Z., Boyce M., Li Y., Jagtap P., Mizushima N. i wsp., *Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury*, *Nat. Chem. Biol.* 2005, 1(2), 112–119, doi: 10.1038/nchembio711.
2. Denton D., Nicolson S., Kumar S., *Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts*, *Cell Death Differ.* 2012, 19, 87–95, doi: 10.1038/cdd.2011.146.
3. Doherty J., Baehrecke E.H., *Life, death and autophagy*, *Nat. Cell. Biol.* 2018, 20(10), 1110–1117, doi: 10.1038/s41556-018-0201-5.
4. Galluzzi L., Kroemer G., *Necroptosis: a specialized pathway of programmed necrosis*, *Cell* 2008, 135(7), 1161–1163, doi: 10.1016/j.cell.2008.12.004.
5. Giżycka A., Kopiński P., Chorostowska-Wynimko J., *Zaprogramowana martwica i nekroptoza – mechanizmy molekularne*, *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2015, 69, 1353–1363.
6. Kawahara A., Ohasawa Y., Matsumura H., Uchiyama Y., Nagata S., *Caspase-independent cell killing by*

- Fas-associated protein with death domain*, J. Cell Biol. 1998, 143(5), 1353–1360, doi: 10.1083/jcb.143.5.1353.
7. Khoury M.K., Gupta K., Franco S.R., Liu B., *Necroptosis in the pathophysiology of disease*, Am. J. Pathol. 2020, 190(2), 272–285, doi: 10.1016/j.ajpath.2019.10.012.
 8. Liu L., Tang Z., Zeng Y., Liu Y., Zhou L., Yang S. i wsp., *Role of necroptosis in infection-related, immune-mediated, and autoimmune skin diseases*, J. Dermatol. 2021, 48(8), 1129–1138, doi: 10.1111/1346-8138.15929.
 9. Ma D., Wang X., Liu J., Cui Y., Luo S., Wang F., *The development of necroptosis: what we can learn*, Cell Stress Chaperones 2023, 28(6), 969–987, doi: 10.1007/s12192-023-01390-5.
 10. Pasparakis M., Vandenabeele P., *Necroptosis and its role in inflammation*, Nature 2015, 517(7534), 311–320, doi: 10.1038/nature14191.
 11. Proskuryakov S.Y., Konoplyannikov A.G., Gabai V.L., *Necrosis: a specific form of programmed cell death?*, Exp. Cell Res. 2023, 283(1), 1–16, doi: 10.1016/s0014-4827(02)00027-7.
 12. Smink A.M., Medina J.D., de Haan B.J., Garcia A.J., de Vos P., *Necrostatin-1 releasing nanoparticles: in vitro and in vivo efficacy for supporting immunologically isolated islet transplantation outcomes*, J. Biomed. Mater. Res. A. 2024, 112(2), 288–295, doi: 10.1002/jbm.a.37623.
 13. Wang H., Sun L., Su L., Rizo J., Liu L., Wang L.F. i wsp., *Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3*, Mol. Cell 2014, 54(1), 133–146, doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.003.
 14. Wang Y., Wang H., Tao Y., Zhang S., Wang J., Feng X., *Necroptosis inhibitor necrostatin-1 promotes cell protection and physiological function in traumatic spinal cord injury*, Neuroscience 2014, 266, 91–101, doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.007.
 15. Weinlich R., Oberst A., Beere H.M., Green D.R., *Necroptosis in development, inflammation and disease*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2017, 18(2), 127–136, doi: 10.1038/nrm.2016.149.
 16. Yu X., Yuan J., Shi L., Dai S., Yue L., Yan M. i wsp., *Necroptosis in bacterial infections*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1394857.
 17. Yuan J., Amin P., Ofengeim D., *Necroptosis and RIPK1-mediated neuroinflammation in CNS diseases*, Nat. Rev. Neurosci. 2019, 20(1), 19–33, doi: 10.1038/s41583-018-0093-1.

Anoikis

1. Alanko J., Ivaska J., *Endosomes: emerging platforms for integrin-mediated FAK signalling*, Trends Cell Biol. 2016, 26(6), 391–398, doi: 10.1016/j.tcb.2016.02.001.
2. Amjad Z.S., Shojaeian A., Nahand J.S., Bayat M., Taghizadieh M., Rostamian M. i wsp., *Oncoviruses: induction of cancer development and metastasis by increasing anoikis resistance*, Heliyon 2023, 9(12), doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e22598
3. Frisch S.M., Screaton R.A., *Anoikis mechanisms*, Curr. Opin. Cell Biol. 2001,

- 13(5), 555–562, doi: 10.1016/s0955-0674(00)00251-9.
4. Guadamillas M.C., Cerezo A., Del Pozo M.A., *Overcoming anoikis-pathways to Anchorage-independent growth in cancer*, J. Cell Sci. 2011, 124(19), 3189–3197, doi: 10.1242/jcs.072165.
5. Han Y.-H., Wang Y., Lee S.J., Jin M.H., Sun H.N., Kwon T., *Regulation of anoikis by extrinsic death receptor pathways*, Cell Commun. Signal. 2023, 21(1), 227, doi: 10.1186/s12964-023-01247-5.
6. Kakavandi E., Shahbahrami R., Goudarzi H., Eslami G., Faghihloo E., *Anoikis resistance and oncoviruses*, J. Cell Biochem. 2018, 119(3), 2484–2491, doi: 10.1002/jcb.26363.
7. Kim B.G., Gao M.Q., Choi Y.P., Kang S., Park H.R., Kang K.S. i wsp., *Invasive breast cancer induces laminin-332 upregulation and integrin $\beta 4$ neoexpression in myofibroblasts to confer an anoikis-resistant phenotype during tissue remodeling*, Breast Cancer Res. 2012, 14(3), 88, doi: 10.1186/bcr3203.
8. Shimizu S., Narita M., Tsujimoto Y., *Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondrial channel VDAC*, Nature 1999, 399(6735), 483–487, doi: 10.1038/20959.
9. Wajant H., *The Fas signaling pathway: more than a paradigm*, Science 2002, 296(5573), 1635–1636, doi: 10.1126/science.1071553.
10. Wang J., Luo Z., Lin L., Sui X., Yu L., Xu C. i wsp., *Anoikis-associated lung cancer metastasis: mechanisms and therapies*, Cancers (Basel) 2022, 14(19), 4791, doi: 10.3390/cancers14194791.
11. Xu Z., Huang J., Shi W., Qi Y., Yuan F., Lin B., *Identification of an anoikis-related gene signature and characterization of immune infiltration in skin cutaneous melanoma*, Medicine (Baltimore) 2024, 103(17), 37900, doi: 10.1097/MD.00000000000037900.

Ferroptoz

1. Deng L., He S., Guo N., Tian W., Zhang W., Luo L., *Molecular mechanisms of ferroptosis and relevance to inflammation*, Inflamm. Res. 2023, 72(2), 281–299, doi: 10.1007/s00011-022-01672-1.
2. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J.M., Alnemri E.S., Baehrecke E.H., Blagosklonny M.V. i wsp., *Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012*, Cell Death Differ. 2012, 19(1), 107–120, doi: 10.1038/cdd.2011.96.
3. Jiang X., Stockwell B.R., Conrad M., *Ferroptosis: mechanisms, biology and role in disease*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2021, 22(4), 266–282, doi: 10.1038/s41580-020-00324-8.
4. Kroemer G., Galluzzi I., Vandenabeele P., Abrams J., Alnemri E.S., Baehrecke E.H. i wsp., *Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009*, Cell Death Differ. 2009, 16(1), 3–11, doi: 10.1038/cdd.2008.150.
5. Li J., Cao F., Yin H.L., Huang Z.J., Lin Z.T., Mao N. i wsp., *Ferroptosis: past, present and future*, Cell Death Dis. 2020, 11(2), 88, doi: 10.1038/s41419-020-2298-2.

6. Martin-Sanchez D., Ruiz-Andres O., Poveda J., Carrasco S., Cannata-Ortiz P., Sanchez-Niño M.D. i wsp., *Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI*, J. Am. Soc. Nephrol. 2017, 28(1), 2018–229, doi: 10.1681/ASN.2015121376.
7. Mayr L., Grabherr F., Schwärzler J., Reitmeier I., Sommer F., Gehmacher T. i wsp., *Dietary lipids fuel GPX4-restricted enteritis resembling Crohn's disease*, Nat. Commun. 2020, 11(1), 1775, doi: 10.1038/s41467-020-15646-6.
8. Tang D., Chen X., Kang R., Kroemer G., *Ferroptosis: molecular mechanisms and health implications*, Cell Res. 2021, 31(2), 107–125, doi: 10.1038/s41422-020-00441-1.
9. Xie Y., Hou W., Song X., Yu Y., Huang J., Sun X. i wsp., *Ferroptosis: process and function*, Cell Death Differ. 2016, 23(3), 369–379, doi: 10.1038/cdd.2015.158.
- Inflammasome-activated gasdermin D causes pyroptosis by forming membrane pores*, Nature 2016, 535(7610), 153–158, doi: 10.1038/nature18629.
5. Shi J., Zhao Y., Wang K., Shi X., Wang Y., Huang H. i wsp., *Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death*, Nature 2015, 526(7575), 660–665, doi: 10.1038/nature15514.
6. Ye J., Zhang R., Wu F., Zhai L., Wang K., Xiao M., *Non-apoptotic cell death in malignant tumor cells and natural compounds*, Cancer Lett. 2018, 420, 210–227, doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.061.
7. Zou J., Zgeng Y., Huang Y., Tang D., Kang R., Chen R., *The versatile gasdermin family: their function and roles in diseases*, Front. Immunol. 2021, 12, doi: 10.3389/fimmu.2021.751533.

Pyroptoza

1. Ding J., Wang K., Liu W., She Y., Sun Q., Shi J. i wsp., *Pore-forming activity and structural autoinhibition of the gasdermin family*, Nature 2016, 535(7610), 111–116, doi: 10.1038/nature18590.
2. Fang Y., Tian S., Pan Y., Li W., Wang Q., Tang Y. i wsp., *Pyroptosis: a new frontier in cancer*, Biomed. Pharmacother. 2020, 121, doi: 10.1016/j.biopha.2019.109595.
3. Jorgensen I., Miao E.A., *Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens*, Immunol. Rev. 2015, 265(1), 130–142, doi: 10.1111/imr.12287.
4. Liu X., Zhang Z., Ruan J., Pan Y., Magupalli V.G., Wu H. i wsp.,

Podgrupy regulowanej śmierci komórek w oparciu o kryteria molekularne

1. Aits S., Jäättelä M., *Lysosomal cell death at a glance*, J. Cell Sci. 2013, 126(9), 1905–1912, doi: 10.1242/jcs.091181.
2. Berghe T.V., Demon D., Bogaert P., Vandendriessche B., Goethals A., Depuydt B. i wsp., *Simultaneous targeting of IL-1 and IL-18 is required for protection against inflammatory and septic shock*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2014, 189(3), 282–291, doi: 10.1164/rccm.201308-1535OC.
3. Branzk N., Lubojemska A., Hardison S.E., Wang Q., Gutierrez M.G., Brown G.D. i wsp., *Neutrophils sense microbe size and selectively release neutrophils extracellular traps in response to large*

- pathogens*, Nat. Immunol. 2014, 15(11), 1017–1025, doi: 10.1038/ni.2987.
4. Brumatti G., Salmanidis M., Ekert P.G., *Crossin paths: interactions between the cell death machinery and growth factor survival signals*, Cell. Mol. Life Sci. 2020, 67(10), 1619–1630, doi: 10.1007/s00018-010-0288-8.
5. Castedo M., Perfettini J.L., Roumier T., Andreau K., Medema R., Kroemer G., *Cell death by mitotic catastrophe: a molecular definition*, Oncogene 2004, 23(16), 2825–2837, doi:10.1038/sj.onc.1207528.
6. David K.K., Andrabi S.A., Dawson T.M., Dawson V.L, *Parthanatos, a Messenger of death*, Front. Biosci. (Landmark Ed. 2009, 14(3), 1116–1128, doi: 10.2741/3297.
7. Dixon S.J., Stockwell B.R., *The role of iron and reactive oxygen species in cell death*, Nat. Chem. Biol. 2014, 10(1), 9–17, doi: 10.1038/nchembio.1416.
8. Flusberg D.A., Sorger P.K., *Surviving apoptosis: life-death signaling in single cells*, Trends Cell Biol. 2015, 25(8), 446–458, doi: 10.1016/j.tcb.2015.03.003.
9. Galluzzi L., Baehrecke E.H., Ballabio A., Boya P., San Pedro J.M.B., Cecconi F. i wsp., *Molecular definitions of autophagy and related processes*, EMBO J. 2017, 36(13), 1811–1836, doi: 10.15252/embj.201796697.
10. Galluzzi L., Bugué A., Kepp O., Zitvogel L., Kroemer G. i wsp., *Immunogenic cell death in cancer and infectious disease*, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(2), 97–111, doi: 10.1038/nri.2016.107.
11. Galluzzi L., Kepp O., Krautwald S., Kroemer G., Linkermann A., *Molecular mechanisms of regulated necrosis*, Semin. Cell Dev. Biol. 2014, 35, 24–32, doi: 10.1016/j.semcdb.2014.02.006.
12. Izzo V., San Pedro J.M.B., Sica V., Kroemer G., *Mitochondrial permeability transition: new findings and persisting uncertainties*, Trends Cell Biol. 2016, 26(9), 655–667, doi: 10.1016/j.tcb.2016.04.006.
13. Jorgensen I., Miao E.A., *Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens*, Immunol. Rev. 2015, 265(1), 130–142, doi: 10.1111/imr.12287.
14. Kaczmarek A., Vandenabeele P., Krysko D.V., *Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance*, Immunity 2013, 38(2), 209–223, doi: 10.1016/j.immuni.2013.02.003.
15. Kaiser W.J., Srigharan H., Huang C., Mandal P., Upton J.W., Gough P.J. i wsp., *Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL*, J. Biol. Chem. 2013, 288(43), 31268–31279, doi: 10.1074/jbc.M113.462341.
16. Kepp O., Senovilla L., Vitale I., Vacchelli E., Adjemian S., Agostinis P. i wsp., *Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death*, OncoImmunology 2014, 3(9), doi: 10.4161/21624011.2014.955691.
17. Liu Y., Kawata S.S., Sunpter R.M., Wei Y., Ginet V., Zhang L. i wsp., *Autosis is a Na⁺, K⁺ – ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia*, Proc. Natl. Acad. Sci.

- USA 2013, 110(51), 20364–20371, doi: 10.1073/pnas.1319661110.
18. Liu P., Liu K., Gu H., Wang W., Gong J., Zhu Y. i wsp., *High autophagic flux guards ESC identity through coordinating autophagy machinery gene program by FOXO1*, Cell Death Differ. 2017, 24(10), 1672–1680, doi: 10.1038/cdd.2017.90.
 19. Mason J.A., Hagel K.R., Hawk M.A., Schafer Z.T., *Metabolism during ECM detachment: Achilles heel of cancer cells?*, Trends Cancer. 2017, 3(7), 475–481, doi: 10.1016/j.trecan.2017.04.009.
 20. Mehlen P., Bredesen D.E., *Dependence receptors: from basic research to drug development*, Sci. Signal. 2011, 4(157), doi: 10.1126/scisignal.2001521.
 21. Overholtzer M., Mailleux A.A., Mouneimne G., Normand G., Schnitt S.J., King R.W., *A nonapoptotic cell death process, entosis, that occurs by cell-in-cell invasion*, Cell 2007, 131(5), 966–979, doi: 10.1016/j.cell.2007.10.040.
 22. Roos W.P., Thomas A.D., Kaina B., *DNA damage and the balance between survival and death in cancer biology*, Nat. Rev. Cancer. 2016, 16(1), 20–33, doi: 10.1038/nrc.2015.2.
 23. Sharpless N.E., Sherr C.J., *Forging a signature of in vivo senescence*, Nat. Rev. Cancer. 2015, 15(7), 397–408, doi: 10.1038/nrc3960.
 24. Shi J., Gao W., Shao F., *Pyroptosis: gasdermin-mediated programmed necrotic cell death*, Trends Biochem Sci. 2017, 42(4), 245–254, doi: 10.1016/j.tibs.2016.10.004.
 25. Strasser A., Jost P.J., Nagata S., *The many roles of FAS receptor signaling in the immune system*, Immunity 2009, 30(2), 180–192, doi: 10.1016/j.immuni.2009.01.001.
 26. van Deursen J.M., *The role of senescent cells in ageing*, Nature 2014, 509(7501), 439–446, doi: 10.1038/nature13193.
 27. Vitale I., Galluzzi L., Castedo M., Kroemer G., *Mitotic catastrophe: a mechanism for avoiding genomic instability*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2011, 12(6), 385–392, doi: 10.1038/nrm3115.
 28. Vitale I., Manic G., De Maria R., Kroemer G., Galluzzi L., *DNA damage in stem cells*, Mol. Cell 2017, 66(3), 306–319, doi: 10.1016/j.molcel.2017.04.006.
 29. Xie Y., Hou W., Song X., Yu Y., Huang J., Sun X. i wsp., *Ferroptosis: process and function*, Cell Death Differ. 2016, 23(3), 369–379, doi: 10.1038/cdd.2015.158.
 30. Zorova L.D., Popkov V.A., Plotnikov E.Y., Silachev D.N., Pevzner I.B., Jankauskas S.S. i wsp., *Mitochondrial membrane potential*, Anal. Biochem. 2018, 552, 50–59, doi: 10.1016/j.ab.2017.07.009.

Autofagia i programowa śmierć komórki

1. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Autophagy in cell life and cell death*, Curr. Top. Dev. Biol. 2015, 114, 67–91, doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.012.
2. D'Arcy M.S., *Cell death: a review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy*, Cell Biol. Int. 2019, 43(6), 582–592, doi: 10.1002/cbin.11137.
3. Denton D., Kumar S., *Autophagy-dependent cell death*, Cell Death Differ. 2019, 26(4), 605–616, doi: 10.1038/s41418-018-0252-y.

4. Denton D., Nicolson S., Kumar S., *Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts*, Cell Death Differ. 2012, 19, 87–95, doi: 10.1038/cdd.2011.146.
5. Doherty J., Baehrecke E.H., *Life, death and autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(10), 1110–1117, doi: 10.1038/s41556-018-0201-5.
6. Elgendy M., Sheridan C., Brumatti G., Martin S.J., *Oncogenic Ras-induced expression of Noxa and Beclin-1 promotes autophagic cell death and limits clonogenic survival*, Mol. Cell 2011, 42(1), 23–35, doi: 10.1016/j.molcel.2011.02.009.
7. Fuchs Y., Steller H., *Programmed cell death in animal development and disease*, Cell 2011, 147(4), 742–758, doi: 10.1016/j.cell.2011.10.033.
8. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P. i wsp., *Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*, Cell Death Differ. 2018, 25(3), 486–541, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
9. Green D.R., Llambi F., *Cell death signaling*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2015, 7(12), 006080, doi: 10.1101/cshperspect.a006080.
10. Jung S., Jeong H., Yu S.W., *Autophagy as a decisive process for cell death*, Exp. Mol. Med. 2020, 52(6), 921–930, doi: 10.1038/s12276-020-0455-4.
11. Kriel J., Loos B., *The good, the bad and the autophagosome: exploring unanswered questions of autophagy-dependent cell death*, Cell Death Differ. 2019, 26(4), 640–652, doi: 10.1038/s41418-018-0267-4.
12. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
13. Xu T., Nicolson S., Denton D., Kumar S., *Distinct requirement of autophagy-related genes in programmed cell death*, Cell Death Differ. 2015, 22(11), 1792–1802, doi: 10.1038/cdd.2015.28.
14. Zhang H., Baehrecke E.H., *Eaten alive: novel insights into autophagy from multicellular model system*, Trends Cell Biol. 2015, 25(7), 376–387, doi: 10.1016/j.tcb.2015.03.001.

Śmierć komórki zależna od autofagii (ADCD)

1. Anding A.L., Baehrecke E.H., *Autophagy in cell life and cell death*, Curr. Top. Dev. Biol. 2015, 114, 67–91, doi: 10.1016/bs.ctdb.2015.07.012.
2. Artal-Martinez de Narvajás A., Gomez T.S., Zhang J.S., Mann A.O., Tada Y., Gorman J.A. i wsp., *Epigenetic regulation of autophagy by the methyltransferase G9a*, Mol. Cell. Biol. 2013, 33(20), 3983–3993, doi: 10.1128/MCB.00813-13.
3. Baek S.H., Kim K.I., *Epigenetic control of autophagy: nuclear events gain more attention*, Mol. Cell 2017, 65(5), 781–785, doi: 10.1016/j.molcel.2016.12.027.
4. Das G., Shravage B.V., Baehrecke E.H., *Regulation and function of autophagy during cell survival and cell death*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2012, 4(6), a008813, doi: 10.1101/cshperspect.a008813.

5. Denton D., Nicolson S., Kumar S., *Cell death by autophagy: facts and apparent artefacts*, Cell Death Differ. 2012, 19, 87–95, doi: 10.1038/cdd.2011.146.
6. Denton D., Xu T., Kumar S., *Autophagy as a pro-death pathway*, Immunol. Cell Biol. 2015, 93(1), 35–42, doi: 10.1038/icb.2014.85.
7. Füllgrabe J., Ghislat G., Cho D.H., Rubinsztein D.C., *Transcriptional regulation of mammalian autophagy at a glance*, J. Cell Sci. 2016, 129(16), 3059–3066, doi: 10.1242/jcs.188920.
8. Füllgrabe J., Klionsky D.J., Joseph B., *The return of the nucleus: transcriptional and epigenetic control of autophagy*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014, 15(1), 65–74, doi: 10.1038/nrm3716.
9. Füllgrabe J., Lynch-Day M.A., Heldring N., Li W., Struijk R.B., Ma Q. i wsp., *The histone H4 lysine 16 acetyltransferase hMOF regulates the outcome of autophagy*, Nature 2013, 500(7463), 468–471, doi: 10.1038/nature12313.
10. Galluzzi L., Baehrecke E.H., Ballabio A., Boya P., Bravo-San Pedro J.M., Cecconi F. i wsp., *Molecular definitions of autophagy and related processes*, EMBO J. 2017, 36(13), 1811–1836, doi: 10.15252/embj.201796697.
11. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S.A., Abrams J.M., Adam D., Agostinis P. i wsp., *Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018*, Cell Death Differ. 2018, 25(3), 486–541, doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
12. Jung S., Jeong H., Yu S.-W., *Autophagy as a decisive process for cell death*, Exp. Mol. Med. 2020, 52(6), 921–930, doi: 10.1038/s12276-020-0455-4.
13. Koenig U., Robenek H., Barresi C., Brandstetter M., Resch G.P., Gröger M. i wsp., *Cell death induced autophagy contributes to terminal differentiation of skin and appendages*, Autophagy 2020, 16(5), 932–945, doi: 10.1080/15548627.2019.1646552.
14. Millán-Zambrano G., Burton A., Banister A., Schneider R., *Histone post-translational modification-cause and consequence of genome function*, Nat. Rev. Genet. 2022, 23(9), 563–580, doi: 10.1038/s41576-022-00468-7.
15. Pietrocola F., Izzo V., Niso-Santano M., Vacchelli E., Galluzzi L., Maiuri M.C. i wsp., *Regulation of autophagy by stress-responsive transcription factors*, Semin. Cancer Biol. 2013, 23(5), 310–322, doi: 10.1016/j.semcancer.2013.05.008.
16. Shin H.J.R., Kim H., Oh S., Lee J.G., Kee M., Ko H.J. i wsp., *AMPK=SKP2-CARM1 signaling cascade in transcriptional regulation of autophagy*, Nature 2016, 534(7608), 553–557, doi: 10.1038/nature18014.
17. Tan A., Prasad R., Lee C., Jho E.H., *Past, present, and future perspectives of transcription factor EB (TFEB): mechanism of regulation and association with disease*, Cell Death Differ. 2022, 29(8), 1433–1449, doi: 10.1038/s41418-022-01028-6.
18. Yin R., Wang H., Li C., Wang L., Lai S., Yang X. i wsp., *Induction of apoptosis and atosis in cardiomyocytes by the combination of homocysteine and copper via NOX-mediated p62 expression*,

- Cell Death Discov. 2022, 8(1), 75, doi: 10.1038/s41420-022-00870-4.
19. Wei F.Z., Cao Z., Wang X., Wang H., Cai M.Y., Li T. i wsp., *Epigenetic regulation of autophagy by the methyltransferase EZH2 through an MTOR – dependent pathway*, Autophagy 2015, 11(12), 2309–2322, doi: 10.1080/15548627.2015.1117734.
 20. Zhang H., Baehrecke E.H., *Eaten alive: novel insights into autophagy from multicellular model system*, Trends Cell Biol. 2015, 25(7), 376–387, doi: 10.1016/j.tcb.2015.03.001.
 4. Hernández-Tiedra S., Fabriàs G., Dávila D., Salanueva I.J., Casas J., Montes L.R. i wsp., *Dihydroceramide accumulation mediates cytotoxic autophagy of cancer via autolysosome destabilization*, Autophagy 2016, 12(11), 2213–2229, doi: 10.1080/15548627.2016.1213927.
 5. Galiniak S., Aebischer D., Bartusik-Aebischer D., *Health benefits of resveratrol administration*, Acta Biochim. Pol. 2019, 66(1), 13–21, doi: 10.18388/abp.2018_2749.
 6. Han S., Zhu L., Zhu Y., Meng Y., Li J., Song P. i wsp., *Targeting ATF4-dependent pro-survival autophagy to synergize glutaminolysis inhibition*, Theranostics 2021, 11(17), 8464–8479, doi: 10.7150/thno.60028.
 7. Kim T.W., Cheon C., Ko S.G., *SH003 activates autophagic cell death by activating ATF4 and inhibiting G9a under hypoxia in gastric cancer cells*, Cell Death Dis. 2020, 11(8), 717, doi: 10.1038/s41419-020-02924-w.
 8. Lee J.H., Kim B., Ko S.G., Kim W., *Analgesic effect of SH003 and Trichosanthes kirilowii Maximowicz in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice*, Curr. Issues Mol. Biol. 2022, 44(2), 718–730, doi: 10.3390/cimb44020050.
 9. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
 10. Luhr M., Torgersen M.L., Szalai P., Hashim A., Brech A., Staerk J. i wsp., *The kinase PERK and the transcription factor ATF4 play distinct and essential roles in autophagy resulting from*

ADCD – autofagia

1. Ashrafizadeh M., Tavakol S., Ahmadi Z., Roomiani S., Mohammadinejad R., Samarghandian S., *Therapeutic effects of kaempferol affecting autophagy and endoplasmic reticulum stress*, Phytother. Res. 2020, 34(5), 911–923, doi: 10.1002/ptr.6577.
2. Dasari S.K., Bialik S., Levin-Zaidman S., Levin-Salomon V., Merrill A.H., Futerman A.H. i wsp., *Signalome-wide RNAi screen identifies GBA1 as a positive mediator of autophagic cell death*, Cell Death Differ. 2017, 24(7), 1288–1302, doi: 10.1038/cdd.2017.80.
3. Erazo T., Lorente M., López-Plana A., Muñoz-Guardiola P., Fernández-Nogueira P., García-Martínez J.A. i wsp., *The new antitumor drug ABTL0812 inhibits the Akt/mTORC1 axis by upregulating tribbles-3 pseudo-kinase*, Clin. Cancer Res. 2016, 22(10), 2508–2519, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1808.

- tunicamycin-induced ER stress*, J. Biol. Chem. 2019, 294(20), 8197–8217, doi: 10.1074/jbc.RA118.002829.
11. Park J.S., Rho H.S., Kim D.H., Chang I.S., *Enzymatic preparation of kaempferol from green tea seed and its antioxidant activity*, J. Agric. Food Chem. 2006, 54(8), 2951–2956, doi: 10.1021/jf052900a.
 12. Yamamoto K., Ichikawa S., *Tunicamycin: chemical synthesis and biosynthesis*, J. Antibiot. (Tokyo) 2019, 72(12), 924–933, doi: 10.1038/s41429-019-0200-1.
 13. Yorimitsu T., Nair U., Yang Z., Klionsky D.J., *Endoplasmic reticulum stress triggers autophagy*, J. Biol. Chem. 2006, 281(40), 30199–30304, doi: 10.1074/jbc.M607007200.
 14. Zhang Y., Xue W., Zhang W., Yuan Y., Zhu X., Wang Q. i wsp., *Histone methyltransferase G9a protects against acute liver injury through GSTP1*, Cell Death Differ. 2020, 27(4), 1243–1258, doi: 10.1038/s41418-019-0412-8.
- ADCD – mitofagia**
1. Budina-Kolomets A., Hontz R.D., Pimkina J., Murphy M.R. i wsp., *A conserved domain in exon 2 coding for the human and murine ARF tumor suppressor protein is required for autophagy induction*, Autophagy 2013, 9(10), 1553–1565, doi: 10.4161/auto.25831.
 2. Dany M., Gencer S., Nganga R., Thomas R.J., Oleinik N., Baron K.D. i wsp., *Targeting FLT3-ITD signaling mediates ceramide-dependent mitophagy and attenuates drug resistance in AML*, Blood. 2016, 128(15), 1944–1958, doi: 10.1182/blood-2016-04-708750.
 3. Grenier K., Kontogiannina M., Fon E.A., *Short mitochondrial ARF triggers Parkin/PINK1-dependent mitophagy*, J. Biol. Chem. 2014, 289(43), 29519–29530, doi: 10.1074/jbc.M114.607150.
 4. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
 5. Meyer N., Zielke S., Michaelis J.B., Linder B., Warnsmann V., Rakel S. i wsp., *AT 101 induces early mitochondrial dysfunction and HMOX1 (heme oxygenase 1) to trigger mitophagic cell death in glioma cells*, Autophagy 2018, 14(10), 1693–1709, doi: 10.1080/15548627.2018.1476812.
 6. Oleinik N., Kim J., Roth B.M., Selvam S.P., Gooz M., Johnson R.H. i wsp., *Mitochondrial protein import is regulated by p17/PERMIT to mediate lipid metabolism and cellular stress*, Sci. Adv. 2019, 5(9), doi: 10.1126/sciadv.aax1978.
 7. Reef S., Zalckvar E., Shifman O., Bialik S., Sabanay H., Oren M. i wsp., *A short mitochondrial form of p19ARF induces autophagy and caspase-independent cell death*, Mol. Cell 2006, 22(4), 463–475, doi: 10.1016/j.molcel.2006.04.014.
 8. Sentelle R.D., Senkal C.E., Jiang W., Ponnusamy S., Gencer S., Selvam S.P. i wsp., *Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy*, Nat. Chem. Biol. 2012, 8(10), 831–838, doi: 10.1038/nchem-bio.1059.

9. Thomas R.J., Oleinik N., Selvam S.P., Vaena S.G., Dany M., Nganga R.N. i wsp., *HPV/E7 induces chemotherapy-mediated tumor suppression by ceramide-dependent mitophagy*, EMBO Mol. Med. 2017, 9(8), 1030–1051, doi: 10.15252/emmm.201607088.
10. Wang W.J., Wang Y., Chen H., Xing Y., Li F., Zhang Q. i wsp., *Orphan nuclear receptor TR3 acts in autophagic cell death via mitochondrial signaling pathway*, Nat. Chem. Biol. 2014, 10(2), 133–140, doi: 10.1038/nchembio.1406.
- Autophagy 2021, 17(11), 3424–3443, doi: 10.1080/15548627.2021.1874208.
5. Zielke S., Kardo S., Zein L., Mari M., Covarrubias-Pinto A., Kinzler M.N. i wsp., *ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells*, Autophagy 2021, 17(9), 2432–2448, doi: 10.1080/15548627.2020.1827780.

ADCD – autoza

ADCD – retikulofagia

1. Kim T.W., Lee S.Y., Kim M., Cheon C., Ko S.G., *Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells*, Cell Death Dis. 2018, 9(9), 875, doi: 10.1038/s41419-018-0930-1.
2. Liao Y., Duan B., Zhang Y., Zhang X., Xia B., *Excessive ER-phagy mediated by the autophagy receptor FAM134B results in ER stress, the unfolded protein response, and cell death in HeLa cells*, J. Biol. Chem. 2019, 294(52), 20009–20023, doi: 10.1074/jbc.RA119.008709.
3. Lin J., Zheng Z., Li Y., Yu W., Zhong W., Tian S. i wsp., *A novel Bcl-XL inhibitor Z36 that induces autophagic cell death in Hela cells*, Autophagy 2009, 5(3), 314–320, doi: 10.4161/auto.5.3.7888.
4. Meyer N., Henkel L., Linder B., Zielke S., Tascher G., Trautmann S. i wsp., *Autophagy activation, lipotoxicity and lysosomal membrane permeabilization synergize to promote pimozone- and loperamide – induced glioma cell death*, Autophagy 2021, 17(11), 3424–3443, doi: 10.1080/15548627.2021.1874208.
1. Fernández Á.F., Liu Y., Ginet V., Shi M., Nah J., Zou Z. i wsp., *Interaction between the autophagy protein Beclin 1 and Na⁺, K⁺-ATPase during starvation, exercise, and ischemia*, JCI Insight. 2020, 5(1), e133282, doi: 10.1172/jci.insight.133282.
2. Kang R., Zeh H.J., Lotze M.T., Tang D., *The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis*, Cell Death Differ. 2011, 18(4), 571–580, doi: 10.1038/cdd.2010.191.
3. Li Y., Liang P., Jiang B., Tang Y., Liu X., Liu M. i wsp., *CARD9 promotes autophagy in cardiomyocytes in myocardial ischemia/reperfusion injury via interacting with Rubicon directly*, Basic Res. Cardiol. 2020, 115(3), 29, doi: 10.1007/s00395-020-0790-6.
4. Liu Y., Shoji-Kawata S., Sumper R.M., Wei Y., Ginet V., Zhang L. i wsp., *Autosis is a Na⁺, K⁺ – ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2013, 110(51), 20364–20371, doi: 10.1073/pnas.1319661110.
5. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*,

- Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
6. Minami S., Nakamura S., Yoshimori T., *Rubicon in metabolic diseases and ageing*, Front. Cell Dev. Biol. 2022, 9, 816829, doi: 10.3389/fcell.2021.816829.
 7. Nah J., Sung E.A., Zhai P., Zablocki D., Sadoshima J., *Tfeb-mediated transcriptional regulation of autophagy induces autosis during ischemia/reperfusion in the hearth*, Cells 2022, 11(2), 258, doi: 10.3390/cells11020258.
 8. Nah J., Zhai P., Huang C.Y., Fernández Á.F., Mareedu S., Levine B. i wsp., *Upregulation of Rubicon promotes autosis during myocardial ischemia/reperfusion injury*, J. Clin. Invest. 2020, 130(6), 2978–2991, doi: 10.1172/JCI132366.
 9. Tan A., Prasad R., Lee C., Jho E.H., *Past, present, and future perspectives of transcription factor EB (TFEB): mechanism of regulation and association with disease*, Cell Death Differ. 2022, 29(8), 1433–1449, doi: 10.1038/s41418-022-01028-6.
 10. Yin R., Wang H., Li C., Wang L., Lai S., Yang X. i wsp., *Induction of apoptosis and atosis in cardiomyocytes by the combination of homocysteine and copper via NOX-mediated p62 expression*, Cell Death Discov. 2022, 8(1), 75, doi: 10.1038/s41420-022-00870-4.
 2. Gump J.M., Staskiewicz L., Morgan M.J., Bamberg A., Riches D.W.H., Thorburn A., *Autophagy variation within a cell population determines cell fate through selective degradation of Fap-1*, Nat. Cell Biol. 2014, 16(1), 47–54, doi: 10.1038/ncb2886.
 3. Guo N., Peng A., *MG132, a proteasome inhibitor, induces apoptosis in tumor cells*, Asia-Pac. J. Clin. Oncol. 2013, 9(1), 6–11, doi: 10.1111/j.1743-7563.2012.01535.x.
 4. Haller M., Hock A.K., Giampazolias E., Oberst A., Green D.R., Debnath J. i wsp., *Ubiquitination and proteasomal degradation of ATG12 regulates its proapoptotic activity*, Autophagy 2014, 10(12), 2269–2278, doi: 10.4161/15548627.2014.981914.
 5. Jorgensen I., Miao E.A., *Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens*, Immunol. Rev. 2015, 265(1), 130–142, doi: 10.1111/imr.12287.
 6. Jung S., Jeong H., Yu S.-W., *Autophagy as a decisive process for cell death*, Exp. Mol. Med. 2020, 52(6), 921–930, doi: 10.1038/s12276-020-0455-4.
 7. Kline M.P., Rajkumar S.V., Timm M.M., Kimlinger T.K., Haug J.L., Lust J.A. i wsp., *ABT-737, an inhibitor of Bcl-2 family proteins, is a potent inducer of apoptosis in multiple myeloma cells*, Leukemia 2007, 21(7), 1549–1560, doi: 10.1038/sj.leu.2404719.
 8. Li Q.F., Yan J., Zhang K., Yang Y.F., Xiao F.J., Wu C.T. i wsp., *Bortezomib and sphingosine kinase inhibitor interact synergistically to induces apoptosis in BCR/ABI+ cells sensitive and*
- Śmierć komórki za pośrednictwem autofagii (AMCD)**
1. Denton D., Kumar S., *Autophagy-dependent cell death*, Cell Death Differ. 2019, 26(4), 605–616, doi: 10.1038/s41418-018-0252-y.

- resistant to STI571 through down-regulation Mcl-1*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2011, 405(1), 31–36, doi: 10.1016/j.bbrc.2010.12.111.
9. Lindqvist L.M., Frank D., McArthur K., Dide T.A., Lazarou M., Oakhill J.S. i wsp., *Autophagy induced during apoptosis degrades mitochondria and inhibits type I interferon secretion*, Cell Death Differ. 2018, 25(4), 784–796, doi: 10.1038/s41418-017-0017-z.
 10. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
 11. Miller D.R., Cramer S.D., Thorburn A., *The interplay of autophagy and non-apoptotic cell death pathways*, Int. Rev. Cell Mol. Biol. 2020, 352, 159–187, doi: 10.1016/bs.ircmb.2019.12.004.
 12. Wang P., Fan S., Hu X., Luo L., Ying J., Li J., *MG132, attenuates the retinal vascular injury through the upregulation of Nrf2 expression*, J. Ocul. Pharmacol. Ther. 2023, 39(9), 661–671, doi: 10.1089/jop.2023.0053.
 13. Yeo B.K., Hong C.J., Chung K.M., Woo H., Kim K., Jung S. i wsp., *Valosin-containing protein is a key mediator between autophagic cell death and apoptosis in adult hippocampal neural stem cells following insulin withdrawal*, Mol. Brain. 2016, 9(31), doi: 10.1186/s13041-016-0212-8.
 14. Yin R., Wang H., Li C., Wang L., Lai S., Yang X. i wsp., *Induction of apoptosis and atosis in cardiomyocytes by the combination of homocysteine and copper via NOX-mediated p62 expression*, Cell Death Discov. 2022, 8(1), 75, doi: 10.1038/s41420-022-00870-4.
 15. Young M.M., Takahashi Y., Khan O., Park S., Hori T., Yun J. i wsp., *Autophagosomal membrane serves as platform for intracellular death-inducing complex (iDISC)-mediated caspase-8 activation and apoptosis*, J. Biol. Chem. 2012, 287(15), 12455–12468, doi: 10.1074/jbc.M111.309104.
 16. Yousefi S., Perozzo R., Schmid I., Ziemiecki A., Schaffner T., Scapozza L. i wsp., *Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis*, Nat. Cell Biol. 2006, 8(10), 1124–1132, doi: 10.1038/ncb1482.

AMCD – ferroptozza

1. Bai Y., Meng L., Han L., Jia Y., Zhao Y., Gao H. i wsp., *Lipid storage and lipophagy regulates ferroptosis*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2019, 508(4), 997–1003, doi: 10.1016/j.bbrc.2018.12.039.
2. Basit F., van Oppen L.M., Schöckel L., Bossenbroek H.M., van Emst-de Vries S.E., Harmeling J.C. i wsp., *Mitochondrial complex I inhibition triggers a mitophagy-dependent ROS increase leading to necroptosis and ferroptosis in melanoma cells*, Cell Death Dis. 2017, 8(3), e2716, doi: 10.1038/cddis.2017.133.
3. Chen X., Song X., Li J., Zhang R., Yu C., Zhou Z. i wsp., *Identification of HPCAL1 as a specific autophagy receptor involved in ferroptosis*, Autophagy 2023, 19(1), 54–74, doi: 10.1080/15548627.2022.2059170.

4. Davies J.P., Cotter P.D., Joannou Y.A., *Cloning and mapping of human Rab7 and Rab9 cDNA sequences and identification of a Rab9 pseudogene*, *Genomics* 1997, 41(1), 131–134, doi: 10.1006/geno.1997.4644.
5. Ellinghaus P., Heisler I., Unterschemmann K., Haerter M., Becka H., Greschat Z. i wsp., *BAY87-2243, a highly potent and selective inhibitor of hypoxia-induced gene activation has antitumor activities by inhibition of mitochondrial complex I*, *Cancer Med.* 2013, 2(5), 611–624, doi: 10.1002/cam4.112.
6. Fuhrmann D.C., Mondorf A., Beifuß J., Jung M., Brüne B., *Hypoxia inhibits ferritinophagy, increases mitochondrial ferritin, and protects from ferroptosis*, *Redox Biol.* 2020, 36(101670), doi: 10.1016/j.redox.2020.101670.
7. Gao M., Monian P., Pan Q., Zhang W., Xiang J., Jiang X., *Ferroptosis is an autophagic cell death process*, *Cell Res.* 2016, 26(9), 1021–1032, doi: 10.1038/cr.2016.95.
8. Hentze M.W., Keim S., Papadopoulos P., O'Brien S., Modi W., Drysdale J. i wsp., *Cloning, characterization, expression, and chromosomal localization of a human ferritin heavy-chain gene*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986, 83(19), 7226–7230, doi: 10.1073/pnas.83.19.7226.
9. Lananna B.V., Nadarajah C.J., Izumo M., Cedeño M.R., Xiong D.D., Dimitry J. i wsp., *Cell-autonomous regulation of astrocyte activation by the circadian clock protein BMAL1*, *Cell Rep.* 2018, 25(1), 1–9, doi: 10.1016/j.celrep.2018.09.015.
10. Li J., Liu J., Xu Y., Wu R., Chen X., Song X. i wsp., *Tumor heterogeneity in autophagy-dependent ferroptosis*, *Autophagy* 2021, 17(11), 3361–3374, doi: 10.1080/15548627.2021.1872241.
11. Liu J., Gao L., Zhan N., Xu P., Yang J., Yuan F. i wsp., *Hypoxia induced ferritin light chain (FTL) promoted epithelial mesenchymal transition and chemoresistance of glioma*, *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2020, 39(1), 137, doi: 10.1186/s13046-020-01641-8.
12. Liu J., Kuang F., Kroemer G., Klionsky D.J., Kang R., Tang D. i wsp., *Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation*, *Cell Chem. Biol.* 2020, 27(4), 420–435, doi: 10.1016/j.chembiol.2020.02.005.
13. Liu J., Liu Y., Wang Y., Li C., Xie Y., Klionsky D. i wsp., *TMEM164 is a new determinant of autophagy-dependent ferroptosis*, *Autophagy* 2023, 19(3), 945–956, doi: 10.1080/15548627.2022.2111635.
14. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, *Cell Death Dis.* 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
15. Mancias J.D., Wang X., Gygi S.P., Harper J.W., Kimmelman A.C., *Quantitative proteomics identifies NCOA4 as the cargo receptor mediating ferritinophagy*, *Nature* 2014, 509(7498), 105–109, doi: 10.1038/nature13148.
16. McKee C.A., Polino A.J., King M.W., Musiek E.S., *Circadian clock protein BMAL1 broadly influences autophagy and endolysosomal function in astrocytes*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2023, 120(20), doi: 10.1073/pnas.2220551120.

17. Nie H., Yi W., *O-GlcNAcylation, a sweet link to the pathology of diseases*, J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2019, 20(5), 437–448, doi: 10.1631/jzus.B1900150.
18. Rademaker G., Boumahd Y., Peiffer R., Anania S., Wissocq T., Liégeois M. i wsp., *Myoferlin targeting triggers mitophagy and primes ferroptosis in pancreatic cancer cells*, Redox Biol. 2022, 53, 102324, doi: 10.1016/j.redox.2022.102324.
19. Sandoval-Acuña C., Torrealba N., Tomkova V., Jadhav S.B., Blazkova K., Merta L. i wsp., *Targeting mitochondrial iron metabolism suppresses tumor growth and metastasis by inducing mitochondrial dysfunction and mitophagy*, Cancer Res. 2021, 81(9), 2289–2303, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1628.
20. Stockwell B.R., Friedman Angeli J.P., Bayir H., Bush A.I., Conrad M., Dixon S.J. i wsp., *Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease*, Cell 2017, 171(2), 273–285, doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
21. Wu Z., Geng Y., Lu X., Shi Y., Wu G., Zhang M. i wsp., *Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2019, 116(8), 2996–3005, doi: 10.1073/pnas.1819728116.
22. Xu X., Li Y., Wu Y., Wang M., Lu Y., Fang Z. i wsp., *Increased ATF2 expression predicts poor prognosis and inhibits sorafenib-induced ferroptosis in gastric cancer*, Redox Biol. 2023, 59, doi: 10.1016/j.redox.2022.102564.
23. Yang M., Chen P., Liu J., Zhu S., Kroemer G., Klionsky D.J. i wsp., *Clockophagy is a novel selective autophagy process favoring ferroptosis*, Sci. Adv. 2019, 5(7), doi: 10.1126/sciadv.aaw2238.
24. Yang W.S., Stockwell B.R., *Ferroptosis: death by lipid peroxidation*, Trends Cell Biol. 2016, 26(3), 165–176, doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.014.
25. Yu F., Zhang Q., Liu H., Liu J., Yang S., Luo X. i wsp., *Dynamic O-GlcNAcylation coordinates ferritinophagy and mitophagy to active ferroptosis*, Cell Discov. 2022, 8(1), 40, doi: 10.1038/s41421-022-00390-6.
26. Zhao Y., Li Y., Zhang R., Wang F., Wang T., Jiao Y., *The role of erastin in ferroptosis and its prospects in cancer therapy*, Onco Targets Ther. 2020, 13, 5429–5441, doi: 10.2147/OTT.S254995.
27. Zhou B., Liu J., Kang R., Klionsky D.J., Kroemer G., Tang D. i wsp., *Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death*, Semin. Cancer Biol. 2020, 66, 89–100, doi: 10.1016/j.semcancer.2019.03.002.

AMCD – nekroptoza

1. Basit F., Mpe van Oppen L., Schöckel L., Bossenbroek H.M., van Emst-de Vries S.E., Hermeling J.C. i wsp., *Mitochondrial complex I inhibition triggers a mitophagy-dependent ROS increase leading to necroptosis and ferroptosis in melanoma cells*, Cell Death Dis. 2017, 8(3), e2716, doi: 10.1038/cddis.2017.133.

2. Cai Z., Jitkaew S., Zhao J., Chiang H.C., Choksi S., Liu J. i wsp., *Plasma membrane translocation of trimerized MLKL protein is required for TNF-induced necroptosis*, Nat. Cell Biol. 2014, 16(1), 55–65, doi: 10.1038/ncb2883.
3. Christofferson D.E., Li Y., Yuan J., *Control of life-or-death decisions by RIP1 kinase*, Annu. Rev. Physiol. 2014, 76, 129–150, doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170259.
4. Christofferson D.E., Yuan J., *Necroptosis as an alternative form of programmed cell death*, Curr. Opin. Cell Biol. 2010, 22(2), 263–268, doi: 10.1016/j.ceb.2009.12.003.
5. Cournoyer S., Addiou A., Belounis A., Beaunoyer M., Nyalendo C., Le Gall R. i wsp., *GX15-070 (Obatoclax), a Bcl-2 family proteins inhibitor engenders apoptosis and pro-survival autophagy and increases chemosensitivity in neuroblastoma*, BMC Cancer 2019, 19(1), 1018, doi: 10.1186/s12885-019-6195-y.
6. Degterev A., Hitomi J., Gemscheid M., Ch'en I.L., Korkina O., Teng X. i wsp., *Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins*, Nat. Chem. Biol. 2008, 4(5), 313–321, doi: 10.1038/nchembio.83.
7. Giżycka A., Kopiński P., Chorostowska-Wynimko J., *Zaprogramowana martwica i nekroptoza – mechanizmy molekularne*, Postępy Hig. Med. Dosw. 2015, 69, 1353–1363.
8. Goodall M.L., Fitzwalter B.E., Zahedi S., Wu M., Rodriguez D., Mulcahy-Levy J.M. i wsp., *The autophagy machinery controls cell death switching between apoptosis and necroptosis*, Dev. Cell. 2016, 37(4), 337–349, doi: 10.1016/j.devcel.2016.04.018.
9. Han J., Zhong C.Q., Zhang D.W., *Programmed necrosis: backup to and competitor with apoptosis in the immune system*, Nat. Immunol. 2011, 12(12), 1143–1149, doi: 10.1038/ni.2159.
10. Harris K.G., Morosky S.A., Drummond C.G., Patel M., Kim C., Stolz D.B. i wsp., *RIP3 regulates autophagy and promotes Coxsackievirus B3 infection of intestinal epithelial cells*, Cell Host Microbe. 2015, 18(2), 221–232, doi: 10.1016/j.chom.2015.07.007.
11. He S., Wang L., Miao L., Wang T., Du F., Zhao L. i wsp., *Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha*, Cell 2009, 137(6), 1100–1111, doi: 10.1016/j.cell.2009.05.021.
12. Leist M., Single B., Castoldi A.F., Kühnle S., Nicotera P., *Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis*, J. Exp. Med. 1997, 185(8), 1481–1486, doi: 10.1084/jem.185.8.1481.
13. Liu S., Yao S., Yang H., Liu S., Wang Y.J., *Autophagy: regulator of cell death*, Cell Death Dis. 2023, 14(10), 648, doi: 10.1038/s41419-023-06154-8.
14. Ofengeim D., Yuan J., *Regulation of RIP1 kinase signaling at the crossroads of inflammation and cell death*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2013, 14(11), 727–736, doi: 10.1038/nrm3683.

15. Sun L., Wang H., Wang Z., He S., Chen S., Liao D. i wsp., *Mixed lineage kinase domain-like protein mediates necrosis signaling downstream of RIP3 kinase*, Cell 2012, 148(1–2), 213–227, doi: 10.1016/j.cell.2011.11.031.
16. Vandenabeele P., Declercq W., Van Herreweghe F., Vanden Berghe T., *The role of the kinase RIP1 and RIP3 in TNF-induced necrosis*, Sci. Signal. 2010, 2(115), doi: 10.1126/scisignal.3115re4.
17. Wang H., Sun L., Su L., Rizo J., Liu L., Wang L.F. i wsp., *Mixed lineage kinase domain-like protein MLKL causes necrotic membrane disruption upon phosphorylation by RIP3*, Mol. Cell 2014, 54(1), 133–146, doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.003.
18. Weinlich R., Oberst A., Beere H.M., Green D.R., *Necroptosis in development, inflammation and disease*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2017, 18(2), 127–136, doi: 10.1038/nrm.2016.149.
19. Wu Z., Geng Y., Lu X., Shi Y., Wu G., Zhang M. i wsp., *Chaperone-mediated autophagy is involved in the execution of ferroptosis*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2019, 116(8), 2996–3005, doi: 10.1073/pnas.1819728116.
20. Wu W., Wang X., Sun Y., Berleth N., Deitersen J., Schlütermann D. i wsp., *TNF-induced necroptosis initiates early autophagy events via RIPK3-dependent AMPK activation, but inhibits late autophagy*, Autophagy 2021, 17(12), 3992–400, doi: 10.1080/15548627.2021.1899667.
21. Zhang D.W., Shao J., Lin J., Zhang N., Lu B.J., Lin S.C. i wsp., *RIP3, an Energy metabolism regulator that switches TNF-induced cell death from apoptosis to necrosis*, Science 2009, 325(5938), 332–336, DOI:10.1126/science.1172308.
22. Zhao J., Jitkaew S., Cai Z., Choksi S., Li Q., Luo J. i wsp., *Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109(14), 5322–5327, doi: 10.1073/pnas.1200012109.

Interakcje pomiędzy procesami autofagii, apoptozy i nekroptozy

1. Basit F., Cristofanon S., Fulda S., Oboznenko V., *Obatoclax (GX15-070) triggers necroptosis by promoting the assembly of the necrosome on autophagosomal membranes*, Cell Death Differ. 2013, 20(9), 1161–1173, doi: 10.1038/cdd.2013.45.
2. Boise L.H., González-García M., Postema C.E., Ding L., Lindsten T., Turka L.A. i wsp., *bcl-x, abcl-2-related gene that functions as a dominant regulator of apoptotic cell death*, Cell 1993, 74(4), 597–608, doi: 10.1016/0092-8674(93)90508-n.
3. Chen H.C., Kanai M., Inoue-Yamauchi A., Tu H.C., Huang Y., Ren D. i wsp., *An interconnected hierarchical model of cell death regulation by the BCL-2 family*, Nat. Cell Biol. 2015, 17(10), 1270–1281, doi: 10.1038/ncb3236.
4. Chittenden T., Harrington E.A., O'Connor R., Flemington C., Lutz R.J., Evan G.I. i wsp., *Induction of apoptosis by the Bcl-2 homologue Bak*, Nature 1995, 374(6524), 733–736, doi: 10.1038/374733a0.

5. Craig R.W., Jabs E.W., Zhou P., Kozopas K.M., Hawkins A.L., Rochelle J.M. i wsp., *Human and mouse chromosomal mapping of the myeloid cell leukemia-1 gene: MCL1 maps to human chromosome 1q21, a region that is frequently altered in preneoplastic and neoplastic disease*, Genomics 1994, 23(2), 457–463, doi: 10.1006/geno.1994.1523.
6. Czabotar P.E., Lessene G., Dtrasser A., Adams J.M., *Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014, 15(1), 49–63, doi: 10.1038/nrm3722.
7. Doherty J., Baehrecke E.H., *Life, death and autophagy*, Nat. Cell. Biol. 2018, 20(10), 1110–1117, doi: 10.1038/s41556-018-0201-5.
8. Eisenberg-Lerner A.E., Bialik S., Simon H.U., Kimchi A., *Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them*. Cell Death Differ. 2009, 16(7), 966–975, doi: 10.1038/cdd.2009.33.
9. Festjens N., Vander Berghe T., Cornelis S., Vandenabeele P., *RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die*, Cell Death Differ. 2007, 14(3), 400–410, doi: 10.1038/sj.cdd.4402085.
10. Green D.R., Kroemer G., *The pathophysiology of mitochondrial cell death*, Science 2004, 305(5684), 626–629, doi: 10.1126/science.1099320.
11. Gump J.M., Staskiewicz L., Morgan M.J., Bamberg A., Riches D.W.H., Thorburn A., *Autophagy variation within a cell population determines cell fate through selective degradation of Fap-1*, Nat. Cell Biol. 2014, 16(1), 47–54, doi: 10.1038/ncb2886.
12. Haller M., Hock A.K., Giampazolias E., Oberst A., Green D.R., Debnath J. i wsp., *Ubiquitination and proteasomal degradation of ATG12 regulates its proapoptotic activity*, Autophagy 2014, 10(12), 2269–2278, doi: 10.4161/15548627.2014.981914.
13. Hata A.N., Engelman J.A., Faber A.C., *The Bcl2 family: key mediators of the apoptosis response to targeted anticancer therapeutics*, Cancer Discov. 2015, 5(5), 475–487, doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0011.
14. Hou W., Xie Y., Song X., Sun X., Lotze M.T., Zeh H.J. i wsp., *Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin*, Autophagy 2016, 12(8), 1425–1428, doi: 10.1080/15548627.2016.1187366.
15. Hsu H., Huang J., Shu H.B., Baichwal V., Goeddel D.V., *TNF-dependent recruitment of the protein kinase RIP to the TNF receptor-1 signaling complex*, Immunity 1996, 4(4), 387–396, doi: 10.1016/S1074-7613(00)80252-6.
16. Hsu S.Y., Kaipia A., McGee E., Lomeli M., Hsueh A.J., *Bok is a pro-apoptotic Bcl-2 protein with restricted expression in reproductive tissue and heterodimerizes with selective anti-apoptotic Bcl-2 family members*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94(23), 12401–12406, doi: 10.1073/pnas.94.23.12401.
17. Jiang Y., Krantz S., Qin X., Li S., Gunasekara H., Kim Y.M. i wsp., *Caveolin-1 controls mitochondrial damage and ROS production by regulating fission-fusion dynamics and mitophagy*, Redox

- Biol. 2022, 52, 102304, doi: 10.1016/j.redox.2022.102304.
18. Jiang K., Zhang C., Yu B., Chen B., Liu Z., Hou C. i wsp., *Autophagic degradation of FOXO3a represses the expression of PUMA to block cell apoptosis in cisplatin-resistant osteosarcoma cells*, Am. J. Cancer Res. 2017, 7(7), 1407–1422.
 19. Kasprowska-Liśkiewicz D., *Komórka na granicy życia i śmierci, czyli oddziaływania między procesami autofagii i apoptozy*, Postepy Hig. Med. Dosw. 2017, 71, 825–841.
 20. Kiefer M.C., Brauer M.J., Powers V.C., Wu J.J., Umansky S.R., Tomei L.D. i wsp., *Modulation of apoptosis by the widely distributed Bcl-2 homologue Bak*, Nature 1995, 374(6524), 736–739.
 21. Korsmeyer S.J., *Regulators of cell death*, Trends. Genet. 1995, 11(3), 101–105, doi: 10.1016/S0168-9525(00)89010-1.
 22. Kou X., Xu X., Chen C., Sanmillan M.L., Cai T., Zhou Y. i wsp., *The Fas/Fap-1/Cav-1 complex regulates IL-1RA secretion in mesenchymal stem cells to accelerate wound healing*, Sci. Transl. Med. 2018, 10(432), doi: 10.1126/scitranslmed.aai8524.
 23. Kozopas K.M., Yang T., Buchan H.I., Zhou P., Craig R.W., *MCL1, a gene expressed in programmed myeloid cell differentiation, has sequence similarity to BCL2*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90(8), 3516–3520, doi: 10.1073/pnas.90.8.3516.
 24. Liang L., Liu S., Wu Q., Chen R., Jiang S., Yang Z., *m6A-mediated upregulation of miRNA-193a aggravates cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response in sepsis-induced cardiomyopathy via the METTL3/miRNA=193/Bcl2L2 pathway*, Exp. Cell Res. 2023, 430(1), doi: 10.1016/j.yexcr.2023.113712.
 25. Lindqvist L.M., Frank D., McArthur K., Dite T.A., Lazarou M., Oakhill J.S. i wsp., *Autophagy induced during apoptosis degrades mitochondria and inhibits type I interferon secretion*, Cell Death Differ. 2018, 25(4), 784–796, doi: 10.1038/s41418-017-0017-z.
 26. Mariño G., Niso-Santano M., Baehrecke E.H., Kroemer G., *Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2014, 15(2), 81–94, doi: 10.1038/nrm3735.
 27. Marquez R.T., Xu L., *Bcl-2: Beclin 1 complex: multiple, mechanisms regulating autophagy/apoptosis toggle switch*, Am. J. Cancer Res. 2012, 2(2), 214–221.
 28. Michels J., Johnson P.W.M., Packham G., *Mcl-1*, Int. J. Biochem. Cell Biol. 2005, 37(2), 267–271, doi: 10.1016/j.biocel.2004.04.007.
 29. Mizushima N., *Autophagy: process and function*, Genes Dev. 2007, 21(22), 286–2873, doi: 10.1101/gad.1599207.
 30. Oltvai Z.N., Milliman C.L., Korsmeyer S.J., *Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death*, Cell 1993, 74(4), 609–619, doi: 10.1016/0092-8674(93)90509-o.
 31. Peña-Blanco A., Garcia-Sáez A.J., *Bax, Bak and beyond-mitochondrial performance in apoptosis*, FEBS J. 2018, 285(3), 416–431, doi: 10.1111/febs.14186.
 32. Sakamaki J.I., Ryan K.M., *Autophagy determines the path on the TRAIL to*

- death, *Dev. Cell* 2016, 37(4), 291–293, doi: 10.1016/j.devcel.2016.05.010.
33. Sato T., Irie S., Kitada S., Reeda J.C. i wsp., *FAP-1: a protein tyrosine phosphatase that associates with Fas*, *Science* 1995, 268(5209), 411–415, doi: 10.1126/science.75363.
 34. Schmitt E., Sané A.T., Steyaert A., Cimoli G., Bertrand R., *The Bxl-xL and Bax-alpha control points: modulation of apoptosis induced by cancer chemotherapy and relations to TPCCK-sensitive protease and caspase activation*, *Biochem. Cell Biol.* 1997, 75(4), 301–314.
 35. Tait S.W.G., Green D.R., *Mitochondria and cell death: outer membrane permeabilization and beyond*, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010, 11(9), 621–632.
 36. Tamir S., Zuris J.A., Agranat L., Lipper C.H., Conlan A.R., Michaeli D. i wsp., *Nutrient-deprivation autophagy factor-1 (NAF-1): biochemical properties of a novel cellular target for anti-diabetic drugs*, *PLOS One* 2013, 8(5), doi: 10.1371/journal.pone.0061202.
 37. Vier J., Groth M., Sochalska M., Kirschenek S., *The anti-apoptotic Bcl-2 family protein A1/Bfl-1 regulates neutrophil survival and homeostasis and is controlled via PI3K and JAK/STAT signaling*, *Cell Death Dis.* 2016, 7(2), 2103, doi: 10.1038/cddis.2016.23.
 38. Wang Y., Fan S., Li X., Xiaokaiti Y., Pan Y., Tie L. i wsp., *The novel small molecular BH3 mimetics SM3 and its regulation of cell apoptosis and autophagy*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019, 517(1), 15–22, doi: 10.1016/j.bbrc.2019.06.068.
 39. Wirawan E., Walle I.V., Kersse K., Cornelis S., Claerhout S., Vanoverberghe I. i wsp., *Caspase-mediated cleavage of Beclin-1 inactivates Beclin-1-induced autophagy and enhances apoptosis by promoting the release of proapoptotic factors from mitochondria*, *Cell Death Dis.* 2010, 1(18), doi: 10.1038/cddis.2009.16.
 40. Young M.M., Takahashi Y., Khan O., Park S., Hori T., Yun J. i wsp., *Autophagosomal membrane serves as platform for intracellular death-inducing signaling complex (iDISC)-mediated caspase-8 activation and apoptosis*, *J. Biol. Chem.* 2012, 287(15), 12455–12468, doi: 10.1074/jbc.M111.309104.
 41. Yousefi S., Perozzo R., Schmid I., Ziemiecki A., Schaffner T., Scapozza L. i wsp., *Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis*, *Nat. Cell Biol.* 2006, 8(10), 1124–1132, doi: 10.1038/ncb1482.
 42. Yu L., Wan F., Dutta S., Welsh S., Liu Z.H., Freundt E. i wsp., *Autophagic programmed cell death by selective catalase degradation*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103(13), 4952–4957, doi: 10.1073/pnas.051128810.
 43. Zhang Z., Hou L., Liu D., Luan S., Huang M., Zhao J., *Directly targeting BAX for drug discovery: therapeutic opportunities and challenges*, *Acta Pharm. Sin. B* 2024, 14(6), 2378–2401, doi: 10.1016/j.apsb.2024.02.010.
 44. Zhu Y., Zhao L., Liu L., Gao P., Tian W., Wang X. i wsp., *Beclin 1 cleavage by caspase-3 inactivates autophagy and promotes apoptosis*, *Protein Cell.* 2010, 1(5), 468–477, doi: 10.1007/s13238-010-0048-4.

1.5. AUTOFAGIA I UKŁAD IMMUNOLOGICZNY

Autofagia wykazuje wielopoziomowe funkcje immunologiczne, w tym także dotyczące regulacji populacji komórek odpornościowych. Funkcje immunologiczne autofagii w części aspektów wykraczają poza zakres autofagii definiowanej jako cytoplazmatyczny proces kontroli jakości i ilości, a w okresach głodu – zapewniający także składniki odżywcze

przez autotrawienie cytozolu (Tabela 1.5.1.). Poszczególne typy autofagii lub ich podzbiory odgrywają cztery główne role w układzie immunologicznym, należą do nich: 1) eliminacja patogenów wewnątrzkomórkowych; 2) szlak wydzielania mediatorów immunologicznych; 3) odporność nabyta i rozwój limfocytów; 4) sygnalizacja prozapalna.

Tabela 1.5.1. Rola autofagii i/lub białek autofagii w procesach odporności

Procesy odporności	Funkcje autofagii i/lub białek autofagii
odporność wrodzona	regulacja stymulowanych procesem zapalnym szlaków transkrypcyjnych
	regulacja wydzielania cytokin zapalnych
	regulacja produkcji interferonów (IFNs) typu I
	regulacja mechanizmów apoptotycznych
odporność nabyta (adaptacyjna)	dojrzewanie fagosomów
	homeostaza limfocytów
	prezentacja antygenu
	selekcja limfocytów grasiczozależnych
funkcje efektorowe w przebiegu infekcji	regulacja mechanizmów apoptotycznych
	stymulacja uwalniania peptydów/białek przeciwdrobnoustrojowych
	dojrzewania fagosomu
	ksenofagiczna degradacja patogenu
	działanie cytoprotekcyjne przed toksynami drobnoustrojowymi
	rekrutacja efektorów immunologicznych do błon wewnątrzkomórkowych

ELIMINACJA PATOGENÓW WEWNĄTRZKOMÓRKOWYCH

Wnikający do organizmu mikroorganizm może indukować autofagię poprzez konkurencję w odniesieniu do składników odżywczych lub poprzez stymulację receptorów odporności wrodzonej. Eliminacja

patogenów wewnątrzkomórkowych w procesie autofagii może przebiegać dwutorowo: 1) w mechanizmie ksenofagii; 2) w mechanizmie fagocytozy związanej z LC3.

Poza autofagią masową, wywołaną niedoborem składników odżywczych, a także innymi formami autofagii selektywnej,

takimi jak degradacja uszkodzonych mitochondriów, peroksosomów, a także białek podatnych na agregaty lub uszkodzone ER, autofagia degraduje autogeny wewnątrzkomórkowe w selektywnej formie autofagii, określanej jako ksenofagia. W tym szlaku autofagicznym dochodzi do degradacji mikroorganizmów, takich jak wirusy, bakterie i pierwotniaki, które atakują wewnątrzkomórkowo. Eliminacja patogenów w mechanizmie ksenofagii polega na ich pochłanianiu w autofagosomach dwubłonowych. W inicjacji ksenofagii patogenów, które przedostają się do cytozolu, uczestniczą receptory podobne do sekwestosomu 1 (p62/SQSTM1) lub interakcje pomiędzy białkiem 2 domeny oligomeryzacji wiążącej nukleotydy (NOD2) a białkiem podobnym do Atg16 (Atg16L), które u wyższych eukariontów występuje jako Atg16L1 i jest prawie wyłącznie obecne jako część kompleksu Atg12-Atg5/Atg16L1, który w tej konfiguracji pełni podstawową funkcję w autofagii.

Natomiast istotę fagocytozy związanej z LC3 (*LC3-associated phagocytosis* – LAP) stanowi wewnątrzkomórkowe uwięzienie patogenów w jednobłonowych fagosomach odznaczonych przez LC3. Uwięzienie bakterii w fagosomach promuje ich dojrzewanie oraz zapobiega ucieczce patogenu do cytozolu. Zaangażowanie w tych procesach receptorów TLR lub FcγR (FcγR) sprzyja dojrzewaniu fagosomów oraz indukuje rekrutację białka autofagii LC3 do fagosomów o podobnej kinetyce. Wymienione receptory aktywują wieloskładnikowy błonowy enzym – oksydazę NADPH2 (NOX2), określaną również jako podjednostkę beta cytochromu b558 lub łańcuch

ciężki cytochromu b-245; enzym odgrywa kluczową rolę w zabijaniu drobnoustrojów przez fagocyty poprzez wytwarzanie nadtlenków, które tworzą reaktywne formy tlenu (ROS). Ponadto ROS, generowane przez NOX2, są niezbędne do rekrutacji LC3 do fagosomów, co może sprzyjać dojrzewaniu autofagosomów do autolizosomów, a w konsekwencji do eliminacji patogenów.

Autofagia jest indukowana przez receptory rozpoznające wzorce, które wraz z adaptorami autofagicznymi leżą u podłoża procesów eliminacji drobnoustrojów wewnątrzkomórkowych.

Receptory typu NOD (*NOD-like receptors* – NLR), określane również jako receptory podobne do domeny oligomeryzacji wiążącej nukleotydy (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor* – NLR) lub jako wiążące nukleotydy bogate w leucynę receptory powtórzeń (*nucleotide-binding leucine-rich repeat receptors*) są receptorami wysoce konserwatywnymi. Ich homologi występują u licznych gatunków zwierząt (APAF1 oraz roślin (jako białko R odporności na choroby). W strukturze NLR występują trzy domeny: 1) ewolucyjnie konserwatywna, należąca do NTPaz, wiążąca nukleotydy centralna domena białkowa NACHT (NOD lub NBD) – wspólna dla wszystkich NLR, pośredniczy w zależności od ATP samo-oligomeryzacji; 2) C-końcowe powtórzenie bogate w leucynę (LRR) – występuje u większości NLR, uczestniczy w wykrywaniu obecności liganda; 3) zmienna N-końcowa domena interakcji – występuje u większości NLR, jest odpowiedzialna za homotypowe oddziaływanie białko-białko. W skład N-końcowej domeny interakcji może wchodzić domena

rekrutacyjnej kaspazy (*caspase recruitment domain* – CARD), domena pirynowa (*pyrin domain* – PYD), kwaśna domena transaktywująca (*acidic transactivating domain* – ATD) lub domena inhibitora powtórzeń bakulowirusa (*baculovirus inhibitor repeats* – BIRs) – wirusa owadów.

Drobnoustrój może także stymulować receptory wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, takie jak kontrolujące autofagię receptory Toll-podobne (TLR).

MEDIATORY IMMUNOLOGICZNE

Szlaki autofagii oraz białka wydzielnicze uczestniczące w fagocytozie odgrywają również rolę w szlakach wydzielniczych, w szczególności:

- Hamowanie autofagii w komórkach prezentujących antygen skutkuje zwiększonym wydzielaniem IL-1 β po stymulacji TLR *in vitro*, natomiast indukcja autofagii łącznie ze stymulacją lipopolisacharydem (*lipopolysaccharide* – LPS) obniża wydzielanie IL-1 β *in vivo*. IL-1 β jest cytokiną prozapalną, która zostaje uwalniana w miejscach infekcji lub urazu. Jej rolą jest regulacja rozmaitych reakcji fizjologicznych, takich jak rekrutacja komórek i temperatura ciała, a także apetyt i sen. IL-1 β jest wytwarzana jako proforma, w czym uczestniczy TLR, a następnie rozszczepiana na bioaktywną cząsteczkę (p17) przez kaspazę 1, po aktywacji inflammasomu, stanowiącego ruszowanie molekularne wyzwalające aktywację kaspazy 1 oraz późniejsze dojrzewanie IL-1 β i IL-18. Ostateczna autofagiczna kontrola produkcji

IL-1 β zachodzi poprzez dwa oddzielne mechanizmy: 1) kierowanie pro-IL-1 β do degradacji lizosomalnej; 2) regulację aktywności inflammasomu NLRP3. Nadto tym hamowanie autofagii w komórkach prezentujących antygen, w których występuje zwiększone wydzielanie IL-1 β , prowadzi do zwiększonego wydzielania IL-23, co – przy współudziale IL-1 – odgrywa potencjalnie kluczową rolę w indukcji oraz regulacji odpowiedzi zapalnych.

- Poprzez regulację mitochondrialnych reaktywnych form tlenu (ROS) autofagia kontroluje wydzielanie prozapalnego czynnika hamującego migrację makrofagów (*macrophage migration inhibitory factor* – MIF), określanego również jako czynnik hamujący glikozylację (*glycosylation-inhibiting factor* – GIF). MIF, jako cytokina prozapalna, ulega ekspresji – poza makrofagami – w wielu typach komórek i w różnych chorobach zapalnych odgrywa rolę patogenną, a także wykazuje związki z progresją niektórych nowotworów. MIF indukuje autofagię poprzez wytwarzanie ROS. Z kolei obniżenie lub całkowita utrata autofagii zwiększa uwalnianie MIF przez makrofagi.

ODPORNOŚĆ NABYTA I ROZWÓJ LIMFOCYTÓW

Dla rozwoju odporności nabytej kluczową rolę odgrywa właściwa aktywacja limfocytów T i B. Z kolei aktywacja wadliwa może prowadzić do autoimmunizacji. Do głównych sygnałów aktywacji limfocytów T dochodzi poprzez prezentację antygeny, w czym

uczestniczą znajdujące się na powierzchni komórek cząsteczki głównego kompleksu zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC) klasy I i II. MCH klasy II występują na komórkach prezentujących antygen (*antigen presenting cells* – APCs) takich jak makrofagi, komórki dendrytyczne oraz komórki B. Prawidłowa prezentacja antygeny wymaga strawienia lub przetworzenia w procesach degradacji peptydów pochodzących z białek zewnątrz- lub wewnątrzkomórkowych. W tych procesach uczestniczy szlak ubikwityna-proteasom-autofagia.

Rola autofagii w odporności nabytej jest realizowana poprzez niżej wymienione szlaki.

- **Prezentacja antygenów cytoplazmatycznych MHC klasy II.** Autofagia mobilizuje prezentację antygenów cytoplazmatycznych MHC klasy II, również antygenów własnych lub wirusowych, a także promuje cytrulinację antygenów. Poza tym autofagia moduluje prezentację antygeny MHC klasy II za pomocą stresu komórkowego. Przetwarzanie antygenów cząsteczkowych w celu prezentacji MHC klasy II może usprawniać fagocytoza związaną z LC3 (LAP). Z kolei białko NOD2, wchodzące w skład białek domeny oligomeryzacji wiążącej nukleotydy (*nucleotide-binding oligomerization domain* – NOD) i należące do wewnątrzkomórkowych receptorów rozpoznających wzorce, zwiększa prezentację antygeny autofagicznego, w tym konserwatywne motywy w peptydoglikanie bakteryjnym, co indukuje odpowiedzi prozapalne i przeciwdrobnoustrojowe. Autofagia

warunkuje także wytwarzanie odpowiedzi komórek T CD4+, które są specyficzne dla antygeny MHC klasy II w komórkach dendrytycznych (*dendritic cell* – DC). DC wykorzystują procesy autofagiczne do optymalnego przetwarzania, a następnie do prezentacji pozakomórkowych antygenów drobnoustrojowych w celu prezentacji MHC II.

Limfocyty T CD4+ rozpoznają antygeny, które w celu prezentacji na MHC klasy II ulegają endocytozie i są przetwarzane w lizosomach. Przetwarzanie lizosomalne po autofagii może się przyczyniać do ograniczonego przez MHC klasy II nadzoru nad długowiecznymi antygenami endogennymi, również istotnymi dla rozwoju chorób. Poza tym autofagia w nabłonku grasicy kształtuje niezbędny dla tolerancji profil komórek T. Niedobór autofagii w komórkach nabłonka grasicy skutkuje zmienioną prezentacją ligandów peptydowych MHC klasy II oraz antygenów tkankowych, co stanowi jedną z przyczyn wytwarzania autoreaktywnego modelu komórek T CD4+. Rozpoznawanie epitopów pochodzących z własnego antygeny, prezentowanych przez MHC II na komórkach nabłonka grasicy, pełni kluczową rolę w wytworzeniu funkcjonalnego i samotolerancyjnego profilu komórek T CD4+. Z kolei zależny od zrębu grasicy rozwój limfocytów T CD4 oraz autofagię w nabłonku grasicy reguluje białko błonowe 2 związane z lizosomami (LAMP2).

- **Prezentacja antygenów cytoplazmatycznych MCH klasy I.** Autofagia może wpływać bezpośrednio lub pośrednio na prezentację MCH klasy I poprzez: 1)

konkurowanie z proteasomem o substraty; 2) wpływ na pule naturalnie występujących peptydów, różniących się pochodzeniem, liczebnością oraz możliwymi funkcjami (peptydomów) poprzez kontrolę poziomów regulujących ekspresję innych genów składników jednoniciowych cząsteczek RNA o długości od 21 do 23 nukleotydów (miRNA). W okresie infekcji autofagia może podwyższać prezentację antygenów wirusowych MCH klasy I w makrofagach.

- **Komórki macierzyste.** Autofagia uczestniczy w samoodnowie hematopoetycznych komórek macierzystych (*haematopoietic stem cells* – HSC). Do rozwoju i przeżycia komórek B oraz utrzymania podzbioru tych komórek (B-1a) na obwodzie niezbędną rolę odgrywa gen *ATG5*. Autofagii wymagają również komórki plazmatyczne do rozwoju, przeżycia oraz zrównoważonej produkcji immunoglobulin. Komórki B mogą różnicować się w komórki plazmatyczne odpowiedzialne za wytwarzania immunoglobulin, co ma kluczowe znaczenia dla procesów autoimmunizacji; do rozwoju autoimmunizacji może przyczyniać się modulacja komórek B w procesie wadliwej lub nadaktywnej autofagii. Komórki plazmatyczne powstałe w wyniku aktywacji antygeny komórek B-1 i komórek B strefy brzeżnej są terminalnie zróżnicowanymi końcowymi efektorami humoralnej odpowiedzi immunologicznej zapewniającej pierwszą i szybką reakcję na antygen.

- **Polaryzacja i homeostaza komórek T.** Autofagia wpływa na: przeżycie komórek T, w tym po aktywacji receptora komórek T (*T cell receptor* – TCR), destabilizację struktury powstającej na styku komórki prezentującej antygen oraz pobudzanego limfocyty (synapsa immunologiczna), a także wrodzoną sygnalizację komórek odpornościowych, w tym makrofagów – poprzez uwalnianie wpływających na polaryzację limfocytów T w limfocyty pomocnicze T 17 (Th17) interleukin IL-1 α oraz IL-1 β . Poza tym autofagia wpływa na rozwój naiwnych limfocytów T w grasicy. Z kolei poprzez wpływ na mitochondria i siateczkę śródplazmatyczną (ER) limfocytów dojrzewających autofagia warunkuje homeostazę wapnia.

SYGNALIZACJA PROZAPALNA

Autofagia odgrywa liczne role w układzie odpornościowym, także w zakresie kontroli stanu zapalnego, w czym uczestniczą interakcje regulacyjne z wrodzonymi szlakami sygnalizacji, kontrolującymi wydzielanie mediatorów odpornościowych. Mechanizmy autofagii biorą także udział w procesach usuwania endogennych agonistów infamasomów.

W procesie autofagii mogą być dostarczane do endocytarnych TLR cytoplazmatyczne wzorce molekularne związane z patogenami (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP), co stymuluje aktywność wymienionych receptorów.

Pozytywną lub negatywną współregulację autofagii wykazują receptory podobne

do NOD (NLR), w tym NLRP3 (białko zawierające domeny NOD, LRR oraz białko zawierające domenę pirynową 3), a także receptory podobne do RIG-I (RLR).

NLRs są wewnątrzkomórkowymi czujnikami wzorców molekularnych, związanymi z patogenami (PAMP) i dostającymi się do komórki poprzez fagocytozę lub pory, a także czujnikami wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniami (DAMP). NLRs działają jako białka rusztowania tworzące platformy sygnalizacyjne, które wyzwalały szlaki sygnalizacyjne jądrowego czynnika kappa B (NF- κ B) i kinazy białkowej aktywowanej mitogenami, a także kontrolują aktywację kaspaz zapalnych – receptorów rozpoznających wzorce i odgrywających kluczową rolę w regulacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej. Istnieje także interakcja pomiędzy białkami związanymi z autofagią w aktywacji czynnika jądrowego kappa (NF- κ B) – wzmacniacza łańcucha lekkiego aktywowanych komórek B. Autofagia może modulować przeżycie i sygnalizację prozapalną poprzez wiele szlaków, do których należy także aktywacja NF- κ B w różnych typach komórek. NF- κ B jest kluczowym aktywatorem stanu zapalnego, który – poprzez indukcję ekspresji pro-IL-1 β oraz NLRP3 – aktywuje inflamasom NLRP3. Z drugiej strony NF- κ B hamuje również aktywację inflamasomu NLRP3, co zapobiega nadmiernemu zapaleniu. NF- κ B działa także przeciwzapalnie poprzez indukcję opóźnionej akumulacji białka-receptora autofagii SQSTM1/p62. Klirens uszkodzonych mitochondriów w makrofagach, zależny od autofagosomalnego białka ładunku SQSTM1/p62, moduluje aktywację

inflamasomu NLRP3. Z kolei zniszczenie SQSTM1/p62 wzmacnia aktywację inflamasomu oraz prowadzi do nadprodukcji IL-1 β . Z powyższych powodów szlak NF- κ B-p62-mitofagia jest związanym z makrofagami wewnętrznym regulatorem, w ramach którego NF- κ B ogranicza własną aktywność prozapalną oraz indukuje samoograniczającą odpowiedź gospodarza warunkującą homeostazę i naprawę tkanek. Na przyspieszenie sygnalizacji inflamasomu NLRP3, regulującej NF- κ B, wpływa również funkcjonujący jako regulator zapalenia immunologicznego Fc γ receptor I (Fc γ RI/CD64), który ulega ograniczonej ekspresji na monocytach i makrofagach; u człowieka receptor wykazuje wysokie powinowactwo do immunoglobuliny G (IgG), a jego ekspresja jest dodatnio skorelowana z zapaleniem immunologicznym.

Ponadto NLRs mogą wchodzić w interakcje z TLR, co sprzyja regulacji odpowiedzi zapalnej oraz apoptotycznej.

IMMUNOGENNA ŚMIERĆ KOMÓRKI

Termin „immunogenna śmierć komórki” (*immunogenic cell death* – ICD) jest stosowany w celu wyrażenia funkcjonalnie specyficznej regulowanej śmierć komórki (RCD), która aktywuje wyrażoną przez umierające komórki adaptacyjną odpowiedź odpornościową, właściwą dla antygenów endogennych (komórkowych) lub egzogennych (wirusowych). Czynnikiem indukującymi lub występującymi równolegle z ICD są rozmaite wzorce molekularne związane z uszkodzeniami (DAMP), których właściwości immunostymulacyjne ujawniane są w precyzyjnej czasoprzestrzeni. Kluczowymi

elementami endogenności są antygenowość oraz adiuwantowość. Antygeny egzogenne komórek zakażonych mogą inicjować adaptacyjną odpowiedź immunologiczną pod warunkiem, że komórki w warunkach stresu lub śmierci, poza oddziaływaniem antygenowym, emitują również sygnały adiuwantowe.

Do potencjalnych czynników inicjujących ICD należą infekcje wirusowe, niektóre preparaty chemioterapeutyczne (doksorubicyna, mitoksantron, oksaliplatyna, cyklofosfamid), w tym antybiotyki antracyklinowe (antracykliny) i inhibitor proteasomu (bortezomib), niektóre formy radioterapii oraz terapia fotodynamiczna z zastosowaniem pochodnych antrachinonu (hipercyyny). Czynniki inicjujące stymulują uwalnianie wzorców molekularnych związanych z uszkodzeniem (DAMP), które zostają rozpoznawane przez wrodzone i adaptacyjne mechanizmy odporności, z wytworzeniem pamięci immunologicznej. Dotychczas rozpoznano sześć DAMP powiązanych z regulowaną śmiercią komórki (RCD) o charakterze immunogennym (ICD), należą do nich: 1) kalretikulina (*calreticulin* – CALR); 2) zewnątrzkomórkowy adenozyno-5'-trifosforan (ATP); 3) białko grupy A1 o wysokiej mobilności (*high mobility group A1 protein* – HMGA1); 4) Interferon (IFN) typu I; 5) kwasy nukleinowe pochodzące z komórek nowotworowych; 6) aneksyna A1 (*annexin A1* – ANXA1) – ligand receptora peptydu formylowego 1 (*formyl peptide receptor 1* – FPR1).

Piśmiennictwo

1. Codogno P., Mehrpour M., Proikas-Cezanne T., *Canonical and non-canonical autophagy: variations on*

a common theme of self-eating?, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2011, 13(1), 7–12, doi: 10.1038/nrm3249.

2. Deretic V., Saliyoh T., Akira S., *Autophagy in infection, inflammation and immunity*, Nat. Rev. Immunol. 2013, 13(10), 722–737, doi: 10.1038/nri3532.
3. Jung S., Jeong H., Yu S.-W., *Autophagy as a decisive process for cell death*, Exp. Mol. Med. 2020, 52(6), 921–930, doi: 10.1038/s12276-020-0455-4.
4. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W., *Autophagy in immunity and inflammation*, Nature 2011, 469(7330), 323–335, doi: 10.1038/nature09782.
5. Mizushima N., Yoshimori T., Ohsumi Y., *The role of Atg proteins in autophagosome formation*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2011, 27, 107–132, doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005.
6. Subramani S., Malhotra V., *Non-autophagic roles of autophagy-related proteins*, EMBO Rep. 2013, 14(2), 143–151, doi: 10.1038/embor.2012.220.
7. Virgin H.W., Levine B., *Autophagy genes in immunity*, Nat. Immunol. 2009, 10(5), 461–470, doi: 10.1038/ni.1726.
8. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, Clin. Immunol. 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.

Eliminacja patogenów wewnątrzkomórkowych

1. Chambers A.C., Aksular M., Graves L.P., Irons S.L., Possee R.D., King L.A., *Overview of the Baculovirus expression system*, Curr. Protoc. Protein Sci. 2018, 91, 541–546, doi: 10.1002/cpps.47.

2. Cha-Molsad H., Yu J.E., Feng Z., Lee S.H., Kim J.G., Yang P. i wsp., *p62/SQSTM1/Sequestrome-1 is an N-recogin of the N-end rule pathway which modulates autophagosome biogenesis*, Nat. Commun. 2017, 8(1), 102, doi: 10.1038/s41467-017-00085-7.
3. Delgado M.A., Elmaoued R.A., Davis A.S., Kyei G., Deretic V., *Toll-like receptors control autophagy*, EMBO J. 2008, 27(7), 1110–1121, doi: 10.1038/emboj.2008.31.
4. Deretic V., Levine B., *Autophagy, immunity, and microbial adaptations*, Cell Host Microbe 2009, 5(6), 527–549, doi: 10.1016/j.chom.2009.05.016.
5. Deretic V., Saliyoh T., Akira S., *Autophagy in infection, inflammation and immunity*, Nat. Rev. Immunol. 2013, 13(10), 722–737, doi: 10.1038/nri3532.
6. Franchi L., Warner N., Viani K., Nuñez G., *Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense*, Immunol. Rev. 2009, 227(1), 106–128, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00734.x.
7. Hamaoui D., Subtil A., *ATG16L1 functions in cell homeostasis beyond autophagy*, FEBS J. 2022, 289(7), 1779–1800, doi: 10.1111/febs.15833.
8. Huang J., Canadien V., Lam G.Y., Steinberg B.E., Dinauer M.C., Magalhaes M.A.O. i wsp., *Activation of antibacterial autophagy by NADPH oxidases*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106(15), 6226–6231, doi: 10.1073/pnas.0811045106.
9. Inohara N., Ogura Y., Chen F.F., Muto A., Nuñez G., *Human Nod1 confers responsiveness to bacterial lipopolysaccharides*, J. Biol. Chem. 2001, 276(4), 2551–2554, doi: 10.1074/jbc.M009728200.
10. Klionsky D., Eskelinen E.-L., Deretic V., *Autophagosomes, phagosomes, autolysosomes, phagolysosomes, autophagolysosomes... Wait, I'm confused*, Autophagy 2014, 10(4), 549–551, doi: 10.4161/auto.28448.
11. Koonin E.V., Aravind L., *The NACHT family – a new group of predicted NTPases implicated in apoptosis and MHC transcription activation*, Trends Biochem. Sci. 2000, 25(5), 223–224, doi: 10.1016/s0968-0004(00)01577-2.
12. Levine B., *Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense*, Cell 2005, 120(2), 159–162, doi: 10.1016/j.cell.2005.01.005.
13. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W., *Autophagy in immunity and inflammation*, Nature 2011, 469(7330), 323–335, doi: 10.1038/nature09782.
14. Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V.R., Kumar H., *Sweeten PAMPs: role of sugar complexes PAMPs in innate immunity and vaccine biology*, Front. Immunol. 2013, 4(248), doi: 10.3389/fimmu.2013.00248.
15. Ogura Y., Inohara N., Benito A., Chen F.F., Yamaoka S., Nunez G., *Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB*, J. Biol. 2001, 276(7), 4812–4818, doi: 10.1074/jbc.M008072200.
16. Sanjuan M.A., Dillon C.P., Tait S.W.G., Moshiaich S., Dorsey F., Connell S. i wsp., *Toll-like receptor signaling in*

- macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis*, Nature 2007, 450(7173), 1253–1257, doi: 10.1038/nature06421.
17. Shaw M.H., Reimer T., Kim Y.G., Nuñez G., *NOD-like receptors (NLRs): bona fide intracellular microbial sensors*, Curr. Opin. Immunol. 2008, 20(4), 377–382, doi: 10.1016/j.coi.2008.06.001.
 18. Tumbarello D.A., Manna P.T., Allen M., Bycroft M., Arden S.D., Kendrick-Kones J. i wsp., *The autophagy receptor TAX1BP1 and the molecular motor myosin VI are required for clearance of Salmonella Typhimurium by autophagy*, PLOS Pathog. 2015, 11(10), doi: 10.1371/journal.ppat.1005174.
 19. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, Clin. Immunol. 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.
 4. Lee J.P.W., Foote A., Fan H., Peral de Castro C., Lang T., Jones S.A. i wsp., *Loss of autophagy enhances MIF/macrophages migration inhibitory factor release by macrophages*, Autophagy 2016, 12(6), 907–916, doi: 10.1080/15548627.2016.1164358.
 5. Peral de Castro C., Jones S.A., Ni Chellaigh C., Hearnden C.A., Williams L., Winter J. i wsp., *Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion*, J. Immunol. 2012, 189(8), 4144–4153, doi: 10.4049/jimmunol.1201946.
 6. Schroder K., Tschopp J., *The inflammasomes*, Cell 2010, 140(6), 821–832, doi: 10.1016/j.cell.2010.01.040.
 7. Thiele M., Bernhagen J., *Link between macrophages migration inhibitory factor and cellular redox regulation*, Antioxid. Redox Signal. 2005, 7(9–10), 1234–1248, doi: 10.1089/ars.2005.7.1234.

Mediatory immunologiczne

1. Chuang Y.C., Su W.H., Lei H.Y., Lin Y.S., Liu H.S., Chang C.P. i wsp., *Macrophage migration inhibitory factor induces autophagy via reactive oxygen species generation*, PLOS One 2012, 7(5), doi: 10.1371/journal.pone.0037613.
2. Dinarello C.A., *IL-1: discoveries, controversies and future directions*, Eur. J. Immunol. 2010, 40(3), 599–606, doi: 10.1002/eji.201040319.
3. Harris J., Hartman M., Roche C., Zeng S.G., O'Shea A., Sharp F.A. i wsp., *Autophagy controls IL-1beta secretion by targeting pro-1beta for degradation*, J. Biol. Chem. 2011, 286(11), 9587–9597, doi: 10.1074/jbc.M110.202911.

Odporność nabyta i rozwój limfocytów

1. Ambros V., *The functions of animal microRNAs*, Nature 2004, 431(7006), 350–355, doi: 10.1038/nature02871.
2. Bartel D.P., *MicroRNAs: genomics, bio-genesis, mechanism, and function*, Cell 2004, 116(2), 281–297, doi: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5.
3. Calame K.L., Lin K.I., Tunyaplin C., *Regulatory mechanisms that determine the development and function of plasma cells*, Annu. Rev. Immunol. 2003, 21, 205–230, doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141138.
4. Caruso R., Warner N., Inohara N., Núñez G., *NOD1 and NOD2: signaling*,

- host defense, and inflammatory disease*, Immunity 2014, 41(6), 898–908, doi: 10.1016/j.immuni.2014.12.010.
5. Cooney R., Baker J., Brain O., Danis B., Pichulik T., Allan P. i wsp., *NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation*, Nat. Med. 2010, 16(1), 90–97, doi: 10.1038/nm.2069.
 6. Crotzer V.L., Blum J.S., *Autophagy and intracellular surveillance: modulating MHC class II antigen presentation with stress*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102(22), 7779–7780, doi: 10.1073/pnas.0503088102.
 7. Dengjel J., Schoor O., Foscher R., Reich M., Kraus M., Müller M. i wsp., *Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102(22), 7922–7927, doi: 10.1073/pnas.0501190102.
 8. Deretic V., Saliyoh T., Akira S., *Autophagy in infection, inflammation and immunity*, Nat. Rev. Immunol. 2013, 13(10), 722–737, doi: 10.1038/nri3532.
 9. English L., Chemali M., Duron J., Rondeau C., Laplante A., Gingras D. i wsp., *Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection*, Nat. Immunol. 2009, 10(5), 480–487, doi: 10.1038/ni.1720.
 10. Kufer T.A., Banks D.J., Philpott D.J., *Innate immune sensing of microbes by Nod proteins*, Ann. NY Acad. Sci. 2006, 1072, 19–27 doi: 10.1196/annals.1326.020.
 11. Lee H.K., Mattei L.M., Steinberg B.E., Alberts P., Lee Y.H., Chervonsky A. i wsp., *In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells*, Immunity 2010, 32(2), 227–239, doi: 10.1016/j.immuni.2009.12.006.
 12. Lyapina I., Ivanow V., Fesenko I., *Pep-tidome: chaos or inevitability*, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(23), doi: 10.3390/ijms222313128.
 13. Miller B.C., Zhao Z., Stepenson L.M., Cadwell K., Pua H.H., Lee H.K. i wsp., *The autophagy gene ATG5 plays an essential role in B lymphocyte development*, Autophagy 2008, 4(3), 309–314, doi: 10.4161/auto.5474.
 14. Nedjic J., Aichinger M., Emmerich J., Mizushima N., Klein L., *Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance*, Nature 2008, 455(7211), 396–400, doi: 10.1038/nature07208.
 15. Paludan C., Schmid D., Landthaler M., Vockerodt M., Kube D., Tuschl T. i wsp., *Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy*, Science 2005, 307(5709), 593–596, doi: 10.1126/science.1104904.
 16. Pengo N., Scolari M., Oliva L., Milan E., Mainoldi F., Raimondi A. i wsp., *Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production*, Nat. Immunol. 2013, 14(3), 298–305, doi: 10.1038/ni.2524.
 17. Rodrigues P.M., Sousa L.G., Perrod C., Maceiras A.R., Ferreira P., Pombinho R. i wsp., *LAMP2 regulates autophagy in the thymic epithelium and thymic stroma-dependent CD4 T cell development*,

Autophagy 2023, 19(2), 426–439, doi: 10.1080/15548627.2022.2074105.

18. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, Clin. Immunol. 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.

Sygnalizacja prozapalna

1. Deretic V., Saliyoh T., Akira S., *Autophagy in infection, inflammation and immunity*, Nat. Rev. Immunol. 2013, 13(10), 722–737, doi: 10.1038/nri3532.
2. Franchi L., Warner N., Viani K., Nuñez G., *Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense*, Immunol. Rev. 2009, 227(1), 106–128, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00734.x.
3. Kim M.J., Yoon J.H., Ryu J.H., *Mitophagy: a balance regulator of NLRP3 inflammasome activation*, BMB Rep. 2016, 49(10), 529–535, doi: 10.5483/bmbrep.2016.49.10.115.

4. Mahla R.S., Reddy M.C., Prasad D.V.R., Kumar H., *Sweeten PAMPs: role of sugar complexes PAMPs in innate immunity and vaccine biology*, Front. Immunol. 2013, 4(248), doi: 10.3389/fimmu.2013.00248.
5. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, Clin. Immunol. 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.
6. Zhang H., Li L., Liu L., *FcγRI (CD64) contributes to the severity of immune inflammation through regulating NF-κB/NLRP3 inflammasome pathway*, Life Sci. 2018, 207, 296–303, doi: 10.1016/j.lfs.2018.06.015.
7. Zhong Z., Umemura A., Sanchez-Lopez E., Liang S., Shalapour S., Wong J. i wsp., *NF-κB restricts inflammasome activation via elimination of damaged mitochondria*, Cell 2016, 164(5), 896–910, doi: 10.1016/j.cell.2015.12.057.

2. AUTOFAGIA W BARIERZE SKÓRNEJ

2.1. BARIERA SKÓRNA

Skóra jest największym narządem organizmu człowieka, który jako podstawowy łącznik ze światem zewnętrznym, stanowi pierwszą linię ochronną przed zagrożeniami ze strony stresogennych czynników środowiska zewnętrznego, takich jak patogeny, promieniowanie ultrafioletowe, toksyny chemiczne oraz temperatura. W tym względzie skóra stanowi barierę fizyczną oraz immunologiczną. Skóra jako środowisko ubogie w składniki odżywcze w celu utrzymania homeostazy wymaga stałego recyklingu organicznych zasobów, co się dokonuje za pośrednictwem mechanizmów autofagii – procesu oddziałującego z różnymi komórkami skóry.

Skóra jest narządem o strukturze złożonej z licznych elementów komórkowych. Jako powłoka posiada architekturę warstwową, którą tworzą naskórek, błona podstawna,

skóra właściwa i tkanka podskórna (Tabela 2.1.1). Działające na poziomie naskórka warstwa rogowa, nieprzepuszczalna dla wody, oraz szczelne połączenia w warstwie ziarnistej odgrywają najważniejsze role pierwszej i drugiej bariery fizycznej. Z kolei po inwazji antygenów na skórę dochodzi do integracji wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego, zarówno w naskórku, jak i w skórze właściwej. Ten mechanizm neutralizacji patogenu/antygeny zewnętrznego stanowi trzecią „immunologiczną” barierę obronną.

W skład skóry wchodzi ponadto przydatki, w tym paznokcie, a także gruczoły potowe, gruczoły łojowe oraz mieszki włosowe; przydatki umożliwiają czucie, natłuszczenie oraz regulację ciepłą organizmu. Wszystkie elementy skóry są znacznie zróżnicowane pod względem anatomii i funkcji.

Tabela 2.1.1. Budowa skóry

Skład skóry	Charakterystyka
naskórek	zewnątrzna warstwa skóry; zbudowana z komórek naskórka (keratynocytów); zawiera także melanocyty, komórki Merkla i komórki Langerhansa
błona podstawna	wielowarstwowa struktura scalająca naskórek ze skórą właściwą
skóra właściwa	struktura wypełniająca przestrzeń pomiędzy naskórkiem i skórą właściwą; jest zbudowana z tkanki łącznej; zawiera gruczoły potowe i łojowe, mieszki włosowe, komórki nerwowe, naczynia krwionośne i naczynia limfatyczne
tkanka podskórna	zlokalizowana pod skórą właściwą luźna tkanka łączna oraz tkanka tłuszczowa

NASKÓREK

Naskórek jest najbardziej powierzchownym elementem skóry. We wczesnych stadiach rozwoju naskórek jest pojedynczą warstwą ektodermalnych komórek progenitorowych, określanych jako ektoderma powierzchniowa, która rozwija się w naskórek poprzez różnicowanie i stratyfikację w trakcie rozwoju. W wyniku szeregu złożonych procesów dochodzi do przemian warunkujących powstawanie kolejnych warstw: kolczystej, ziarnistej, jasnej (w części skóry) i rogowej.

Naskórek posiada charakter nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Głównymi elementami składowymi naskórka są keratynocyty – komórki zawierające białko keratynowe. Keratynocyty są połączone mostkami białkowymi, określanymi jako desmosomy. Właściwością keratynocytów jest stałe przechodzenie od warstw głębokich do powierzchniowych, co jest również związane z różnymi stadiami dojrzewania keratyny. Jest to czas obrotu naskórka (*epidermal turnover time* – ETT), czyli czas potrzebny do wymiany naskórka. W skład ETT wchodzi: przedział proliferacyjny, przedział zróżnicowany oraz warstwa rogowa naskórka. ETT, zależny od liczby komórek oraz stanu proliferacyjnego, wykazuje związek z procesem keratynizacji, na podstawie którego wyróżnia się np. hiperproliferacyjny naskórek „łuszczycopodobny” lub hipoproliferacyjny naskórek „zanikowy”. ETT może znacząco zmniejszyć późniejsze wchłanianie do krążenia ogólnoustrojowego środków chemicznych o dużej masie cząsteczkowej lub o dużej zawartości lipidów. Poza tym wzrost prędkości ETT wpływa na zmniejszenie dynamiki przezskórnego wchłaniania leków, ich

stężenia w warstwach skóry oraz późniejszego wchłaniania do krążenia ogólnoustrojowego. Przepuszczalność naskórka jest współzależna z działaniem przeciwdrobnoustrojowym; obydwie funkcje nakładają się na siebie poprzez podwójną aktywność odpowiedzialnych za nie składników lipidowo-białkowych.

Komórki i warstwy naskórka

Naskórek składa się z czterech lub pięciu (w zależności od obszaru skóry) warstw komórek – od najgłębszej do najbardziej powierzchniowej, są to:

- **Warstwa podstawna/zarodkowa (rozrodcza)** (ang. *basal/germinal layer*; łac. *stratum basale/germinativum*) jest najgłębiej położoną (najbardziej wewnętrzną) warstwą naskórka, połączoną z oddzielającą naskórek od skóry właściwej błoną podstawną za pomocą półdesmosomów. Warstwę tworzą ułożone w jednym rzędzie komórki walcowate, posiadające jądra komórkowe. Komórki są ułożone prostopadłościennie lub kolumnowo. Właściwością warstwy podstawnej jest keratogeneza. Naskórek jest stale odnawiany przez proliferację unipotentnych komórek macierzystych, różnicowanie komórek potomnych, a także ich końcowe różnicowanie w procesie opuszczania warstwy podstawnej i przemieszczania się w kierunku powierzchni, gdzie ostatecznie obumierają oraz złuszcza się.
- **Warstwa kolczysta** (ang. *spinous layer*; łac. *stratum spinosum*) jest zbudowana z ośmiu, dziesięciu warstw komórek o nieregularnych, wielościennych

kształtach. Komórki połączone są z sobą za pomocą cytoplazmatycznych wypustek, które z wypustkami sąsiednich komórek tworzą połączenia – desmosomy. Naskórek jądrazasty, w którego skład – poza warstwą podstawną – wchodzi warstwa kolczysta, uczestniczy również w tworzeniu bariery poprzez połączenia ścisłe, szczelinowe i przylegające, a także poprzez desmosomy oraz elementy cytoszkieletu. W procesie różnicowania naskórka, w keratynocytach są syntetyzowane lipidy, które następnie ulegają wytłaczaniu do domen zewnątrzkomórkowych, gdzie tworzą warstwy ochronne. W zewnętrznej warstwie keratynocytów, ale poniżej błony cytoplazmatycznej, występuje zrogowaciała otoczka komórkowa, posiadająca strukturę polimeru białkowo-lipidowego. Ze zrogowaciałymi białkami otoczki są kowalencyjnie związane ceramidy A i B, które tworzą szkielet dla dodawanych w późniejszych etapach wolnych ceramidów, wolnych kwasów tłuszczowych oraz cholesterolu w komórkach warstwy rogowej. Do zrogowaciałej otoczki jest także usieciowana filagryna, będąca jednym z białek zapewniających barierową funkcję naskórka; filagryna agreguje włókna keratynowe w makrofibrele. Poza tym na tworzenie funkcji barierowych naskórka wpływają cytokiny, cykliczny adenylozomonofosforan (cAMP) oraz wapń, a także mikrobiom skóry, którego oddziaływanie zaznacza się głównie poprzez wpływ na różnicowanie keratynocytów, tworzenie

warstwy rogowej naskórka oraz regulacje międzykomórkowe.

- **Warstwa ziarnista** (ang. *granular layer*; łac. *stratum granulosum*) składa się z trzech, pięciu warstw komórek romboidalnego kształtu, które tracą jądra, natomiast ich cytoplazma staje się ziarnista. Komórki zawierają syntetyzujące swoiste białka granulki keratohialiny oraz syntetyzujące swoiste glikolipidy keratynosomy (ciała blaszkowate, ciała Odlanda), które są prekursorami keratyny. Glikolipidy są uwalniane do przestrzeni zewnątrzkomórkowej na drodze egzocytozy. Uwolnione glikolipidy tworzą warstwę lipidową, która zapobiega utracie wody z organizmu oraz stanowi warstwę ochronną w odniesieniu do substancji obcych. Keratynocyty naskórka w warstwie ziarnistej ulegają wyspecjalizowanej funkcjonalnej formie śmierci komórki, określanej jako korneoptoza. Powstają spłaszczone martwe komórki, tworzące najwyższą warstwę naskórka – warstwę rogową, która stanowi barierę ochronną.
- **Warstwa jasna/półprzezroczysta** (ang. *clear/translucent layer*; łac. *stratum lucidum*) jest utworzona przez dwa, trzy pokłady silnie spłaszczonych i ściśle do siebie przylegających komórek o zlewających się granicach. W komórkach warstwy jasnej zachodzi dalszy zanik organelli wraz z jądrem komórkowym, przy jednoczesnym dalszym zachowaniu desmosomów. Występują też zebrane w pęczki filamenty cytokeratynowe. Warstwa jasna znajduje się w obszarach skóry o mocno zrogowaciałym

naskórku, głównie w obrębie dłoni i podeszew.

- **Warstwa rogowa** (ang. *cornified layer*; łac. *stratum corneum*) stanowi ostatni etap różnicowania komórek naskórka. W następstwie procesów różnicowania keratynocytów dochodzi do aktywacji enzymów lizosomalnych, ekspresji LC3 oraz degradacji składników wewnątrzkomórkowych w celu utworzeni korneocytów. W warunkach fizjologicznych składa się z 10–30 warstw wielościennych, spłaszczonych, pozbawionych jądra, martwych keratynocytów (korneocytów), które są wypełnione białkami keratynowymi. Komórki połączone są ze sobą korneodesmosomami oraz domenami międzykomórkowymi wzbogaconymi w lipidy. Warstwa rogowa ma najbardziej zróżnicowaną grubość, dodatkowo w niej jest zlokalizowana większość funkcji barierowych naskórka. Funkcja barierowa ogranicza kolonizację patogenów, na co wpływają niska zawartość wody, kwaśne pH, obecność normalnej mikroflory oraz odkładające się na powierzchni lipidy przeciwdrobnoustrojowe. W funkcjach barierowych warstwy rogowej uczestniczą korneocyty – komórki ze zrogowaciałą otoczką oraz elementami cytoszkieletu. Korneocyty warstwy rogowej wydzielają defenzyny, które uczestniczą w początkowej obronie immunologicznej. Poza korneocytami, w funkcjach barierowych, uczestniczy także macierz pozakomórkowa, tworzona przez domenę międzykomórkową wzbogaconą

w lipidy. Bariera powstaje w procesie różnicowania naskórka.

Wszystkie wymienione warstwy naskórka charakteryzują się mechanizmami komórkowymi regulującymi poziom wody oraz sodu, co jest związane z jedną z głównych funkcji skóry, jaką jest regulacja temperatury ciała, w której uczestniczy wydzielanie potu. Wraz z potem gruczoły potowe wydzielają wodę i sól – w postaci chlorku sodu (NaCl). Odparowująca woda obniża temperaturę powierzchni skóry, natomiast jony sodu (Na⁺) są ponownie wchłaniane przez nabłonkowe kanały sodowe (*epithelial sodium channels* – ENaC). ENaC ulegają silnej ekspresji we wszystkich warstwach naskórka, z wyjątkiem warstwy rogowej. Poza naskórkiem ENaC ulegają ekspresji w gruczołach ekrynowych, śródskórnych adipocytach, gruczołach łojowych i mięśniach przywłosowych (mięśniach prostowników włosów) (*musculus arrector pili*). Ekspresja ENaC nie występuje w skórze właściwej.

Keratynocyty, które stanowią 90% komórek naskórka – podobnie jak komórki Merkla – należą do komórek nieneuronalnych, które są często głównym miejscem uszkodzenia. To sprawia, że keratynocyty uczestniczą w modyfikowaniu sygnalizacji neuronów czuciowych w stanach chorobowych, takich jak zapalenie skóry i łuszczyca. Keratynocyty mogą także przyczyniać się do stanu zapalnego, ponieważ mogą wyrażać HLA II oraz wydzielać cytokiny.

Komórki naskórka

Poza strukturalnymi keratynocytami w naskórku występują komórki rezydentne,

w tym również pochodzące ze szpiku kostnego (Tabela 2.1.2.).

- **Komórki Merkla** (*epidermal Merkel cells*). W warstwie podstawnej występują naskórkowe komórki Merkla. Są to wyspecjalizowane naskórkowe komórki receptorów dotyku, które – podobnie jak keratynocyty – działają jako przetworniki czuciowe dla nieszkodliwych lub szkodliwych bodźców mechanicznych, termicznych lub chemicznych oraz komunikują się z wolnymi zakończeniami śródnaskórkowych wolnoadaptujących się czuciowych włókien nerwowych poprzez chemiczne kontakty synaptyczne, co jest związane z postrzeganiem czasoprzestrzennym. Komórki Merkla biorą też udział w odczuwaniu lekkiego dotyku, stąd są najbardziej liczne w miejscach wrażliwych na dotyk, takich jak opuszki palców i usta. Komórki Merkla, podobnie jak keratynocyty, monocyty oraz komórki Langerhansa, uczestniczą zatem w wzajemnych powiązaniach pomiędzy skórą, układem nerwowym a odpornościowym (sieć anatomiczna dla przekazów neuroimmunologiczno-skórnych).
- **Melanocyty** – są to wywodzące się z neuroektodermy komórki o morfologii dendrytycznej. Melanocyty rezydują w warstwie podstawnej/rozdrodczej naskórka, pomiędzy keratynocytami, z którymi są połączone poprzez cylindryczne wypustki cytoplazmatyczne – dendryty. Omawiane komórki syntetyzują i zawierają melaninę lub biochrom – naturalny pigment występujący w skórze, we włosach i w oczach.

Systematyczne wytwarzanie melaniny zachodzi w cyklu określanym jako melanogeneza. W odróżnieniu od melanogenezy naskórka melanogeneza mieszków włosowych (*follicular melanogenesis* – FM) odznacza się charakterem cyklicznym – rozpoczyna się w fazie anagenu, natomiast jest wyłączona w fazach katagenu i telogenu. Wraz z wiekiem liczba melanocytów w mieszkach włosowych ulega zmniejszeniu. Poza tym komórki dendrytyczne, w tym komórki Langerhansa, przemieszczają się z górnych do dolnych mieszków włosowych, co stanowi odpowiedź na związaną z wiekiem degradację melanocytów. Regulacja produkcji i wydzielania pośrednich substratów syntezy melaniny, jak tyrozyna i L-dihydroksyfenyloalanina (L-DOPA) oraz ich pochodnych, zachodzi na drodze neuroendokrynej. Ponadto melanocyty posiadają receptory hormonu stymulującego melanocyty (*melanocyte-stimulating hormone* – MSH). Poza wymienionymi receptorami funkcję melanocytów mogą również regulować wymienione substraty melanogenezy. Melanocyty wykazują zdolności do samoodnawiania się i są wyspecjalizowane w wytwarzanie pigmentu – melaniny, która gromadzi się w melanosomach przenoszonych do sąsiednich keratynocytów. Melanocyty migrują do naskórka i mieszków włosowych, co warunkuje pigmentację skóry i włosów w rozwoju embrionalnym. Synteza melaniny wraz z jej rolą ochronną przed uszkodzeniami wywołanymi przez promieniowanie UV przyczynia się do utrzymania

homeostazy skóry. Z kolei regulacja syntezy melaniny i pigmentacji skóry jest zależna od wewnętrznych sygnałów komórkowych w melanocytach, a także od sygnałów zewnątrzkomórkowych. Wytwarzana melanina rozprawdza na do keratynocytów pomaga chronić DNA przez promieniowanie ultrafioletowym, które może DNA uszkadzać. Melanocyty mogą także prezentować antygen poprzez MHC II, a także wytwarzać cytokiny takie jak IL-1, IL-6, TNF- α , IL-3 oraz czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* – GM-CSF). Są także celem autoimmunizacji w bielactwie.

- **Komórki Langerhansa** (*Langerhans cells* – LC) (komórki dendrytyczne naskórka) – zostały po raz pierwszy opisane przez niemieckiego patologa Paula Langerhansa w 1868 roku, jako komórki o strukturze dendrytycznej. Następnie zidentyfikowano je we wszystkich wielowarstwowych strukturach nabłonkowych. Komórki Langerhansa należą do komórek dendrytycznych (DC)/makrofagów, które pochodzą ze szpiku kostnego i stanowią około 5% komórek naskórka; są jedynymi komórkami dendrytycznymi występującymi w naskórku w stanie stacjonarnym. LC mogą sondać antygeny ze środowiska zewnętrznego przez wypustki dendrytyczne, które wchodzi w kontakt z komórkami warstwy rogowej naskórka. Ontogeneza LC zależy od licznych rozpuszczalnych czynników, w tym transformującego czynnika wzrostu beta

(*transforming growth factor* β – TGF- β) oraz cytokiny – czynnika stymulującego tworzenie kolonii makrofagów (*macrophage colony-stimulating factor* – M-CSF). Prekursory LC zasiedlają naskórek w 18. dniu embrionalnym, po czym ulegają intensywnej proliferacji *in situ*, tworząc odporną na promieniowanie, samoodnawiającą się przez całe życie populację w ramach komórek dendrytycznych. LC, podobnie jak wszystkie obwodowe komórki dendrytyczne, rozpoznają antygen na obwodzie i migrują do regionalnych węzłów chłonnych, gdzie mogą go prezentować limfocytom T naiwnym oraz komórkom pamięci. Komórki Langerhansa umieszczają wyrostki dendrytyczne w dwu płaszczyznach naskórka: poziomej i pionowej. Płaszczyzna pozioma umożliwia dostęp do antygenów patogenów atakujących naskórek, antygenów własnego z keratynocytów, a także z antygenów innych komórek rezydujących w naskórku oraz z nowotworu naskórka. Natomiast wyrostki dendrytyczne sytuowane w osi pionowej, w kierunku warstwy rogowej naskórka, umożliwiają pozyskanie antygenów z powierzchni skóry lub z jej otoczenia.

Utrata LC następuje w wyniku niedoboru TGF- β 1. Aktywne immunologicznie ludzkie komórki Langerhansa znajdują się w środkowych i górnych partiach warstwy kolczystej naskórka, gdzie tworzą gęstą sieć chroniącą przed czynnikami zewnętrznymi.

LC są jednym z kluczowych składników komórkowych pełniących rolę zarówno we wrodzonej, jak i adaptacyjnej odpowiedzi

immunologicznej. Poprzez interpretację napotykanych obcych substancji mikrośrodowiskowych LC określają adaptacyjną odpowiedź immunologiczną jako zapalenie lub tolerancję. W warunkach fizjologicznych LC koordynują stan tolerancji immunologicznej, co chroni układ immunologiczny przed niepotrzebną i szkodliwą aktywacją. Z kolei w warunkach zagrożenia pobudzają i ukierunkowują efektorową odpowiedź limfocytów T.

Komórki Langerhansa wykazują ekspresję markerów CD1a, CD11b, CD11c, F4/80, CD207 (langeryna) oraz główny kompleks zgodności tkankowej MHC klasy II.

- **Epidermalne limfocyty T gamma delta ($\gamma\delta$).** $\gamma\delta$ stanowią niewielki podzbiór limfocytów T CD3-dodatnich, występujących we krwi obwodowej, ze zwiększoną częstotliwością znajdujących się zaś w błonach śluzowych. W skład limfocytów T wchodzi dwie linie, wyrażające kompleksy receptorów komórek T (TCR) alfa beta ($\alpha\beta$) lub gamma delta ($\gamma\delta$). Obydwie linie powstają z niedojrzałych prekursorów CD4-CD8- (ang. *double negative* – podwójnie ujemnych) grasicy w szpiku kostnym; $\gamma\delta$ w znacznej mierze rozwijają się w odpowiedzi na sygnały z kompleksu receptorowego $\gamma\delta$ TCR. W odniesieniu do roli w odpowiedziach immunologicznych, obydwie linie są odrębne i nie zachodzą na siebie. Komórki $\alpha\beta$ odpowiadają na ligandy peptydowe w odniesieniu do I i II klasy głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Z kolei komórki $\gamma\delta$ wykazują większe zróżnicowanie i nie mają głównych ograniczeń związanych ze zgodnością

tkankową, co powoduje, że obejmują nieklasyczne cząsteczki MHC, białka szoku cieplnego oraz lipidy. $\gamma\delta$, stanowiące najwcześniejszą linię filogenetyczną limfocytów T, dzielą się na dwie subpopulacje: Vdelta1 i Vdelta2. Vdelta1 występują głównie w jelicie, a Vdelta2 – w skórze, migdałkach i węzłach chłonnych. W obwodowych narządach limfatycznych $\gamma\delta$ są reprezentowane jedynie w niewielkiej ich części, natomiast przeważają w tkankach nabłonkowych, tworzących wewnętrzną i zewnętrzną powierzchnię organizmu. Komórki $\gamma\delta$ są także ważnym ogniwem między wrodzonym i nabytym układem odpornościowym – rozpoznają ligandy pochodzące od patogenów, w tym ściśle regulowane białkami indukowanymi stresem cząsteczki MICA i MICB wytwarzane przez komórki zakażone wirusami, a także indukowane stresem gospodarza ligandy w barierach nabłonkowych. Ponadto $\gamma\delta$ wydzielają cytokiny, takie jak interferon gamma (IFN- γ) oraz IL-17.

Główna populacja ludzkich limfocytów $\gamma\delta$ nie rozpoznaje peptydów prezentowanych przez cząsteczki ludzkiego antygeny leukocytowego (HLA), takich jak niosące receptor komórek $\alpha\beta$ konwencjonalne komórki T CD4+ lub T CD8+, natomiast około 40–60% świeżo izolowanych komórek $\gamma\delta$ – jednak bez ekspresji w niektórych organach – wykazuje obecność cząsteczki kostymulatorowej CD28, chociaż dojrzewanie i selekcja komórek $\gamma\delta$ od CD28 zależna nie jest.

Limfocyty T $\gamma\delta$ rozpoznają jednak nie-peptydowe fosforylowane cząsteczki wydzielane przez prątki – ligandy szczepu *Mycobacterium tuberculosis*, pasożyty, a także występujące w komórkach eukariotycznych produkty pośrednie szlaku kwasu mewalonowego, odgrywającego rolę w wieloetapowym procesie biosyntezy izoprenoidów, w tym cholesterolu. Rozregulowanie szlaku kwasu mewalonowego w komórkach nowotworowych prowadzi do nadprodukcji fosfoantygenów, co aktywuje komórki T $\gamma\delta$ reagujące na nowotwór. Większość limfocytów T $\gamma\delta$ rozpoznaje antygeny bez pośrednictwa komórek prezentujących antygen, rozpoznaje też antygeny niepołączone z białka MHC.

Poza powyższym komórki T $\gamma\delta$ mogą oddziaływać z limfocytami B, w czym uczestniczą różne szlaki kostymulujące, takie jak CD40/ligand CD40, indukowany kostymulator limfocytów T (ligand ICOS/ICOS) lub CD86/CD28. Wymienione mechanizmy, łącznie z oddziaływaniem wytwarzanych przez T $\gamma\delta$ cytokin, mogą stymulować różnicowanie limfocytów B w komórki plazmatyczne wytwarzające i wydzielające przeciwciała. Z drugiej strony limfocyty B mogą także modulować aktywację komórek T $\gamma\delta$, co wraz z możliwą rolą tych komórek w regulacji odpowiedzi autoprzeciwciała może odgrywać rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych.

Występujące w warunkach fizjologicznych szczelne połączenie keratynocytów powoduje, że inne komórki są w znacznym stopniu unieruchomione, z wyjątkiem stanów uszkadzających naskórek. W tych przypadkach naskórkowe komórki odpornościowe uwalniają mediatory prozapalne, które rekrutują

wrodzone komórki efektorowe. Następnie komórki odpornościowe ulegają relokacji do drenujących węzłów chłonnych, w których prezentują antygeny komórkom układu odpornościowego, w tym limfocytom T.

BŁONA PODSTAWNA

Błona podstawna/połączenie skórno-naskórkowe (*basement membrane/dermoepidermal junction*) jest cienką, gęstą warstwą wysoce wyspecjalizowanej, samoorganizującej się macierzy zewnątrzkomórkowej o strukturze arkuszowej, wywodzącej się z dwóch niezależnych sieci polimerowych – jednej z kolagenu typu IV i drugiej z lamininy – wytwarzanych wspólnie przez keratynocyty naskórka i fibroblasty warstwy brodawkowej skóry właściwej. Obydwie niezależne sieci są połączone dodatkowymi białkami macierzy zewnątrzkomórkowej, takimi jak perlekan i nidogen. Omawiana struktura odgrywa rozmaite role: tworzy platformę strukturalną dla keratynocytów naskórka i tworzy specyficzną niszę pośredniczącą w sygnałach wpływających na zachowanie keratynocytów, warunkuje utrzymanie integralności naskórka i skóry właściwej, a także wpływa na adipogenezę i zwłóknienie.

Na błonę podstawną składają się cztery kategorie konserwatywnych białek macierzy zewnątrzkomórkowej – składników glikoproteinowych i proteoglikanów, spośród których kolagen IV i laminina stanowią kategorie podstawowe, natomiast nidogen oraz perlekan są białkami dodatkowymi.

Kolagen typu IV jest złożony z sześciu pojedynczych łańcuchów alfa ($\alpha 1$ – $\alpha 6$), które są połączone w trzy typy heterotrimerów. Wymienione struktury łączą się w wielokątną

Tabela 2.1.2. Komórki naskórka

Komórki		Funkcja
komórki naskórka – strukturalne i rezydujące	keratynocyty	tworzenie warstwy rogowej naskórka o kluczowej funkcji barierowej, z niezbędnym udziałem filagryny; udział w stanie zapalnym poprzez wyrażanie HLA II oraz wydzielanie cytokin zapalnych
	komórki Merkla	komunikacja z neuronami skórnymi w zakresie czucia skórnoego
	melanocyty	komórki rezydentne naskórka produkujące rozprawdany do keratynocytów pigment (melaninę), który chroni DNA przed promieniowaniem UV; melanocyty wykazują także ekspresję MHC II i są celem autoimmunizacji w bielactwie nabytym
komórki rezydujące, pochodzące ze szpiku kostnego	komórki Langerhansa	promocja tolerancji na antygeny środowiskowe (bakterie i grzyby komensalne), a także czynność pomocnicza w polaryzacji limfocytów T w odniesieniu do określonej odpowiedzi zapalnej
	epidermalne limfocyty Tyđ pamięci	możliwe przebywanie w naskórku przez długi czas – prezentują ograniczony zasób receptorów komórek T (TCR) i komórek T naturalnych zabójców (NKT); współdziałają z limfocytami B

sieć składającą się z domeny N-końcowej (7S), potrójnych powtórzeń Gly-XY oraz C-końcowej części niekolagenowej domeny (NC1). Struktura kolagenu zapewnia błonie podstawnej wytrzymałość na rozciąganie.

Lamininy są dużymi glikoproteinami adhezyjnymi do komórek, niezbędnymi w tworzeniu i funkcjonowaniu błony podstawnej. Częsteczka lamininy składa się z trzech łańcuchów polipeptydowych o zróżnicowanej strukturze: łańcuch alfa (α), łańcuch beta (β) i łańcuch gamma (γ); wszystkie połączone są ze sobą długą domeną typu spiralnej cewki tworzącej długie ramię laminin.

Przestrzennie częsteczka lamininy ma kształt krzyża, którego trzy krótkie ramiona składają się z ciągłych układów domen bogatych w dwusiarczki. Na końcach ramion krótkich znajdują się domeny kuliste, pośredniczące w polimeryzacji lamininy. Natomiast ramię długie krzyża jest utworzone przez α -helikalną zwiniętą cewkę wszystkich trzech wymienionych wyżej łańcuchów. Ta struktura jest zakończona kulistym obszarem przylegającym do komórek.

Wchodzące w skład błony podstawnej białko perlekan, jako proteoglikan, oddziałuje z częsteczkami macierzy pozakomórkowej

(ECM) w celu utrzymania jej organizacji oraz stabilizacji.

Nidogeny zawierają trzy oddzielone domeny kuliste (globule) (G1, G2, G3). Nidogen, jako samoagregujące dodatkowe białko błony podstawnej występuje w dwu izoformach, jako nidogen-1/entaktyna-1 oraz nidogen-2/entaktyna-2. Nidogen-1 wiąże się z kolagenem typu IV i perlekanem – poprzez swoją domenę G2.

Nidogen jest podatny na rozszczepianie proteolityczne. Temu procesowi przeciwdziała połączenie nidogenu z lamininą. Laminina i nidogen, jako główne składniki glikoproteinowe błony podstawowej, tworzą kompleksy o wysokim powinowactwie w błonach podstawnych, co warunkuje specyficzne wiązanie pomiędzy łańcuchem gamma (γ) 1 lamininy i globulą G3 nidogenu. Dodatkowo nidogen wchodzi w interakcje z kolagenem typu IV, perlekanem oraz innymi składnikami błony podstawnej, tworząc trójskładnikowe kompleksy.

Wymienione białka tworzą ściśle określone architekturę poprzez specyficzne interakcje pomiędzy ich domenami strukturalnymi. Niektóre składniki molekularne są syntetyzowane wyłącznie przez fibroblasty lub keratynocyty, natomiast inne są przez te komórki tylko dostarczane.

Błona podstawna wykazuje charakterystyczną mikrostrukturę charakteryzującą się pofałdowanym wzorem, modelowanym przez brodawki skórne i sople naskórkowe. Wchodzące w skład omawianej błony specyficzne białka macierzy zewnątrzkomórkowej są zorganizowane w interaktywne oraz mechanicznie wspierające sieci. Organizacja molekularna błony podstawnej warunkuje

jej optymalną sztywność, która wraz z charakterystycznymi kompleksami kotwiczącymi wpływa na właściwe połączenie warstwy podstawnej naskórka i skóry właściwej, co stwarza także warunki do odnowy i regeneracji naskórka.

Do rozwoju błony podstawnej przyczyniają się fibroblasty skóry, a także keratynocyty naskórka. Keratynocyty warstwy podstawnej wykazują z błoną podstawną mocne połączenia poprzez ogniskowe zrosty i półdesmosomy. Powierzchnowe fibroblasty skóry wzmacniają tworzenie błony podstawnej oraz bariery naskórkowej. Z kolei błona podstawna i leżąca pod nią skóra właściwa wpływają na rozwój mechanizmów niezbędnych do utrzymania procesów samoodnowy, funkcji barierowej, a także odporności na obciążenia fizyczne i chemiczne skóry. Poza tym składniki błony podstawnej odgrywają podstawową rolę w zachowaniu puli komórek macierzystych, a także w polaryzacji komórek, co umożliwia późniejsze podziały wraz z końcowym różnicowaniem komórek naskórka. Z kolei ze względu na możliwość regulacji sekwencji syntezy i przebudowy połączenie skórno-naskórkowe uczestniczy w regeneracji naskórka w procesie gojenia się skóry.

Nieprawidłowości w zakresie błony podstawnej leżą u podłoża kruchości skóry, procesów starzenia oraz niektórych chorób skóry, w tym pemfigoidu pęcherzowego (*bullous pemphigoid*) oraz pęcherzowego oddzielania się naskórka (*epidermolysis bullosa*).

SKÓRA WŁAŚCIWA

Skóra właściwa (ang. *dermis*; łac. *dermis vera*) jest tkanką o stosunkowo rzadkim utkaniu, pochodzi z mezodermy

i tworzy warstwę zrębową bezpośrednio pod naskórkiem. Skórę zasiedlają fibroblasty wydzielające składniki złożonej macierzy zewnątrzkomórkowej tworzącej dwie niewyraźnie rozgraniczone warstwy tkanki łącznej: brodawkowatą i siatkowatą. Warstwa brodawkowata leży pod naskórkiem i jest cieńsza. Warstwa siatkowata leży głębiej, styka się z tkanką podskórną, jest grubsza i zbudowana z tkanki łącznej usieciowanej w wiązki włókien kolagenowych.

Głównym elementem strukturalnym, a zarazem nadającym elastyczność skórze właściwej są białka macierzy pozakomórkowej. Komórki skóry, w przeciwieństwie do komórek naskórka, charakteryzuje swobodna migracja. Z kolei ruch komórek oraz białek pomiędzy skórą właściwą a naskórkiem reguluje – oddzielająca obydwie struktury – błona podstawna zbudowana z białek macierzy zewnątrzkomórkowej. Prawidłowe funkcjonowanie skóry wymaga współdziałania rozmaitych typów komórek, takich jak komórki podścieliska (keratynocyty, fibroblasty, komórki śródbłonna, adipocyty), a także tymi, które pochodzą ze szpiku kostnego (komórki dendrytyczne, makrofagi, komórki NK, komórki tuczne, limfocyty T, limfocyty B).

Wśród występujących w skórze komórek pochodzących ze szpiku kostnego wyróżnia się: 1) populacje komórek rezydujących,

migrujących do skóry, w której różnicują się ostatecznie i w której głównie przebywają; 2) komórki nieprzerwanie krążące i pełniące rolę nadzorczą; 3) komórki rekrutowane do walki z infekcją w krótkim przedziale czasowym; 4) komórki rekrutowane i utrzymywane w skórze jako komórki pamięci w celu ochrony przed przyszłą potencjalną inwazją.

Ponadto komórki pochodzące ze szpiku kostnego występują w postaciach: 1) populacjach odporności wrodzonej, które wywołują szybkie, ale niespecyficzne odpowiedzi na infekcje; temu celowi służą receptory rozpoznawania wzorców (PRR) – receptory wewnątrzkomórkowe lub powierzchniowe aktywowane przez wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP), w następstwie czego dochodzi do wywołania stanu zapalnego; 2) populacjach odporności adaptacyjnej, których komórki wywołują odpowiedzi wolniejsze, ale specyficzne dla patogenu; w tym procesie uczestniczą wyspecjalizowane i unikalne receptory.

SKÓRA JAKO POWŁOKA CIAŁA

Powłoka skórna stanowi pierwszą linię obrony organizmu. Tworzą ją komórki strukturalne oraz rezydujące, zarówno o profilu nieimmunologicznym, jak i immunologicznym (Tabela 2.1.3, Tabela 2.1.4.).

Tabela 2.1.3. Strukturalne komórki skóry właściwej

Komórki	Funkcja
fibroblasty	wytwarzanie białek strukturalnych; wytwarzanie makrocząsteczek strukturalnych i sygnalizacyjnych, wpływających na przestrzeń zewnątrzkomórkową tkanki; przyjmowanie kurczliwego fenotypu miofibroblastów w odpowiedzi na uszkodzenie tkanki; funkcje sygnalizacyjne dla komórek macierzystych rezydujących w tkankach; tworzenie podłoża dla komórek naskórka i skóry; wytwarzanie cytokin

Komórki	Funkcja
komórki śródbłonna	kluczowa rola w rozwoju i funkcjonowaniu układu naczyniowego poprzez tworzenie wewnętrznej warstwy naczyń krwionośnych skóry, a także wspieranie parakrynnego otaczających komórek niezwiązanych z układem naczyniowym; regulacja wnikania do skóry komórek odpornościowych poprzez wytwarzanie cząsteczek adhezyjnych, cytokin i chemokin
neurony	tworzenie wiązek nerwów warunkujących zmysł dotyku, a także – we współdziałaniu z limfocytami T pamięci – regulacja odporności wrodzonej

Tabela 2.1.4. Komórki skóry właściwej pochodzenia szpikowego

Komórki	Charakterystyka i funkcja
pochodzące ze szpiku kostnego: populacje odporności wrodzonej	komórki dendrytyczne zamieszkująca skórę populacja komórek odpornościowych, odgrywają kluczową rolę w barierach immunologicznych; pełnią zasadniczą funkcję wartowniczą poprzez pobieranie czynników zakaźnych lub antygenów i transportowanie ich do węzłów chłonnych w celu przekazania limfocytom T i zapoczątkowania odpowiedzi immunologicznej
	makrofagi jako komórki zamieszkujące skórę uczestniczą w licznych procesach fizjologicznych oraz patologicznych dotyczących rozwoju narządów, obrony gospodarza, ostrych i przewlekłych stanów zapalnych, gojenia ran, rozwoju i regeneracji mieszków włosowych, a także homeostazy i przebudowy tkanek
	monocyty uczestniczą w utrzymywaniu homeostazy komórkowej oraz odpowiedzi na infekcję lub uraz; pełnią funkcje efektorowe stanu zapalnego oraz funkcje regulacyjne w naprawie tkanek
	granulocyty stanowią grupę komórek szeregu białokrwinkowego, pełniących rolę w odporności wrodzonej; cytoplazma granulocytów zawiera ziarnistości wypełnione proteazami, peptydami wazoaktywnymi oraz peptydami przeciwdrobnoustrojowymi, które są uwalniane podczas degranulacji; mogą być rekrutowane do skóry; niejednorodna grupa tych krwinek obejmuje neutrofile, eozynofile i bazofile
	komórki tuczne są komórkami odpornościowymi występującymi w tkance łącznej; aktywacja i degranulacja tych komórek moduluje rozmaite aspekty fizjologiczne i patologiczne
	komórki NK są limfocytami wrodzonego układu odpornościowego, obecnymi także w skórze właściwej; główna cecha to zdolność do rozpoznawania i zabijania szerokiego zakresu komórek pozostających w stanie zagrożenia, w szczególności komórek nowotworowych oraz komórek zagrożonych wirusami, a także wydzielanie cytokin i chemokin

Komórki	Charakterystyka i funkcja
	wrodzone komórki limfoidalne (ILC) należą do rodziny wrodzonych limfocytów
pochodzące ze szpiku kostnego: populacje odporności adaptacyjnej K	limfocyty T są niezbędne w odpowiedzi adaptacyjnej; od innych limfocytów odróżniają się swoimi funkcjonalnie unikalnymi receptorami limfocytów T
	limfocyty B odgrywają kluczowe role w systemowej odpowiedzi immunologicznej; wykazują szeroki zakres funkcji efektorowych, w tym wydzielanie przeciwciał, prezentację antygenów, produkcję cytokin oraz generowanie pamięci immunologicznej

Strukturalne komórki skóry właściwej

- **Fibroblasty** (*fibroblasts*). Są to komórki mezenchymalne, heterogeniczne pod względem transkrypcyjnym i funkcjonalnym. Komórki tworzą i utrzymują anatomicznie zróżnicowany układ wchodzącej w skład tkanki łącznej macierzy pozakomórkowej. Fibroblasty utrzymują odrębne potomstwo komórkowe i uczestniczą w homeostazie tkanek oraz w chorobach. Tkanka łączna wspiera szeroki zakres podstawowych funkcji narządów, w tym odporność na tępe i ostre urazy skóry i jej rozciąganie. Fibroblasty uczestniczą w regulacji wydzielania pełniących rolę mediatorów cytokin, czynników wzrostu i metabolitów. Biorą też czynny udział w naprawie tkanek, do czego predysponuje je łatwe ponowne wejście w cykl komórkowy wraz z odwracalną plastycznością fenotypu. Natomiast fibroblasty nieprawidłowo aktywowane powodują zwłóknienia. Poza wytwarzaniem tkanki łącznej fibroblasty – podczas rozwoju

embrionalnego oraz homeostazy u dorosłych – pełnią rolę progenitorową dla wyspecjalizowanych typów komórek mezenchymalnych, takich jak tworzące kości osteoblasty oraz wypełnione lipidami adipocyty.

Fibroblasty w skórze wytwarzają sprężyste i elastyczne podłoże strukturalne, stanowiące rusztowanie dla keratynocytów naskórka oraz przydatków skóry, takich jak gruczoły potowe i mieszki włosowe. Poza tym – wraz z innymi komórkami mezenchymalnymi – fibroblasty tworzą warstwy brodawkowatą i siateczkowatą skóry właściwej oraz skórną białą tkankę tłuszczową (*dermal white adipose tissue* – dWAT); w obrębie wymienionych warstw znajdują się komórki odpornościowe, neurony czuciowe, naczynia krwionośne i limfatyczne, oraz. Wymienione struktury tworzą skomplikowaną sieć uczestniczącą w funkcjach ochronnych skóry.

- **Komórki śródbłónka** (*endothelial cells* – EC). Tworzą wewnętrzną warstwę naczyń krwionośnych, odgrywają kluczową rolę w rozwoju i funkcjonowaniu układu naczyniowego, a także

wspierają parakrynnie (bez udziału krwioobiegu) otaczające komórki nie związane z układem naczyniowym. EC naczyń krwionośnych skóry regulują wnikanie do niej komórek odpornościowych, w czym uczestniczą wytwarzane przez te komórki cząsteczki adhezyjne, działające jako chemoatraktant indukujący migrację komórek cytokiny, a także chemokiny.

Kluczową cząsteczką funkcjonalną EC jest antygen związany z funkcją limfocytów 1 (*lymphocyte function-associated antigen 1* – LFA-1). Antygen, należący do nadrodziny cząsteczek adhezyjnych integrzyn, występuje na limfocytach oraz innych leukocytach i odgrywa kluczową rolę w migracji, w trakcie której leukocyty opuszczają krwioobieg i przedostają się do tkanek. LFA-1 uczestniczy ponadto w procesie zabijania patogenów za pośrednictwem cytotoksycznych komórek T, a także zabijania przez granulocyty i monocyty – za pośrednictwem przeciwciał. LFA-1 ma 6 znanych ligandów (Tabela 2.1.5):

1) Międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1 (*intercellular adhesion molecule 1* – ICAM-1), znana również jako kłaster różnicowania 54 (CD54). ICAM-1 jest kodowaną przez gen *ICAM-1* glikoproteiną powierzchniową komórki, ulegająca głównie ekspresji na komórkach śródbłonka i komórkach układu odpornościowego. Białko jest stale obecne w błonach leukocytów oraz komórkach śródbłonka. ICAM-1, po aktywacji przez IL-1 i TNF, ulega ekspresji w śródbłonku naczyń, makrofagach i limfocytach, gdzie pełni rolę liganda dla znajdującego się na leukocytach LFA-1. W następstwie leukocyty

wiążą się z komórkami śródbłonka i migrują do miejsc okołonabłonkowych.

2) Międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 2 (*intercellular adhesion molecule 2* – ICAM-2), znana również jako kłaster różnicowania 102 (CD102). ICAM-2 w połączeniu z ICAM-1 na perycytach przyczynia się do każdego etapu wynaczenia neutrofilów z krwi do tkanek. ICAM-2 ułatwia interakcje luminalne pomiędzy neutrofilami a komórkami śródbłonka, co przyczynia się do pełzania neutrofilów i diapedezy międzykomórkowej, która w dalszym etapie przebiega niezależnie od ICAM-2. ICAM-1 wraz z ICAM-2 również ściśle warunkują diapedezę neutrofilów przez barierę krew–mózg. Poza tym śródbłonkowy ICAM-2, podobnie jak ICAM-1, bierze udział w wycieku osocza za pośrednictwem neutrofilii.

3) Międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 3 (*intercellular adhesion molecule 3* – ICAM-3), znana również jako kłaster różnicowania 50 (CD50). Jest to białko ulegające konstytutywnej ekspresji na powierzchni leukocytów. ICAM-3 pośredniczy w adhezji pomiędzy komórkami przez wiązanie się ze specyficznymi receptorami integrzyn. Jako cząsteczka kostymulująca limfocyty zarówno spoczynkowe, jak i stymulowane ICAM-3 odgrywa istotną rolę w odpowiedzi komórek odpornościowych poprzez ułatwianie reakcji pomiędzy limfocytami T i komórkami dendrytycznymi, w wyniku czego dochodzi do aktywacji limfocytów; uczestniczy także w usuwaniu komórek ulegających apoptozie – w procesie przyciągania i wiązania makrofagów.

4) Międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 4 (*intercellular adhesion molecule 4* – ICAM-4) jest znana również jako glikoproteina grup krwi Landsteinera-Wienera. W odróżnieniu od ICAM-1, ICAM-2 oraz ICAM-3 ICAM-4 ulega ekspresji głównie na erytrocytach oraz prekursorach linii erytroidalnych. ICAM-4 jest unikalnym członkiem rodziny ICAM, ponieważ ulegając ekspresji na komórkach erytroidalnych, wykazuje zdolność do interakcji z niektórymi typami integrzyn ulegających ekspresji na komórkach krwi oraz śródbłónka – jest ligandem integrzyny monocytów/makrofagów CD11c/CD18 i może się wiązać ze specyficznymi dla leukocytów integrzynami CD11a/CD18, CD11b/CD18, $\alpha 4\beta 1$, $\alpha IIb\beta 3$ oraz αv .

5) Międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 5 (*intercellular adhesion molecule 5* – ICAM-5), określana również jako telencefalina, jest specyficzną neuronalną cząsteczką adhezji dendrytycznej zaangażowanej w funkcje odpornościowe i neuronalne. Z powodu dziewięciu zewnątrzkomórkowych domen Ig ICAM-5 jest największym członkiem podgrupy ICAM, a zarazem jest cząsteczką bardziej złożoną niż inne ICAM. Jako białko ulegające ekspresji na powierzchni neuronów śródmózgowych ICAM-5 wykazuje dwa rodzaje aktywności adhezyjnej: wiązanie homofilne między neuronami i wiązanie heterofilne między neuronami a leukocytami. Może też stanowić kluczowy element interakcji neuron–komórka mikrogleju, charakterystyczny dla prawidłowego rozwoju lub chorób neurodegeneracyjnych.

6) Łącząca cząsteczka adhezyjna A (*junctional adhesion molecule A* – JAM-A)

należy do wielofunkcyjnej klasy cząsteczek adhezyjnych komórek (*cell adhesion molecules* – CAM) z nadrodziny immunoglobulin (*immunoglobulin superfamily* – IgSF), określanych jako cząsteczki adhezji skrzyżowanej. JAM-A jest białkiem powierzchniowym komórki o wielu wyspecjalizowanych ewolucyjnie cechach strukturalnych, odgrywających ważne role fizjologiczne. Odrębne elementy strukturalne białka pośredniczą w wewnątrzkomórkowych procesach sygnalizacyjnych, które wpływają na rozmaite cechy funkcyjne, w tym proliferację, różnicowanie, morfogenezę komórek, regulację migracji komórek nabłonkowych, migrację leukocytów i komórek śródbłónka oraz regulację przepuszczalności parakomórkowej. U podłoża aktywności cząsteczek JAM-A leży ich zdolność do inicjowania wewnątrzkomórkowych kaskad sygnalizacyjnych w miejscach kontaktu komórka–komórka.

LFA-1 jest heterodimeryczną glikoproteiną z niekowalencyjnie połączonymi podjednostkami: alfa (CD11a) i – charakterystyczną dla leukocytów – beta (beta 2, CD18). Podjednostka alfa zawiera miejsce wiązania cząsteczek ICAM, a regionem wiążącym podjednostki jest domena I, która ze względu na obecność miejsca kationu dwuwartościowego jest również określana jako miejsce adhezji zależnej od jonów metali (*metal-ion dependent adhesion site* – MIDAS).

- **Neurony.** Skóra jest bogato unerwiona przez długie wypustki – aksony obwodowe, wywodzące się z ciał komórek nerwowych (neuronów) zlokalizowanych dystalnie w zwojach. Neurony w skórze są pogrupowane w czuciowe

wiązki nerwów. Na zmysł dotyku składają się mechanizm mechanotransdukcji oraz aktywacja mechanoczułych kanałów jonowych wzdłuż wypustek neuronalnych – dendrytów czuciowych

(somatosensorycznych). W zakresie regulacji odporności wrodzonej z neuronami mogą także oddziaływać limfocyty T pamięci.

Tabela 2.1.5. Ligandy antygeny związane z funkcją limfocytów 1 (LFA-1)

Ligandy	Charakterystyka
ICAM-1	wiązanie leukocytów z komórkami śródbłónka oraz udział w każdym etapie wynaczynienia neutrofilów i ich migracji do tkanek
ICAM-2	łącznie z ICAM-1, uczestnictwo w każdym etapie wynaczynienia neutrofilów z krwi do tkanek
ICAM-3	warunkowanie reakcji pomiędzy limfocytami T i komórkami dendrytycznymi w wyniku czego dochodzi do aktywacji limfocytów
ICAM-4	unikalna glikoproteina grup krwi należąca do rodziny ICAM; ulegając ekspresji na komórkach erytroidalnych, wykazuje zdolność do interakcji z niektórymi typami integrin ulegających ekspresji na komórkach krwi oraz śródbłónka
ICAM-5	jako białko ulegające ekspresji na powierzchni neuronów śródmózgowych ICAM-5 wykazuje dwa rodzaje aktywności adhezyjnej: wiązanie homofilne między neuronami oraz wiązanie heterofilne między neuronami i leukocytami
JAM-A	odrębne elementy strukturalne białka, pośredniczą w wewnątrzkomórkowych procesach sygnalizacyjnych, które wpływają na wiele cech funkcyjnych komórek

Komórki skóry właściwej pochodzenia szpikowego

W stanie stacjonarnym w skórze właściwej występują także różnorodne, niżej wymienione, komórki odpornościowe pochodzenia szpikowego:

- **Komórki dendrytyczne.** Komórki dendrytyczne (DC) stanowią heterogenną populację odgrywającą kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej oraz immunologicznej tolerancji, którą promują na drodze negatywnej selekcji autoreaktywnych limfocytów T w grasicy. W procesie eliminacji autoreaktywnych limfocytów T, które uniknęły delecji

w grasicy, DC indukują tolerancję immunologiczną na obwodzie poprzez rozmaite złożone mechanizmy. DC odgrywają zasadniczą rolę w utrzymaniu homeostazy organizmu, co dotyczy szczególnie jelit oraz skóry. Zaburzenia tej homeostazy prowadzą do rozwoju chorób autoimmunologicznych.

DC wchodzi w skład rezydujących w skórze populacji komórek odpornościowych, które odgrywają kluczową rolę w barierach immunologicznych, stanowiąc pierwszą linię obrony przed patogenami. W skórze właściwej rezydują dwie odrębne populacje komórek dendrytycznych: skórne komórki

dendrytyczne (*dermal dendritic cell* – dDC) oraz plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (*plasmacytoid dendritic cell* – pDC). Komórki dendrytyczne, występujące w skórze właściwej, mają ograniczoną liczbę dendrytów, natomiast charakteryzują się wysoką ruchliwością, co sprzyja ich zdolności do migracji szlakami kolagenowymi i monitorowaniu skóry właściwej. Każda z wymienionych populacji DC charakteryzuje się odrębnym panelem wytwarzanych cytokin, w następstwie czego po aktywacji może inicjować odrębne odpowiedzi zapalne: dDC – odporność przeciwwirusową, pDC – odporność przeciwgrzybiczą (*Aspergillus fumigatus*). Poza tym komórki dDC inicjują, a komórki Langerhansa (LC) hamują odpowiedź komórek T.

Komórki dendrytyczne pełnią zasadniczą funkcję wartowniczą poprzez pobieranie czynników zakaźnych lub antygenów i transportowanie ich do węzłów chłonnych (*lymph nodes*) w celu przekazania limfocytom T i zapoczątkowania odpowiedzi immunologicznej. W tym względzie DC są połączone z siecią komórek nabłonkowych oraz komórek zrębu, które stanowią wsparcie strukturalne i zapewniają czynniki wzrostu, sygnały przestrzenne, kontakt ze środowiskiem zewnętrznym i mikrobiomem, a także interakcje z innymi komórkami odpornościowymi. Indukowane DC do komórek T w obszarach korowych i przykorowych węzłów chłonnych kolonizują obszary węzłów odrębne od wolniej migrujących naskórkowych komórek Langerhansa, do kolonizacji których dochodzi w czasie około 72 godzin od zadziałania bodźca zapalnego, co wynika z czasu jaki jest potrzebny na ich przejście przez

błonę podstawną oddzielającą naskórek i skórę właściwą.

Komórki dendrytyczne skóry wyrażają ekspresję markerów CD1ałow, CD1c, CD11bhi, CD206, CD209 i główny kompleks zgodności tkankowej MHC klasy II.

- **Makrofagi** (*macrophages* – Mφ lub MP) – określenie „makrofagi” odnosi się do komórek tkankowych, zazwyczaj wykazujących wspólną zależność od tych samych szlaków regulacyjnych transkrypcji, takich jak uczestniczący w regulacji różnicowania makrofagów czynnik stymulujący tworzenie kolonii 1 (*colony-stimulating factor 1* – CSF1) i interleukina 34 (IL-34), a także czynnik transkrypcyjny PU.1 – odgrywający istotną rolę w różnicowaniu komórek odpornościowych, w tym makrofagów, neutrofilów, komórek dendrytycznych, komórek limfatycznych T i komórek limfoidalnych B.

Makrofagi, duże wakuolowe komórki fagocytarne, są wrodzonymi komórkami odpornościowymi, wywodzącymi się – łącznie z monocytami – z tworzącej jednojądrzasty układ fagocytów (*mononuclear phagocyte system* – MPS) linii komórkowej, w którą są zaangażowane komórki progenitorowe szpiku, dające początek monocytom krwi oraz makrofagom tkankowym. Makrofagi namnażają się w różnych narządach i tkankach, takich jak skóra, otrzewna, płuca, serce, aorta, nerki, wątroba, trzustka, mózg, rdzeń kręgowy, oko, macica, a także tkanka tłuszczowa. Makrofagi tkankowe wykazują szerokie spektrum działań o charakterze immunologicznym, związanych z odpornością. Mφ uczestniczą w licznych procesach

fizjologicznych oraz patologicznych – w rozwoju narządów, obronie gospodarza, ostrych i przewlekłych stanach zapalnych, a także w homeostazie i przebudowie tkanek. Mogą być fenotypowo spolaryzowane w celu zainicjowania określonych programów funkcjonalnych. Do źródeł makrofagów należą: 1) makrofagi rezydujące w tkankach, a pochodzące z komórek progenitorowych wytwarzanych w woreczku żółciowym; 2) makrofagi pochodzące z monocytów, a pochodzące z hematopoetycznych komórek macierzystych szpiku kostnego.

Makrofagi mogą być polaryzowane przez otaczające bodźce środowiskowe. Makrofagi spolaryzowane występują w dwóch odrębnych grupach jako: 1) makrofagi aktywowane klasycznie (M1), kierujące odpowiedziami prozapalnymi; 2) makrofagi aktywowane alternatywnie (M2), które stanowią grupę niejednorodną, zależną od polaryzujących bodźców oraz zależnych od nich zmian transkrypcyjnych (Tabela 2.1.6).

W aspekcie funkcjonalnym makrofagi M1 wykazują zdolność wspomagania odporności poprzez usuwanie obcych patogenów oraz komórek nowotworowych. Poza tym wymienione makrofagi pośredniczą w uszkodzeniu tkanek spowodowanym przez ROS, upośledzeniu gojenia się ran oraz upośledzeniu regeneracji tkanek. Makrofagi M2 zaś uczestniczą w regulacji immunologicznej oraz w przebudowie tkanek.

Makrofagi zamieszkujące skórę charakteryzują się dużą ruchliwością oraz zdolnością fagocytarną. W porównaniu do DC prawdopodobieństwo prezentacji antygenów przez makrofagi jest mniejsze, co wynika ze

względnej liczby komórek zdolnych do aktywacji odpowiedzi immunologicznej poprzez receptory rozpoznawania patogenów (PRR) i wydzielanie cytokin. Mimo to makrofagi, łącznie z komórkami dendrytycznymi, odgrywają istotną rolę w obronnej barierze immunologicznej organizmu.

Makrofagi łącznie z komórkami Langerhansa odgrywają wielorakie role w utrzymaniu homeostazy skóry, co przejawia się głównie poprzez: 1) udział we wszystkich trzech etapach gojenia się rany i regeneracji tkanek; w tym procesie uczestniczą makrofagi podtypu M2a (makrofagi gojenia ran), które indukowane przez IL-4 i IL-13 przyczyniają się do naprawy tkanek poprzez wykazywanie wysokiego poziomu ekspresji receptora mannozy (CD206), receptora wabikowego IL-1 (IL-R) oraz CCL17, a także wydzielanie czynników profibrotycznych takich jak TGF- β , insulinopodobny czynnik wzrostu (*insulin-like growth factor* – IGF) oraz fibronektynę; 2) udział wraz z komórkami Langerhansa w rozwoju i regeneracji mieszków włosowych: w okresie katagenu makrofagi trawią nadmiar macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM) podczas regresji mieszków włosowych, a komórki Langerhansa uczestniczą w eliminacji nadmiaru melaniny w mieszkach włosowych tej fazy wzrostu włosa, z kolei w dalszym etapie makrofagi stymulują komórki mieszków włosowych do przejścia w aktywną fazę anagenu; 3) regulację równowagi soli w skórze; 4) uczestniczenie w regulacji stanu zapalnego, autoimmunizacji, a także w regresji raka skóry; usuwanie obcych patogenów i komórek nowotworowych mogą wspomagać makrofagi M1, z kolei podtyp M2c

makrofagów – indukowany przez IL-10 – wykazuje działanie przeciwapalne.

Poza tym makrofagi utylizują pozostałości atakujących patogenów, martwych komórek lub zanieczyszczeń środowiskowych. Podobnie jak limfocyty T makrofagi biorą także udział w włóknieniu skóry.

Zidentyfikowano wiele cząsteczek jako markery polaryzacji makrofagów, w tym indukowane różnymi bodźcami – do głównych należą CD11b, F4/80, CD163, czynnik XIIIa, CD16, CD32 i CD64.

- **Monocyty** (*monocytes* – Mo) należą do jednojądrzastych komórek krwi obwodowej (*peripheral blood mononuclear cell* – PBMC). Jest to rodzaj niedojrzałych makrofagów, które występują w krążeniu, natomiast rekrutowane do skóry ulegają różnicowaniu w makrofagi lub mieloidalne komórki dendrytyczne. Monocyty, podobnie jak makrofagi, odgrywają istotną rolę w funkcjonowaniu tkanek, narządów oraz układów podczas homeostazy, infekcji, urazów i chorób.

Populacja monocytów krwi obwodowej jest niejednorodna. Ze względu na zróżnicowaną ekspresję receptorów powierzchniowych, określanych za pomocą przeciwciał monoklonalnych CD14 oraz CD16, monocyty składają się z trzech podzbiorów, które są generowane przez odrębne ścieżki rozwojowe, cechujące się zróżnicowanymi mechanizmami funkcjonalnymi (Tabela 2.1.7.). CD14 jest receptorem dla LPS, który wiąże się z TLR4; w konsekwencji CD14 uczestniczy w wykrywaniu LPS. Natomiast CD16, określany jako monocyty prozapalne, jest receptorem Fc-gamma (FcγRIII) dla

fragmentu immunoglobuliny G (IgG), który występuje w dwu izoformach różnicowanych za pomocą markera 6-sufo LacNAc (SLAN); SLAN – jako reszta węglowodanowa – wykazuje cechy zgodne z cechami nieklasycznych monocytów i jest potencjalnym markerem do ich definicji. Do wymienionych dwu izoform CD16 należą: 1) izoforma przezbłonowa CD16a (FcγRIIIa), umiejscowiona na monocytach, makrofagach oraz komórkach NK; uczestniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciał (*antibody-dependent cell cytotoxicity* – ADCC); 2) izoforma CD16b (FcγRIIIb) – jest zlokalizowana na powierzchni neutrofile.

W warunkach homeostazy Mo są akumulowane w zbiornikach obwodowych z dostępem rezydentnych pul makrofagów, natomiast w warunkach patologicznych nabywają funkcje efektorowe stanu zapalnego, ale także mogą uczestniczyć w naprawie tkanek.

- **Granulocyty** stanowią grupę komórek odporności wrodzonej. Cytoplazma granulocytów zawiera ziarnistości wypełnione proteazami, peptydami wazoaktywnymi oraz peptydami przeciwdrobnoustrojowymi, które są uwalniane podczas degranulacji. Granulocyty mogą być rekrutowane do skóry po aktywacji komórek rezydujących w tkance, uwolnieniu chemokin oraz aktywacji śródbłonna. Niejednorodna grupa granulocytów obejmuje neutrofile, eozynofile, bazofile.

1) **Wielojądrzaste granulocyty obojętnochłonne (PMN) (neutrofile)** są najliczniejszą grupą krwinek białych we krwi

obwodowej oraz najliczniejszą grupą komórek efektorowych układu odpornościowego i jako pierwsze migrują z krwiobiegu do miejsc zapalenia tkanek w odpowiedzi na patogeny lub mediatory pochodzące od gospodarza. Neutrofile są komórkami krótko żyjącymi, ich okres półtrwania w krwiobiegu wynosi od sześciu, ośmiu godzin do kilku dni. W warunkach stacjonarnych odnowę neutrofili zapewnia granulopoeza szpiku kostnego. Natomiast w ciężkich ogólnoustrojowych stanach zapalnych dochodzi do przeprogramowania odpowiedzi hematopoetycznej i powstania *de novo* generacji dużej liczby neutrofili z progenitorów mieloidalnych oraz ich mobilizacji do krążenia. Ten proces jest określany jako awaryjna granulopoeza.

Neutrofile stanowią niezbędne składniki odporności wrodzonej. Krążące neutrofile są komórkami heterogennymi transkrypcyjnie; należą do jednego z czterech kłastrów transkrypcyjnych, ujawniających pojedyncze spektrum rozwojowe, uporządkowane chronologicznie – od niedojrzałych preneutrofili, głównie w szpiku kostnym, do neutrofili dojrzałych, głównie we krwi i w śledzionie. Przedstawione uporządkowanie jest również określane mianem neutrotimu (Tabela 2.1.8.). Przejścia między podzbiorami są zależne od ekspresji specyficznych czynników transkrypcyjnych, a różnorodność ontogeniczna, fenotypowa oraz funkcjonalna podzbiorów odgrywa zasadniczą rolę w biologii komórek odpornościowych.

Neutrofile wyrażają szeroką gamę receptorów powierzchniowych, w związku z czym wykazują się zdolnością szybkiego reagowania zgodnie z czynnikami środowiskowymi

choroby, a także transkrypcyjnego przeprogramowania stwarzającego możliwości *de novo* syntezy cytokin.

W porównaniu do makrofagów i niektórych innych komórek neutrofile mają niższą zawartość całkowitego RNA na komórkę. Jednak w warunkach spoczynku wyrażają szeroki zakres genów, co powoduje, że ich transkryptom silnie reaguje na czynniki środowiskowe, w tym bakteryjne. Neutrofile są zwykle pierwszymi komórkami rekrutowanymi do skóry po aktywacji komórek dendrytycznych i/lub makrofagów w odpowiedzi na wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP) bakteryjnymi lub grzybiczymi. Aktywowane PMN są zdolne do fagocytozy i wewnątrzkomórkowego zabijania patogenów.

2) **Granulocyty kwasochłonne (eozynofile)** to elementy morfotyczne krwi pochodzące ze szpiku kostnego i wykazujące zdolność naciekania skóry i błon śluzowych.

Eozynofile są nielicznymi leukocytami we krwi obwodowej. W warunkach fizjologicznych liczba tych krwinek waha się w granicach 0–500 na μ l krwi. W warunkach patologicznych liczba ta może wzrosnąć nawet 20-krotnie lub więcej. Cechą eozynofilii jest intensywne barwienie się barwnikiem kwasowym – eozyną, co wynika z wchłaniania barwnik zasadowo naładowanych granulek wewnątrzkomórkowych występujących wyłącznie w cytoplazmie.

Specyficzne ziarnistości wydzielnicze eozynofili posiadają unikalną i charakterystyczną dla określonych komórek morfologię, a także określają typ odpowiedzi, w których pośredniczą omawiane komórki. Funkcjonalne mediatory eozynofili są wstępnie

syntetyzowane i przechowywane w ich ziarnistościach, co sprzyja szybkiemu wydzielaniu po indukcji bodźcem.

Eozynofile zaangażowane w wydzielanie cytokin *in situ* wykorzystują różne szlaki uwalniania; szlaki te mogą przebiegać jako: 1) egzocytoza klasyczna występująca w sąsiedztwie dużych pasożytów – w tym mechanizmie same ziarnistości łączą się z błoną komórkową i uwalniają całą swoją zawartość na zewnątrz komórki; 2) degranulacja fragmentaryczna – jest to najbardziej powszechna forma degranulacji. Z wewnątrzkomórkowymi mechanizmami wydzielniczymi wpływającymi na degranulację fragmentaryczną oraz złożoną egzocytozę w ludzkich eozynofilach jest związana tetraspanina CD63 – członek nadrodziny glikoprotein transbłonowych-4, obecny na ograniczonych błonach specyficznych dla eozynofilów ziarnistości wydzielniczych; CD63 jest zarazem potencjalnym markerem powierzchniowym tego typu degranulacji. Stanowiące zawartość ziarnistości cytokiny są selektywnie mobilizowane do pęcherzyków, które wyłaniają się z ziarnistości, przechodzą przez cytoplazmę, po czym łączą się z błoną plazmatyczną, uwalniając oddzielnie pakiety cytokin w zależności od bodźca – i tak: w wyniku stymulacji interferonem gamma (IFN- γ) eozynofile wydzielają IL-12, natomiast w wyniku stymulacji przez należącą do podrodziny CC chemokinę, określaną jako ligand 5 chemokiny motywu CC (*C-C motif chemokine ligand 5* – CCL5) lub jako regulowana przez aktywację ekspresja i wydzielanie normalnych limfocytów T (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted* – RANTES),

albo przez eotaksynę -1 (CCL11), eozynofile wydzielają IL-4; cytoliza eozynofilii jest to druga pod względem częstości występowania forma uwalniania białek ziarnistych do tkanek. Ta forma występuje w warunkach maksymalnej aktywacji eozynofilii, prowadzącej do śmierci komórki. W trakcie tego procesu dochodzi do chromatolizy, utraty integralności błony komórkowej oraz do powstawania tak zwanych skupisk wolnych ziarnistości eozynofilów (*clusters of free eosinophil granules* – CFEG). Nienaruszone ziarnistości są wytłaczane z eozynofilów i osadzone w tkankach; w tym mechanizmie zewnątrzkomórkowo osadzone ziarnistości mogą same funkcjonować w charakterze organelli reagujących na bodźce. Natomiast stymulacja CFEG przez cytokiny, RANTES lub IFN- γ wywołuje uwalnianie mediatorów, których panel jest zależny od bodźca.

Eozynofile rekrutowane do tkanek oraz aktywowane przez cytokiny, uwalniane przez limfocyty Th2, uwalniają toksyczne białka ziarniste, takie jak peroksydaza neutrofilowa, eozynofilowe białko kationowe (*eosinophil cationic protein* – ECP), neurotoksyna pochodząca z eozynofilów (*eosinophil-derived neurotoxin* – EDN) oraz posiadające silne właściwości cytotoksyczne główne białko zasadowe (*major basic protein* – MBP), a także różne cytokiny. W związku z funkcją wydzielniczą eozynofile wykazują silne działanie prozapalne oraz prozakrzepowe i profibrotyczne.

Eozynofile biorą udział w homeostazie tkanek, w tym tkanki tłuszczowej. Autofagia u eozynofilów wpływa na homeostazę tkanki tłuszczowej poprzez hamowanie ekspresji zawierającego mangan enzymu z grupy

hydrolaz – arginazy 2 (Arg2) oraz ograniczenie stanu zapalnego w tej tkance.

Eozynofile biorą także udział we wrodzonej obronie błony śluzowej gospodarza. Wrodzona obrona dotyczy zwalczania infestacji pasożytniczych, szczególnie na etapach migracji tkankowej pasożytów. Pośredniczą również w ochronie przed infestacją ponowną. Wymienione mechanizmy zachodzą poprzez uwalnianie toksycznych białek ziarnistych, a także przy udziale reaktywnych form tlenu; jednakże toksyczne białka ziarniste powodują współistniejące uszkodzenia tkanek. Z kolei w działaniu przeciwbakteryjnym eozynofili uczestniczą MBP oraz ECP, zdolność fagocytarna eozynofili (jednak znacznie mniej nasilona, w porównaniu do fagocytozy neutrofili), a także tworzenie zewnątrzkomórkowych pułapek eozynofili. Poza powyższym eozynofile uczestniczą w usuwaniu wirusa poprzez uwalnianie EDN oraz aktywację komórek dendrytycznych w mechanizmie interakcji z TLR2, co sprzyja uwalnianiu IL-6 i TNF- α , a także wykazują działanie o charakterze chemoatraktanta dla makrofagów. Eozynofile wykazują również właściwości komórek prezentujących antygen oraz stymulujących komórki CD8+.

Eozynofile posiadają kilka receptorów wyrażających wzorce, takie jak: receptory Toll-podobne (TLR), receptory sprzężone z białkiem G, Fc, chemokinami, cytokinami i adhezją, a także receptory podobne do domeny oligomeryzacji wiążącej nukleotydy (NLRs). Stymulacja receptorów prowadzi do degranulacji toksycznych białek ziarnistych.

W warunkach fizjologicznych skóra nie gromadzi eozynofili, natomiast nacieki tych komórek jest częstym obrazem

histologicznym szerokiego spektrum chorób dermatologicznych, w odniesieniu do nich eozynofile są podzielone na podgrupy w oparciu o: 1) czynniki aktywacji eozynofili; 2) ekspresję cytokin; 3) sposób uwalniania mediatorów; 4) przepuszczalność naczyń; 5) zabijanie bakterii; 6) wyzwalanie świądu; 7) wpływ na tworzenie się pęcherzy w pemfigoidzie pęcherzowym; 8) udział w biologii nowotworu.

3) **Granulocyty zasadochłonne (bazofile)** to morfotyczne składniki krwi z grupy krwinek białych, które stanowią mniej niż 1%. Ulegają degranulacji i mogą działać jako potencjalne komórki prezentujące antygen. Poza tym bazofile wykazują właściwości uwalniania niektórych cytokin oraz mediatorów lipidowych. Naciekając, zmiany skórne bazofile mogą odgrywać ważną rolę w patogenezie wielu zapalnych chorobach skóry.

- **Komórki tuczne** (mastocyty, *mast cells* – MC), określane również „leukocytami tkankowymi”, to komórki odpornościowe pochodzenia szpikowego. Są to komórki tkanki łącznej i błon śluzowych. Aktywacja i degranulacja mastocytów moduluje rozmaite aspekty fizjologiczne i patologiczne. W warunkach fizjologicznych mastocyty regulują rozszerzenie naczyń i ich homeostazę, angiogenezę, wrodzoną i adaptacyjną odpowiedź immunologiczną, a także detoksykację jadu. Z kolei w warunkach patologicznych omawiane komórki uczestniczą w patogenezie różnych chorób, w tym alergii, astmy, anafilaksji, zaburzeń żołądkowo-jelitowych, chorób układu krążenia i wielu typów nowotworów.

Po aktywacji MC mogą ulegać anafilaktycznej lub fragmentarycznej degranulacji, co skutkuje szybkim lub powolnym uwalnianiem rozpuszczalnych mediatorów, takich jak proteazy serynowe, histamina, mediatory pochodzenia lipidowego, cytokiny, chemokiny oraz czynniki wzrostu. Poza tym MC mogą wykazywać ekspresję różnych receptorów i ligandów na powierzchni komórek, które mogą aktywować komórki układu odpornościowego, w tym różne podzbiory limfocytów T. Wymienione elementy mogą sprzyjać stanom zapalnym skóry. Z drugiej strony MC mogą indukować tolerancję lub immunosupresję oraz interakcję z regulatorowymi limfocytami T.

Mastocyty, obecne w skórze, pośredniczą w odpowiedzi immunologicznej przeciwko pasożytom. Po związaniu i usieciowaniu przeciwciał IgE związanych z pasożytami ulegają degranulacji, w wyniku czego dochodzi do uwolnienia histaminy oraz innych białek prozapalnych. Mastocyty mogą również uczestniczyć w patogenezie reakcji alergicznych. W tych przypadkach wytwarzane są przeciwciała IgE przeciwko antygenom środowiskowym, takim jak białka roztoczy kurzu domowego lub sierść zwierząt.

- **Wrodzone komórki limfoidalne** (*innate lymphoid cell* – ILC) należą do rodziny wrodzonych limfocytów. W jej skład wchodzi dojrzale komórki NK (*mature natural killers* – mNK) grupy 1 (ILC1), grupy 2 (ILC2) i grupy 3 (ILC3), w tym induktory tkanki limfoidalnej (*lymphoid tissue inducer* – LTI). Komórki ILC mają podobne wymagania dotyczące sygnalizacji cytokin oraz czynników transkrypcyjnych dla swojego rozwoju,

charakteryzują się podobnymi atrybutami funkcjonalnymi z ich adaptacyjnymi odpowiednikami komórek T pomocniczych.

- **Komórki NK** (*natural killers* – NK) to cytotoksyczne limfocyty, krytyczne dla wrodzonego układu odpornościowego. Komórki te umożliwiają szybszą reakcję immunologiczną, gdyż rozpoznają komórki docelowe bez MHC, obecne także w skórze właściwej. Główną cechą tych komórek jest ich zdolność do rozpoznawania i zabijania szerokiego zakresu komórek pozostających w stanie zagrożenia, w szczególności komórek nowotworowych oraz komórek zagrożonych wirusami, a także wydzielanie cytokin i chemokin. NK łączą bezpośrednie funkcje efektorowe przeciwko swoim celom komórkowym z generowaniem, kształtowaniem oraz utrzymywaniem wielokomórkowej odpowiedzi immunologicznej. Immunoterapia oparta na komórkach NK jest nowoczesnym podejściem immunoterapeutycznym.
- **Limfocyty T** – skóra ludzka zawiera około 20 miliardów limfocytów T, co stanowi wartość prawie dwukrotnie wyższą od liczby tych komórek w całej krwi. Limfocyty T są niezbędne w odpowiedzi adaptacyjnej. Od innych limfocytów odróżniają się funkcjonalnie unikalnymi receptorami limfocytów T. Biorą też udział w zwłóknieniu skóry. Limfocyty T i makrofagi są klasyfikowane w kategoriach podzbiorów, które mogą przechodzić z jednego stanu do drugiego i wykazywać mieszane lub częściowe profile; w odpowiedzi

na interferon (IFN) zaangażowanie receptora Toll-podobnego (TLR) lub sygnalizację IL-4/IL-13 makrofagi i przechodzą aktywację M1 (makrofagi aktywowane klasycznie, posiadające właściwości prozapalne) lub M2 (makrofagi aktywowane alternatywnie, posiadające właściwości przeciwzapalne).

W przeciwieństwie do klasycznych komórek Th1 i Th2, które stanowią stabilnie spolaryzowane podzbiory limfocytów T, podzbiory limfocytów T wykazują wysoką plastyczność, szczególnie w odpowiedzi na antygen. Duża liczba różnych patogenów indukuje dostosowanie odpowiedzi immunologicznej, co w konsekwencji generuje daleko idące zróżnicowanie populacji komórek T specyficznych dla tych patogenów. Komórki T CD4(+) pełnią kluczową rolę w odpowiedzi adaptacyjnej oraz zapewniają pomoc w odpowiedziach cytotoksycznych komórek T, ale także w odpowiedziach pośredniczących przez przeciwciała. Komórki T regulatorowe CD4(+) są niezbędne w utrzymaniu samoregulacji i hamowania odpowiedzi immunologicznych potencjalnie szkodliwych dla gospodarza. Generalnie przedział ludzkich komórek CD4 składa się z niezliczonej liczby podzbiorów komórek T charakteryzujących się odrębnymi zdolnościami wytwarzania cytokin oraz zaangażowania tkankowego. Ponadto podzbiory komórek T wykazują znaczną plastyczność, w szczególności centralne komórki pamięci T wykazują potencjalne możliwości nabywania funkcji w drugorzędnych odpowiedziach immunologicznych.

Komórki pomocnicze T CD4(+) (Th) występują w różnych stanach epigenetycznych

(ekspresji genów bez zmian w sekwencji nukleotydów w DNA). Poszczególne stany epigenetyczne określają fenotyp, funkcję i zdolność przetrwania omawianych komórek. W skład stanów polaryzacji komórek T CD4(+) wchodzi komórki regulatorowe T TH1, Th2 i Th17, a także Foxp3 (*forkhead box P3* – Foxp3) – czynnik transkrypcyjny odgrywający istotną rolę w regulacji odpowiedzi odpornościowej, a zarazem będący kluczowym czynnikiem transkrypcyjnym odpowiedzialnym za powstawanie limfocytów T regulatorowych, głównie poprzez aktywację genów biorących udział w funkcjonowaniu tych komórek oraz modyfikowanie sygnału biegnącego od receptorów limfocytów T. W skład wymienionych stanów polaryzacji komórek T CD4(+) wchodzi komórki pomocnicze pęcherzykowe T, w tym Th9 i Th32. Limfocyty Th17 wyrażają główny regulator transkrypcyjny oraz receptor kwasu retinowego związanego z sierocym receptorem jądrowym gamma (*retinoic acid receptor related orphan nuclear receptor gamma* – RORγ). Limfocyty te wytwarzają kanoniczne cytokiny/interleukiny IL-17A i IL-17F. Ponadto limfocyty Th17 wykazują wysoką plastyczność, zależną od kontekstu. W określonych warunkach wymienione limfocyty są zdolne do nabywania funkcji wspomagających odpowiedź komórkową limfocytów Th1, co może być pomocne w obronie przed drobnoustrojami, nabywaniu aktywności przeciwnowotworowej oraz rozwoju autoimmunizacji.

- **Limfocyty B** – podobnie jak wszystkie komórki krwi pochodzą z hematopoetycznych komórek macierzystych. Ogólna pula limfocytów

B jest szacowana na 10 miliardów. Komórki B lokalizują się w zdrowej skórze, gdzie pełnią funkcje homeostatyczne w obronie gospodarza, regulacji mikrobiomu oraz w gojeniu ran. Komórki B, jako odgrywające kluczowe role w systemowej odpowiedzi immunologicznej, są zdolne pełnić szeroki zakres funkcji efektorowych, w tym wydzielać przeciwciała, prezentować antygen, produkować cytokiny oraz generować pamięć immunologiczną, a także regulować odpowiedzi komórek T podczas stanu zapalnego. Poza tym komórki B odgrywają role w lokalnej odpowiedzi immunologicznej w skórze.

Jednym z typów komórek B, który uczestniczy w precyzyjnym dostrajaniu odpowiedzi immunologicznych i utrzymywaniu lokalnej homeostazy immunologicznej, jest podzbiór limfocytów B, określane jako komórki B regulatorowe (*regulatory B cells* – Bregs). Bregs to termin obejmujący wszystkie komórki B wykazujące różnorodność fenotypową oraz występujące głównie w obrębie subpopulacji niedojrzałych limfocytów B, takich jak limfocyty przejściowe i naiwne, a także w obrębie komórek pamięci plazmoblastów i plazmocytów.

Mimo że liczba zróżnicowanych subpopulacji Bregs przekracza 10, nie ma specyficznego markera pozwalającego na odróżnienie tych komórek od innych podgrup komórek B. Z tego powodu terminem „Bregs” określa się komórki B o potencjale immunosupresyjnym, które tłumią odpowiedzi immunologiczne oraz promują naprawę tkanek poprzez produkcję cytokin przeciwzapalnych, a także interakcje

z innymi komórkami odpornościowymi. Bregs odgrywają ważną rolę w odporności skórnej. Ograniczając trwające odpowiedzi immunologiczne i przywracając homeostazę immunologiczną, przyczyniają się do utrzymania tolerancji immunologicznej.

Mechanizmy immunosupresyjne Bregs obejmują: 1) cytokiny przeciwzapalne, takie jak IL-10, IL-35, pełniący rolę wielofunkcyjnej cytokiny transformujący czynnik wzrostu beta (*transforming growth factor beta* – TGF- β), a także granzym B – jeden z granzymów proteazy serynowej; 2) białka powierzchniowe komórek, w tym ligand receptora programowej śmierci 1 (*programmed death ligand 1* – PD-L1), należące do rodziny glikoprotein białko–kompleks (gniazdo) różnicowania 1 d (*cluster of differentiation 1* – CD1d), a także ligand Fas (FasL) – białko transbłonowe typu II (homotrimer), będące cytokiną z rodziny TNF białkiem NTPDaza1, które jest enzymem występującym na powierzchni komórki określanym jako kompleks (gniazdo) różnicowania 39 (*cluster of differentiation 39* – CD39) oraz – poprzez zaangażowanie w produkcję adenozyiny – kompleks (gniazdo) różnicowania 73 (*cluster of differentiation 73* – CD73) – jeden z kluczowych enzymów w szlaku sygnalizacji purynergicznej. Pomimo licznych mechanizmów molekularnych Bregs, wymienionych wyżej, główne znaczenie immunologiczne przypisuje się subpopulacji komórek B produkujących cytokinę przeciwzapalną IL-10.

Rola ochronna skóry

Rola ochronna skóry polega na jej funkcji barirowej, która może ulec zakłóceniu na skutek uszkodzeń fizycznych w wyniku urazu

lub stanów chorobowych, takich jak atopowe zapalenie skóry, rybia łuska lub kontaktowe zapalenie skóry z podrażnieni. Z kolei linia obrony o profilu immunologicznym polega na ochronie przed czynnikami środowiskowymi, w tym patogenami i promieniowaniem ultrafioletowym (UVR), a także przed stresem oksydacyjnym, alergenami i toksynami chemicznymi.

Po uszkodzeniu bariery skóry zostaje uruchamiana niespecyficzna wrodzona odpowiedź immunologiczna, stanowiąca proces obronny, którego celem jest wykrywanie sygnałów zagrożenia zarówno własnych, jak i środowiskowych. W celu usunięcia zagrożenia może być uruchamiana także swoista adaptacyjna odpowiedź immunologiczna. Ponadto w skórze zachodzi wiele różnych procesów zapalnych, charakteryzujących się jako odporność na infekcje, odporność na nowotwory, autoimmunizacja oraz alergja (Tabela 2.1.9.). Reakcje zapalne charakteryzują się zróżnicowaniem objawów przedmiotowych i podmiotowych, co zależy od sygnałów inicjujących, a także od charakteru naciekających komórek oraz wytwarzanych przez nie cytokin.

Funkcjonowanie skóry zarówno w stanach zdrowia, jak i w patologii wymaga ścisłej współpracy, a także komunikacji na poziomie molekularnym pomiędzy różnymi typami komórek – zrębowymi lub pochodzącymi ze szpiku kostnego (Tabela 2.1.10.). Komórki pochodzące ze szpiku kostnego i będące w skórze mają zróżnicowane charakterystyki (Tabela 2.1.11.).

Występujące w skórze szpikowe komórki odporności wrodzonej wykazują właściwości szybkiej, ale niespecyficznej dla patogenu

odpowiedzi na infekcje. W tym celu rozpoznają wzorce molekularne na patogenach lub wzorce molekularne związane z patogenami (PAMPs), co następuje za pośrednictwem receptorów rozpoznawania wzorców. Z kolei populacje komórek odpowiedzi adaptacyjnych tworzą wolniejszą, ale specyficzną dla określonego rodzaju patogenu odpowiedź immunologiczną. Temu celowi służą wyspecjalizowane receptory utworzone w procesie rearanzacji genetycznej. Odpowiedź adaptacyjna charakteryzuje się też pamięcią immunologiczną, obejmującą układ odpornościowy rezydujący w skórze w stanie stacjonarnym.

W procesach odpowiedzi immunologicznych uczestniczą także występujące w skórze komórki zrębowe, w tym keratynocyty, fibroblasty oraz komórki śródbłónka. Komórki te wykrywają uszkodzenia tkanek, a także wytwarzają cytokiny zapalne.

Obecne w skórze komórki odpornościowe są wspomagane w usuwaniu patogenów oraz innych obcych cząsteczek przez białka układu dopełniacza, przeciwciała oraz peptydy przeciwdrobnoustrojowe.

Mikrośrodowisko skóry zależy od licznych czynników takich jak: temperatura, wilgotność, dieta, pH, poziom łoju, stres środowiskowy i oksydacyjny, rezydujące komórki odpornościowe oraz narażenie na infekcje. Funkcję ochronną skóra realizuje na drodze ciągłego usuwania martwych/ starzejących się komórek w mechanizmie immunotolerancyjnej eferocytozy (z pominięciem układu immunologicznego) – procesu, w którym apoptotyczne lub nekrotyczne komórki są usuwane przez makrofagi lub komórki dendrytyczne oraz przez komórki nabłonka i fibroblasty.

W przetrwaniu, funkcjonowaniu, homeostazie oraz samotolerancji immunologicznej komórek bariery skórnej – w odniesieniu do zagrożeń wewnątrzkomórkowych i zewnątrzkomórkowych – uczestniczą procesy autofagii, zarówno kanonicznej (wywołanej czynnikami środowiskowymi, stresem, niedoborem składników odżywczych i reaktywnymi formami tlenu), jak i niekanonicznej

czyli selektywnej. W celu utrzymania homeostazy skóra, narażona na czynniki środowiskowe, a jednocześnie charakteryzująca się niedoborem składników odżywczych, utrzymuje stały recykling zasobów organicznych, co zachodzi za pośrednictwem autofagii. Przy zakłóconej równowadze autofagii, udział układu odpornościowego może inicjować patogenezę chorób.

Tabela 2.1.6. Podział makrofagów

Makrofagi	Podtypy	Czynniki indukujące/ polaryzujące	Charakterystyka
aktywowane klasycznie (M1)		IFN- γ LPS TNF- α GM-CSF	duża zdolność do prezentacji antygenów; zwiększona produkcja cytokin prozapalnych IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-23; zwiększona produkcja chemokin (motyw C-X-C) ligandu 9 (CXCL9); niski poziom IL-10; działanie przeciwzapalne; działanie bakteriobójcze; oporność na nowotwory
	M2a	IL-4 IL-13	makrofagi gojącej się rany; wysokie poziomy ekspresji receptora mannozy (MR), receptora wabikowego IL-1 (IL-R) i receptora CCL17; wydzielanie czynników profibrotycznych: TGF- β , IGF oraz fibronektyny; działanie przeciwzapalne i gojące rany
aktywowane alternatywnie (M2)	M2b	łączna ekspozycja na agonistów IC i TLR lub agonistów receptora IL-1 (IL-1R)	makrofagi regulatorowe; wydzielanie cytokin prozapalnych: IL-1 β , IL-6 i TNF- α ; wydzielanie przeciwzapalne IL-10; niskie poziomy IL-12; regulacja odpowiedzi immunologicznej oraz reakcji zapalnej; rola zarówno obronna, jak i patogenna; progresja nowotworu
	M2c	IL-10 (poprzez STAT3) Glikokortykoidy	makrofagi nabytej dezaktywacji; działanie przeciwzapalne poprzez uwalnianie IL-10; aktywność profibrotyczna poprzez wydzielanie TGF- β ; fagocytoza komórek apoptotycznych poprzez ekspresję receptorowej kinazy tyrozynowej Mer (MerTK); immunosupresja; fagocytoza; przebudowa tkanek
	M2d	kostymulacja ligandami TLR i agonistami receptora adenyzynowego A2 (A2R), IL-6	makrofagi związane z nowotworem; wysoka produkcja IL-10, TGF- β oraz VEGF; niska produkcja IL-12, TNF- α oraz IL-1 β ; angiogeneza; progresja nowotworu – jako główny składnik zapalny tkanki nowotworowej

Tabela 2.1.7. Monocyty – podział ze względu na poziom ekspresji receptora powierzchniowego komórki

Monocyty – podzbiór	Poziom ekspresji receptorów powierzchniowych		Podział monocytów ze względu na marker powierzchniowy	Syntetyzowane cutokiny
	CD14	CD16		
klasyczny	++	-	SLAN -	
nieklasyczny	+	++	CD14dimCD16SLAN+	TNF, IL-12
pośredni	++	+	SLAN -	IL-10

Tabela 2.1.8. Podział neutrofilii krwi obwodowej – podzbiory (klastry) transkrypcyjne

L.p.	Podzbiory transkrypcyjne	Charakterystyka definicyjna
1.	Nh0	komórki stosunkowo niedojrzałe; stanowią około 20% krążących neutrofilii; cechuje je wyższa ekspresja genów charakterystycznych dla neutrofilii szpiku kostnego; są powiązane z niedojrzałymi stanami neutrofilii
2.	Nh1	fenotyp przejściowy stanowiący około 57% neutrofilii krążących; wykazują wyższą ekspresję genów, jednak – w porównaniu do innych podzbiorów – o mniej wyraźnym wzorze ekspresji
3.	Nh2	jeden z dwóch punktów końcowych; stanowią około 14% krążących neutrofilii; wykazują wyższą ekspresję dwóch długich niekodujących RNA (MALAT1 i NEAT1), a także genu kodującego receptor CSF3R genu G-CSF
4.	Nh3	jeden z dwóch punktów końcowych; stanowią około 7% krążących neutrofilii; wysoka ekspresja genów indukowanych IFN typu I

Tabela 2.1.9. System obronny skóry organizmu ludzkiego

Elementy składowe		Zaburzenia
bariera skóry	fizyczna	procesy zapalne
	chemiczna	
odporność	wrodzona	wrodzony niedobór odporności
		wrodzona nadczynność immunologiczna – ogólny lub miejscowy stan autozapalny
		zaburzenia jakościowe – ogólna lub miejscowa wrodzona autoimmunizacja
odporność	nabyta	niedobór odporności
		nadczynność immunologiczna – alergja
		zaburzenia jakościowe – autoimmunizacja

Tabela 2.1.10. Komórki uczestniczące w funkcjach obronnej skóry

Charakter komórek	Komórki
komórki zrębowe	keratynocyty
	fibroblasty
	komórki śródbłonka
	adipocyty
występujące w skórze komórki pochodzące ze szpiku kostnego	limfocyty T
	komórki NK
	komórki dendrytyczne (Langerhansa)
	makrofagi
	komórki tuczne

Tabela 2.1.11. Charakterystyka występujących w skórze komórek pochodzących ze szpiku kostnego

Komórki szpikowe	Podział funkcyjny
występujące w skórze komórki pochodzące ze szpiku kostnego	populacje komórek rezydentnych, które migrują do skóry, ulegają różnicowaniu oraz głównemu osiedleniu
	komórki pełniące rolę nadzorczą, którą warunkuje stała ich recyrkulacja
	komórki rekrutowane do krótkotrwałego zwalczania infekcji
	rekrutowane i zasiedlane komórki pamięci, przeznaczone do obrony przed ewentualną ponowną inwazją patogenów

TKANKA PODSKÓRNA

Tkanka podskórna (*subcutaneous tissue*), jako najgłębiej usytuowana struktura związana ze skórą, składa się z dużych ugrupowań komórek tłuszczowych (adipocytów) przedzielonych pasmami tkanki łącznej luźnej umożliwiającej częściowe przesuwanie się skóry nad podłożem kostnym i mięśniowym. Ponadto w obrazie histologicznym tkanki podskórnej widoczne są wpuklenia skóry właściwej zawierające mieszki włosowe, części gruczołów oraz zakończenia

nerwowe – neurony czuciowe. W tkance podskórnej znajdują się także naczynia krwionośne oraz limfatyczne, a także makrofagi i limfocyty T. Do głównych funkcji tkanki podskórnej należą ochrona przed zmianami temperatury (termoizolacja), amortyzacja wstrząsów, magazynowanie substancji zapasowych oraz przyczepność skóry.

PRZYDATKI SKÓRY

Przydatki skóry (*skin appendages*), takie jak mieszki włosowe (*hair follicles*), gruczoły

potowe (*sweat glands*) oraz paznokcie (*nails*) pochodzą z ektodermy powierzchniowej. Mieszki włosowe są zasiedlane przez wysoce wyspecjalizowane dwa typy fibroblastów: fibroblasty brodawki skórnej (*dermal papilla* – DP) i fibroblasty osłonki skórnej (*dermal sheath* – DS). Fibroblasty obydwu typów rozwijają się w okresie morfogenezy mieszków włosowych z embrionalnych prekursorów brodawek. Fibroblasty mieszków włosowych regulują aktywność linii nabłonkowych, w tym proliferację oraz różnicowanie komórek macierzystych. Tak zwane komórki macierzyste/progenitorowe skóry mieszków włosowych znajdują się w pobliżu podstawy DS; komórki te zapewniają długoterminowe uzupełnianie DP i DS nowymi fibroblastami. Komórki macierzyste skóry mieszków włosowych regenerują DS,

ponownie zasiedlają brodawki skórne, a także modulują rodzaj włosów. Natomiast dysfunkcja mezenchymalnych komórek progenitorowych włosów jest jednym z czynników przyczyniających się do utraty włosów wraz z wiekiem. Z kolei wraz z wiekiem fibroblasty DS łączą się z obecnymi w skórze komórkami odpornościowymi, co skutkuje wytwarzaniem czynników immunosupresyjnych oraz cząsteczek immunomodulujących. Do pierwszej grupy należą małe białka sygnalizacyjne – ligandy TGF- β 1 i TGF- β 2, do drugiej – ligand programowej śmierci 1 (*programmed death-ligand 1* – PD-L1) i glikoproteina błonowa CD200. Wymienione czynniki mogą się przyczyniać do uprzywilejowania immunologicznego mieszków włosowych, chroniącego włosy przed reakcjami autoimmunologicznymi.

2.2. AUTOFAGIA W KOMÓRKACH BARIERY SKÓRNEJ

Autofagia jest procesem niezbędnym dla funkcjonowania bariery skórnej, co odbywa się poprzez mechaniczne, ciągle usuwanie martwych komórek, bez angażowania układu immunologicznego, natomiast w procesie immunotolerancyjnej eferocytozy – poprzez mechanizm usuwania apoptotycznych lub nekrotycznych komórek przez fagocyty. Przetrwanie, funkcjonowanie komórkowe, homeostazę oraz tolerancję immunologiczną zapewniają dwie formy autofagii: kanoniczna (wywołana głodem, reaktywnymi formami tlenu, stresem i szkodliwymi czynnikami środowiskowymi) oraz niekanoniczna (selektywna). Obydwie formy charakteryzuje zróżnicowanie mechanizmów zdolnych do obrony przed stresem immunologicznym, a także mechanizmów

pośredniczących w immunologicznej samotolerancji, dotyczącej zagrożeń wewnątrzkomórkowych i pozakomórkowych.

Autofagia w barierze skórnej zachodzi zarówno w komórkach strukturalnych, rezydentnych, jak i rekrutowanych do skóry, w tym w komórkach o profilu nieimmunologicznym, o profilu odporności wrodzonej oraz o profilu odporności adaptacyjnej. Do istotnych komórek skóry aktywnych autofagicznie należą:

Komórki o profilu nieimmunologicznym

Keratynocyty

Keratynocyty są silnie zrogowaciałymi komórkami płaskonabłonkowymi stanowiącymi 90% komórek naskórka. W procesie

różnicowania keratynocyty tracą zdolność podziału, jądro oraz organelle komórkowe i migrują w kierunku powierzchni, ostatecznie przekształcają się w korneocyty, które stanowią pierwszą linię ochrony przed zagrożeniami ze środowiska zewnętrznego. We wszystkich wymienionych mechanizmach kluczową rolę odgrywa autofagia.

Autofagia, która stanowi wczesny proces sygnalizacyjny, wymagany do zaangażowania keratynocytów w szlak różnicowania, odgrywa istotną rolę w biologii, w tym w patologii keratynocytów; uczestniczy w terminalnej keratynizacji komórek naskórka, różnicowaniu keratynocytów, obronie przeciwdrobnoustrojowej, reakcji na stres komórkowy, cyklu komórkowym, starzeniu oraz przeżyciu komórek naskórka, a także we wzroście włosów we wczesnych stadiach różnicowania. Autofagia w warstwach naskórka zachodzi w sposób ciągły i aktywny. Wśród czynników indukcyjnych wymienia się mitochondrialne reaktywne formy tlenu (ROS), wytwarzane w procesie fosforylacji oksydacyjnej i uwalniane do cytoplazmy w keratynocytach nadpodstawnych.

Autofagię w keratynocytach reguluje kompleks – czynnik wzrostu fibroblastów-7/ czynnik wzrostu keratynocytów (*fibroblast growth factor-7/ keratinocyte growth factor* – FGF7/KGF) – który pełni ważną rolę w ochronie i różnicowaniu komórek nabłonkowych poprzez promujący różnicowanie keratynocytów szlak PI3K-AKT-mTOR: (PI3K), kinazy białkowej Akt (Akt *protein kinase*) oraz kinazy mTOR. FGF7 indukuje autofagię stymulującą tworzenie autofagosomu, jednakże po przedłużonym bodźcu autofagicznym FGF7 może przyspieszyć obrót

autofagosomu. FGF7 odgrywa też rolę w regulacji kolejnych etapów procesu autofagicznego, w tym w zależności między autofagią a różnicowaniem. Jednak FGF7 wykazuje także zdolność do przyspieszania obrotu autofagosomów, przez co zapobiega ich niebezpiecznej akumulacji. Z kolei hamowanie autofagii, które może nastąpić w warunkach wyczerpania Atg5, Atg7 lub Beclin-1, upośledza proliferację oraz różnicowanie keratynocytów.

Autofagia działa w szczególności na różnicowanie keratynocytów w poszczególnych warstwach naskórka poprzez degradację jąder komórkowych. W tym procesie w przestrzeni okołojądrowej lokalizują się białka autofagosomalne, takie jak LC3, p62 oraz ULK1, a także białko lizosomalne LAMP2. W efekcie dochodzi do zniekształcenia jąder i – w etapie końcowym – ich zaniku. Wymieniony rodzaj degradacji materiałów jądrowych jest autofagią selektywną, określaną jako nukleofagia. Poza tym w procesie nukleofagii keratynocyty z niedoborem wymienionych wyżej białek Atg5 i Atg7 wykazują zwiększone uszkodzenie DNA, nasilone starzenie się komórek oraz nieprawidłowy skład lipidów komórkowych.

Poza powyższym autofagia reguluje ekspresję białek keratynocytów zaangażowanych w funkcje bariery skórnej. W tym procesie autofagia uczestniczy w usuwaniu zagrożeń zewnętrznych, co prowadzi do reakcji zapalnej – indukującej autofagię.

Kolejną funkcją jest udział autofagii w gojeniu się ran, co wyraża się poprzez modulację szlaku TNF-CCL2, który reguluje interakcje keratynocyty – fibroblasty, a także poprzez promocję wydzielania czynnika

wzrostu śródbłónka naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) z mezenchymalnych komórek macierzystych. Autofagia uczestniczy także w patogenezie bliznowców.

Autofagia w keratynocytach wpływa na pigmentację skóry, co wynika z fagocytozy przez keratynocyty uszkodzonych melanosomów, a także od melaniny z fagocytowanych melanocytów pochłoniętych przez keratynocyty. Ponadto pod wpływem ekspozycji na promieniowanie UVB lub infekcji wirusowej keratynocyty indukują inflamasomy.

Do mechanizmów modulujących autofagię w keratynocytach należy ekspresja iASPP – białka będącego ewolucyjnie konserwatywnym inhibitorem p53 i stanowiącego kluczowy regulator homeostazy naskórka. iASPP działa również jako inhibitor autofagii w keratynocytach poprzez zmniejszenie interakcji Atg5-Atg12 z Atg16L1, co jest niezbędne do tworzenia lub dojrzewania autofagosomu. Wyczerpanie iASPP w mitochondriach wpływa na obniżenie poziomu NOXA – proapoptotycznego białka wchodzącego w skład rodziny Bcl-2, które tworzy kompleks z białkiem Mcl-1. W następstwie dochodzi do obniżenia poziomu Mcl-1, co z kolei prowadzi do uwolnienia becliny-1 i uruchomienia początkowych etapów autofagii.

Aktywność autofagii w keratynocytach wykazuje również zróżnicowanie etniczne; jest większa w populacji kaukaskiej.

Melanocyty

Melanocyty tworzą unikalne organelle określone jako melanosomy, w których jest syntetyzowana melanina. Produktem wyjściowym syntezy melaniny jest aminokwas

tyrozyna, a sama produkcja jest bardzo złożonym procesem utleniania, który składa się z wielu etapów przebiegających przy udziale lub bez udziału enzymów. W przebiegu etapów nieenzymatycznych powstają toksyczne półprodukty, takie jak semichinony, dopachinon, indolochinony, a także reaktywne formy tlenu (ROS). W warunkach fizjologicznych szkodliwe oddziaływanie wymienionych półproduktów są niwelowane przez wiele białek regulujących biochemiczny proces melanogenezy.

Autofagia odgrywa kluczową rolę w procesie melanogenezy, w regulacji której uczestniczą związane z autofagią białka. Istotę autofagii stanowi udział w mechanizmach zaangażowanych w syntezę melaniny w melanosomach, a także metabolizm melaniny. W tym procesie uczestniczy szlak AMPK/mTOR inicjowany przez sygnalizację kinazy tyrozynowej FGF7/FGF7R. Autofagia wpływa także na funkcje melaniny, takie jak ochrona przed uszkodzeniami DNA wywołanymi promieniowaniem UV, utrzymanie homeostazy skóry oraz modulacja odporności środowiskowej.

Autofagia – poprzez związane z autofagią regulatory powstawania autofagosomów – uczestniczy w tworzeniu i dojrzewaniu melanosomów, a także reguluje melanogenezę. W tym mechanizmie autofagia uczestniczy również w degradacji melanosomów w naskórku oraz w proliferacji melanocytów, a także odgrywa istotną rolę w definiowaniu pigmentacji skóry poprzez regulację degradacji melanosomów w keratynocytach i melanosomach. Melanosomy mogą ulegać także degradacji lizosomalnej, co ma miejsce w komórkach siatkówki.

Poza powyższym autofagia uczestniczy w regulacji środowiska życia i rozwoju melanocytów.

Komórki Merkla

Komórki Merkla występują powszechnie w całym naskórku i charakteryzują się dużą rotacją oraz różnicowaniem terminalnym, ze specjalizacją pozwalającą na komunikowanie się z neuronami skórnymi w zakresie czucia skórnoego. W porównaniu do keratynocytów komórki Merkla mają dłuższą żywotność, a do różnicowania oraz usuwania uszkodzonych białek/organeli omawiane komórki wymagają autofagii.

W komórkach Merkla z niedoborem mediatora autofagii, którym jest białko Atg7, występuje akumulacja p62.

Komórki odporności wrodzonej

Neutrofile

Neutrofile są najliczniejszymi leukocytami, stanowiącymi około 50–70% krwinek białych w organizmie. W skórze zdrowej neutrofile występują rzadko, natomiast w stanach zapalnych są rekrutowane do skóry i wzbo-gacane. Jako komórki należące do układu odpornościowego neutrofile są odpowiedzialne za liczne funkcje, takie jak fagocytoza patogenów, degranulacja, produkcja ROS, tworzenie pułapek zewnątrzkomórkowych neutrofilii (*neutrophil extracellular trap* – NET), a także wydzielanie IL-1 β .

Mechanizm autofagii w neutrofilach jest indukowany zarówno w sposób zależny od fagocytozy (w przypadku *Escherichia coli*), jak i od fagocytozy niezależny (przy udziale IL-1 β , rapamycyny i antagonistów TLR).

Autofagia jest niezbędna dla biologii neutrofilii oraz ich funkcji efektorowych takich jak degranulacja, produkcja reaktywnych form tlenu (ROS za pośrednictwem NADPH-oksydazy), a także uwalnianie NET. Autofagia pełni też krytyczną rolę w zapaleniu wywołanym przez neutrofile i chroni przez patogenami.

W wymienionych procesach autofagia wspiera neutrofile. W procesie fagocytozy sygnalizacja TLR inicjuje rekrutację LC3 do fagosomów, co prowadzi do autofagicznej degradacji patogenów. Sygnalizacja TLR aktywuje oksydazę NOX2 NADPH, która aktywuje ROS, co jest warunkiem wstępnym fagocytozy związanej z LC3. Z kolei niedobór autofagii skutkuje zmniejszoną produkcją ROS za pośrednictwem NADPH, a także zmniejszeniem wydzielania interleukiny IL-1 β .

Aktywowane neutrofile uwalniają się do fagosomów lub wydzielają wstępnie uformowane białka przeciwbakteryjne oraz zapalne. Wymienione białka są zlokalizowane w ziarnistościach cytoplazmatycznych, zwanych granulkami (Tabela 2.2.1.), i z nich uwalniane w procesie degranulacji. Białka pochodzące z degranulacji warunkują główne funkcje neutrofilii, takie jak chemotaksja, aktywność przeciwdrobnoustrojowa, a także odpowiedzialna za niszczenie mikroorganizmów sieć NET, która powstaje przez uwolnienie z neutrofilów do przestrzeni pozakomórkowej zawartości jądra komórkowego wraz ze składnikami ich ziarnistości (granulek). Rusztowanie NET stwarza platformę dla eksternalizowania do dotkniętych tkanek wysoce skoncentrowanych składników granulek. Autofagia odgrywa istotną rolę w regulacji

procesów degranulacji neutrofilii; niedobór autofagii znacząco zmniejsza degranulację neutrofilii *in vitro* i *in vivo*. Ponadto niedobór autofagii neutrofilii zmniejsza także generowanie ROS. Z kolei hamowanie oksydazy NADPH zmniejsza degranulację neutrofilii, co wskazuje na jej rolę pośredniczącą w oddziaływaniu autofagii na degranulację.

Poza tym autofagia odgrywa krytyczną rolę w granulopoezie, wpływając na różnicowanie komórek progeniturowych linii mieloidalnej w kierunku neutrofilii. W szczególności autofagia pełni rolę regulatora metabolizmu komórkowego w komórkach macierzystych hematopoezy (HSC), co ma kluczowe znaczenie w regulacji spoczynku i różnicowania tych komórek.

W procesie selektywnej autofagii-mitofagii realizowane jest oczyszczanie uszkodzonych mitochondriów, co zapobiega kumulacji ROS w HSC i – w konsekwencji – do ochrony HSC przed uszkodzeniem, a ostatecznie przed apoptozą. Do uszkodzenia HSC prowadzi utrata przez te komórki białka Atg7, co powoduje silną mieloproliferację, wykazującą cechy podobne do występujących w ostrej białaczce szpikowej. Na homeostazę HSC wpływa także hiperaktywna mitofagia spowodowana usunięciem genu kodującego AAA+-ATPazę Atad3a; to prowadzi do zaburzenia różnicowania w kierunku linii mieloidalnej.

Kolejnym elementem wskazującym na znaczenie autofagii w granulopoezie jest jej udział w degradacji kropelek lipidowych, co jest konieczne do zasilania fosforylacji oksydacyjnej (OxPhos) kwasami tłuszczowymi. W wyniku tego procesu dochodzi do szybkiego przejścia z glikolizy do OXPHOS,

niezbędnego w późnych etapach różnicowania neutrofilii.

Autofagia pełni funkcje w neutrofilach przez całe ich życie, aż po aktywną śmierć komórki o charakterze NETozy.

Makrofagi

Makrofagi są komórkami rezydentnymi naskórka i skóry właściwej, niezbędnymi do utrzymania prawidłowego stanu układu immunologicznego, w tym wspomagania utrzymania immunotolerancyjnego środowiska skóry. Makrofagi odpowiadają również za stan zapalny oraz gojenie się ran. Makrofagi pochłaniają i degradują patogeny w procesie fagocytozy.

Makrofagi w skórze, określane jako melanofagi, wykazują właściwości pochłaniania melanosomów lub resztek melanocytów i melaniny, które następnie są degradowane w procesie autofagii. Podobnie jak w przypadku neutrofilii w trawieniu fagosomów przez makrofagi wykorzystywany jest mechanizm autofagiczny wyzwalany przez sygnalizację receptora Toll-podobnego (TLR). Poza tym autofagia zachodzi poprzez szlaki sygnalizacji zapalnej w makrofagach. W procesie autofagii makrofagi degradują też część inflamasomu, co hamuje jego aktywację i zwiększa wydzielanie IL-1 β oraz ogranicza produkcję IL-1 β .

Makrofagi mogą także oddziaływać na bakterie w procesie autofagii selektywnej – ksenofagii, w czym uczestniczy cytozolowy czujnik DNA, cykliczna syntetaza GMP-AMP (cGAS).

Komórki dendrytyczne naskórka

Komórki dendrytyczne naskórka (*epidermal dendritic cells* – EDCs), określane również jako komórki Langerhansa (LCs), są

komórkami rezydentnymi zlokalizowanymi wśród keratynocytów naskórka; komórki promują tolerancję naskórka na stresory środowiskowe. Aktywowane migrują do węzłów chłonnych drenujących, gdzie wspomagają polaryzację limfocytów T poprzez prezentację antygenów w celu indukowania adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. W tym procesie antygeny cytozolowe są prezentowane komórkom T CD4+ lub CD8+ (lub krzyżowo) poprzez cząsteczki MHC klasy II i MHC klasy I (odpowiednio), do czego jest niezbędny proces autofagii; autofagia umożliwia prezentację antygenów cytozolowych przez cząsteczki klasy MHC II. Autofagia kanoniczna bierze udział w wewnątrzkomórkowym procesie umieszczania antygenów w komorach ładowania antygenów dla cząsteczek MHC klasy II, co umożliwia błonie autofagosomalnej połączenie z przedziałem ładowania MHC II i umożliwia skuteczną prezentację głównego układu zgodności tkankowej klasy II. Wymieniony rodzaj autofagii konstytutywnie i wydajnie dostarcza białka cytozolowe do prezentacji MHC klasy II i może przyczyniać się do intensyfikowania stymulacji pomocniczych komórek T. Generalnie jednak uznaje się, że mechanizm autofagii występuje wyłącznie w podtypach komórek dendrytycznych uczestniczących w prezentacji krzyżowej, jednak w sposób zróżnicowany i w zależności od formy antygenów. Oprócz autofagii kanonicznej autofagia niekanoniczna (selektywana) przyczynia się do immunosupresji LCs w naskórku.

Poza tym LCs i komórki dendrytyczne skóry właściwej mogą indukować reakcje prozapalne oraz interferonowe (IFN). Z kolei IFN typu I może indukować autofagię

podczas infekcji wirusowej, chorób autoimmunologicznych i niektórych nowotworów.

Generalnie proces autofagii jest niezbędny dla komórek Langerhansa do mechanizmu prezentacji antygenów, usuwania patogenów, a także do utrzymania immunosupresji, a w konsekwencji – do homeostazy immunologicznej naskórka.

Komórki tuczne

Komórki tuczne (*mast cells* – mastocyty – MC) są rodzajem granulocytów krytycznych dla alergicznych reakcji zapalnych. Wymienione reakcje zachodzą na drodze szybkiej egzocytozy ziarnistości zawierających wstępnie uformowane mediatory, takie jak histamina i heparyna, poza tym cytokiny, chemokiny, metabolity kwasu arachidonowego, a także poprzez produkcję i wydzielanie specyficznego zestawu mediatorów określanych jako „sekretom”, w którego skład wchodzi wstępnie uformowane mediatory zszyntetyzowane przez komórkę oraz zawarte w ziarnistości cytoplazmatycznych. Ta grupa obejmuje proteazy serynowe, w szczególności takie jak tripsyna i chymaza. Chymaza jest ściśle zaangażowana w mechanizmy zapalenia i alergii, angiogenezę, onkogenezę, przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej tkanki łącznej oraz zależne od histaminy zmiany narządowe.

W aktywacji komórek tucznych i mechanizmie ich degranulacji oraz uwalniania mediatorów zapalnych z ziarnistości do przestrzeni pozakomórkowej uczestniczy interakcja antygenów/alergenów z IgE oraz późniejsze wiązanie tego kompleksu z receptorem IgE o wysokim powinowactwie FcεRI. Natomiast w degranulacji komórek tucznych kluczową rolę odgrywa autofagia,

mimo że nie jest ona niezbędna do rozwoju omawianych komórek. W wymienionych procesach uczestniczą mitochondria, które odgrywają ważną rolę zarówno w regulacji autofagii, jak i aktywacji komórek tłuszcznych.

Autofagia jest indukowana w komórkach tłuszcznych nawet w warunkach pełnego odżywienia, a marker autofagosomów (LC3-II) lokalizuje się w ziarnistościach wydzielniczych. Z kolei komórki tłuszczne pochodzące ze szpiku kostnego (*bone marrow-derived mast cells* – BMMCs) z niedoborem białka Atg7 nie wykazują upośledzenia rozwoju oraz produkcji cytokin po stymulacji antygenem, natomiast wykazują upośledzenie degranulacji, co skutkuje słabą odpowiedzią na bierne reakcje anafilaktyczne skóry. Ponadto receptor dopaminy D3 (*dopamine D3 receptor* – D3R) komórek tłuszcznych indukuje autofagiczną degradację TLR4, co hamuje nadmierne zapalenie.

Wrodzone komórki limfoidalne

Do rozwoju wrodzonych komórek limfoidalnych (ILC) grupy 1, 2 i 3, podobnie jak do rozwoju dojrzałych komórek NK, jest niezbędna autofagia, w tym składnik mechanizmu autofagii, jakim jest białko Atg5. Autofagia jest też niezbędna do przeżycia limfocytów u osób z limfopenią.

Komórki NK

Autofagia odgrywa kluczową rolę w rozwoju i odpowiedzi immunologicznej komórek NK. Autofagia zależna od białka forkhead box O1 (*forkhead box protein 1* – FoxO1) jest wymagana do rozwoju komórek NK oraz wrodzonej odporności. Jednak wymagana do rozwoju NK silna autofagia ma miejsce

w niedojrzałych komórkach NK (*immature NK* – iNK). Autofagia chroni żywotność omawianych komórek w okresie ich rozwoju. Temu celowi służy usuwanie uszkodzonych mitochondriów oraz wewnątrzkomórkowych ROS. Natomiast komórki NK progenitorowe z niedoborem białka Atg5 nie mogą się rozwinąć do kolejnych postaci komórek takich jak iNK czy NK. Defekty autofagii prowadzą do uszkodzenia mitochondriów, co prowadzi do akumulacji ROS oraz apoptozy komórek.

W celu zabijania komórek docelowych komórki NK tworzą małe ziarnistości wydzielające perforynę – glikoproteinę o masie 70 kDa, a także proteazy serynowe określane jako granzymy. Z kolei autofagia ukie-
runkowana przez hamowanie Beclin 1 może zwiększać liczbę komórek NK.

Komórki odporności adaptacyjnej

Limfocyty T

Homeostaza limfocytów T jest ściśle regulowana przez rozmaite czynniki, takie jak cytokiny, antygeny oraz sygnały kostymulujące. Centralnym elementem wymienionej regulacji jest skomplikowana równowaga między przeżyciem komórki a apoptozą. Równowaga ta jest determinowana przez czynniki pro- i antyapoptotyczne, do których są zaliczane białka Bcl-2/Bcl-xL z rodziny Bcl (w wewnętrznej drodze śmierci) oraz Fas/FADD z superrodziny receptorów śmierci czynnika martwicy nowotworu (TNF) (w zewnętrznej drodze śmierci). Poza powyższym w homeostazie limfocytów T krytyczną rolę odgrywa autofagia jako komórkowy proces katabolityczny.

Tabela 2.2.1. Ziarnistości (granulki) neutrofilii

Rodzaje granulek	Charakterystyka
granulki pierwotne (azurofilne)	struktury cytoplazmatyczne magazynujące elastazę neutrofilową, mieloperoksydazę (MPO), katepsynę G oraz defensyny
granulki wtórne (swoiste)	struktury cytoplazmatyczne zawierające głównie oksydazę NADPH, laktoferynę, pentraksynę 3 oraz metaloproteinazę macierzy 9 (żelatynazę)
granulki trzeciorzędowe	struktury cytoplazmatyczne wzbogacone w żelatynazę, ale z deficytem laktoferyny
pęcherzyki wydzielnicze	struktury cytoplazmatyczne bogate w fosfatazę alkaliczną, a także różne białka błony komórkowej oraz osocza pochodzące z endocytozy

Autofagia stanowi ścieżkę regulującą zarówno limfocyty rozwijające się, jak i limfocyty dojrzałe, a także odgrywa istotną rolę w wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Od poziomu autofagii w nabłonku grasicy zależą skład oraz proliferacja, przeżycie oraz funkcje limfocytów T obwodowych. Poza tym autofagia promuje prezentację peptydów oraz białek źródłowych wewnątrzkomórkowych w komorach ładowania MHC klasy II oraz późniejszą ich prezentację limfocytom T CD4+.

Limfocyty T rezydują w skórze komórki krwi obwodowej, zaangażowane są w adaptacyjną odpowiedź immunologiczną, charakteryzując się obecnością takich czynników jak: 1) receptor komórek T (TCR), zdolny do swoistego rozpoznawania antygeny, aktywacji autofagii, indukcji ROS i stymulacji czynnika jądrowego aktywowanych limfocytów T (*nuclear factor of activated T-cells 1* – NFATC1); 2) białko błonowe związane z lizosomem 2 (*lysosome-associated membrane protein 2* – LAMP-2). Autofagia jest kluczowym regulatorem homeostazy limfocytów T, w tym ich przeżycia, aktywacji i różnicowania. Różne formy procesów

autofagicznych mogą także określać wielkość odpowiedzi limfocytów T na zaangażowanie TCR, przetrwanie komórek T oraz generowanie ich pamięci.

Autofagia jest niezbędna do przeżycia oraz proliferacji dojrzałych limfocytów T. Komórki T z niedoborem białek Atg3, Atg5 lub Pi3KC3/Vps 34 nie są zdolne do wydajnej proliferacji. Z kolei proliferacja komórek T z niedoborem Atg7 jest wadliwa. Ostatecznie niedobór autofagii komórek T uniemożliwia wejście w (należącą do grupy interfazy) fazę S cyklu komórkowego po stymulacji receptora komórek T (TCR). Do głównego negatywnego regulatora cyklu komórkowego w limfocytach należy inhibitor kinazy 1 B zależnej od cyklin (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1B* – CDKN1B), który jest gromadzony w naiwnych komórkach T pozbawionych autofagii. Tworzący polimery naturalny CDKN1B jest fizjologicznie związany z białkiem receptora/adaptora SQSTM1/p62 (sekwestrom 1). Autofagia jest wymagana do utrzymania poziomu ekspresji CDKN1B w naiwnych limfocytach T oraz utrzymania selektywnej degradacji CDKN1B po stymulacji TCR.

Autofagia wpływa na łagodzenie stanów zapalnych oraz regulację odpowiedzi immunologicznej przez rezydujące w skórze limfocyty T regulatorowe (Treg) pamięci. Z kolei komórki Treg, charakteryzujące się ekspresją czynnika ekspresyjnego Foxp3, tłumią odpowiedź autoimmunologiczną poprzez hamowanie mechanizmu autofagii. W komórkach dendrytycznych z defektem autofagii są poważnie uszkodzone prezentacja antygenów oraz odpowiedź komórek CD4+.

W określonych warunkach fizjologicznych lub patologicznych autofagia może także promować śmierć limfocytów T.

- **Epidermalne limfocyty T alfa beta (T $\alpha\beta$)** (limfocyty T CD8+ i limfocyty T CD4+) tworzą długotrwałą pamięć rezydentnych komórek T (*resident memory T-cell* – TRM) w skórze. Komórki te charakteryzują się długą przeżywalnością i utrzymywaniem się w skórze po zakończeniu reakcji immunologicznej. Dzięki temu możliwa jest szybka ochrona przed przyszłymi potencjalnymi ekspozycjami na patogeny lub alergen.

Limfocyty Treg pamięci rezydentnej skóry regulują odpowiedź immunologiczną oraz regulują stany zapalne poprzez autofagię. Limfocyty Treg, które stanowią 20–60% populacji limfocytów T CD4+, wpływają łagodząco na zaburzenia autoimmunologiczne poprzez hamowanie autofagii komórek dendrytycznych (DC). Foxp3+ Treg upośledzają mechanizm autofagii CD w sposób zależny od białka cytotoksycznego związanego z limfocytami T 4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4* – CTLA4). DC z niedoborem autofagii wykazują zmniejszony

potencjał immunogeny, w wyniku czego nie dochodzi do indukowania specyficznych dla autoantygenów komórek T CD4+ mediacji autoimmunizacji. Wiązanie CTLA4 promuje aktywację osi Pi3K/Akt/mTOR i wyklucza jądrowe FoxO1 w DC, co zmniejsza transkrypcję składnika autofagii, jakim jest białko związane z mikrotubulami i łańcucha lekkiego 3β (Lc3 β). Ponadto CD leczone białkiem fuzyjnym złożonym z regionu Fc IgG1 i domeny pozakomórkowej CTLA4 (CTLA4-Ig) charakteryzują się obniżonym tworzeniem autofagosomów. Natomiast limfocyty Treg z niedoborem białka Atg7 nie wpływają na homeostazę skóry.

- **Epidermalne limfocyty T gamma delta (T $\gamma\delta$)** należą do pierwszych limfocytów T, które rozwijają się w grasicy. U ludzi stanowią 1–5% krążącego przedziału limfocytów T w krwi oraz wtórnych narządach limfoidalnych. Natomiast w tkankach nabłonkowych, takich jak naskórek, przewód pokarmowy oraz układ rozrodczy, określone podzbiory limfocytów T $\gamma\delta$ stanowią 10–100% liczby limfocytów. W tych lokalizacjach limfocyty T $\gamma\delta$ wyrażają tkankowo specyficzne receptory, jednak bez wyraźnej różnorodności. Podzbiory nabłonkowych limfocytów T $\gamma\delta$ stanowią część większej grupy limfocytów rezydujących określanych mianem limfocytów wewnątrz nabłonkowych (*intra-epithelial lymphocytes* – IEL). Generalnie T $\gamma\delta$ charakteryzują się zdolnością rozpoznawania antygenów, tropizmem tkankowym oraz funkcją cytotoksyczną. Umiejscowione wewnątrz nabłonkowy limfocyty T $\gamma\delta$

nadzorują barierę oraz pomagają w homeostazie i naprawie tkanek.

Spśród skórnych limfocytów $\gamma\delta$ T występujące w naskórku są określane jako dendrytyczne naskórkowe limfocyty T $\gamma\delta$ (*dendritic epidermal T $\gamma\delta$ cells* – DETCs), a występujące w skórze właściwej – jako skórne limfocyty T $\gamma\delta$ (*dermal $\gamma\delta$ T cells* – DTCs). Limfocyty T $\gamma\delta$ produkujące IL-17, tworząc pulę długotrwałej pamięci w skórze, pośredniczą w naprawie tkanek. Poza tym T $\gamma\delta$ odpowiadają za utrzymanie homeostazy, gojenie ran oraz produkcję cytokin, takich jak insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1), TNF- α oraz czynnik wzrostu keratynocytów (KGF-1). Aktywowane DETCs, które wykazują bliskie związki z keratynocytami, uczestniczą w gojeniu ran poprzez uwalnianie czynników wzrostu keratynocytów KGF-7 i KGF-10 oraz chemokin. Limfocyty T $\gamma\delta$ przechodzą autofagię, co pozwala im przetrwać w nieobecności cytokin.

Limfocyty T $\gamma\delta$ i T $\alpha\beta$, łącznie z limfocytami B, występują łącznie u wszystkich kręgowców, z wyjątkiem najbardziej prymitywnych. Jakkolwiek limfocyty T $\gamma\delta$ i T $\alpha\beta$ wyraźnie różnią się pod względem rozpoznawania i aktywacji antygenów, a także pod względem funkcji efektorowej specyficznej dla antygenów, każda z wymienionych populacji przyczynia się do kompetencji immunologicznej gospodarza. Omawiane komórki uczestniczą w ustanawianiu oraz regulacji odpowiedzi zapalnej; w stanach infekcji limfocyty T $\gamma\delta$, które zajmują unikalne nisze czasowe i funkcjonalne w obronie immunologicznej gospodarza, reagują wcześniej niż limfocyty T $\alpha\beta$ pojawiające się później, gdy liczba patogenów zaczyna się obniżać.

Limfocyty B

Limfocyty B, jako komórki wchodzące w skład adaptacyjnego układu odpornościowego, zasiedlają warstwy skóry właściwej i wytwarzają przeciwciała. W różnicowaniu oraz przeżyciu komórek B rolę odgrywa białko Atg5. Autofagia, którą indukują autoprzeciwciała, przyczynia się do przeżycia podgrup limfocytów B, w tym rozwijających się komórek pre-B, a także komórek B1 i B. Wpływ autofagii na limfocyty B oraz wymieniony rodzaj odporności może determinować etiologię chorób autoimmunologicznych i autozapalnych. Autofagia ułatwia wrodzone wykrywanie patogenów i usuwanie patogenów, prezentację antygenów oraz homeostazę limfocytów.

Fibroblasty skóry właściwej

Autofagia w fibroblastach skóry właściwej jest niezbędnym elementem naprawy komórkowej w procesach starzenia i procesach utrzymania homeostazy skóry w przypadkach uszkodzeń lub podrażnienia wywołanych przez czynniki zewnętrzne, w tym promieniowanie UVA.

Mimo że autofagia odgrywa kluczową rolę w przeciwdziałaniu starzeniu się, cechą starzejących się fibroblastów skórnych jest upośledzenie ich odpowiedzi autofagicznej, co skutkuje pogorszeniem integralności skóry właściwej oraz jej kruchością.

Przewlekła ekspozycja na promieniowanie UVA zwiększa liczbę autofagosomów w normalnych fibroblastach skóry, czemu sprzyja zwiększenie poziomu białka/adaptora p62, białka błonowego związanego z lizosomami 1 (LAMP1) oraz lizosomów. Natomiast rola autofagii zmniejsza się z powodu dysfunkcji

lizosomów. Poza tym promieniowanie UVA i UFB upośledza autofagiczno-lizosomalny klirens proteolityczny uszkodzonych organelli komórkowych. W tym mechanizmie uczestniczy spowodowana przez promieniowanie aktywacja proteaz, katepsyn B i L, co ma miejsce na skutek aktywacji sygnalizacji JAK2-STAT3 oraz obniżenia funkcji sirtuiny 1 (SIRT1) należącej do rodziny sirtuin – cichego regulatora informacji 2 (*silent information regulator 2 protein* – SIR2) i wielofunkcyjnego czynnika regulującego transkrypcję zależną od dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NAD⁺), a także regulowaną za pośrednictwem czynnika transkrypcyjnego FoxO1, odpowiedzialnego za promowanie pamięci i powstrzymywanie wyczerpania w ludzkich komórkach CAR-T – genetycznie zmodyfikowanych limfocytach T (*chimeric antigen receptor T*).

W odpowiedzi na UVB fibroblasty skórne są głównymi komórkami wydzielającymi metaloproteinazy macierzy (MMP) takie jak MMP-1 (kolagenaza), MMP-2 (żelatynaza A), MMP-3 (stromelizyna 1) i MMP-9 (żelatynaza B). Poprzez modulację MMP autofagia reguluje metabolizm macierzy zewnątrzkomórkowej (ECM). Zaburzona aktywność autofagiczna młodych fibroblastów leczonych inhibitorami proteazy lizosomalnej skutkuje zniszczeniem protokolagenu typu 1, do czego dochodzi poprzez ekspresję MMP-1. Generalnie autofagia w fibroblastach skórnych odgrywa kluczową rolę w degradacji ECM, a także degradacji kolagenu za pośrednictwem MMP.

Poza powyższym w regulacji autofagii uczestniczy także transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β), który zwiększa

ekspresję mRNA, Beclin 1 oraz białek Atg5 i Atg7. Te procesy zachodzą poprzez regulację poprzez kinazę terminalną c-Jun NH2 oraz szlaków czynników transkrypcyjnych SMAD, kluczowych dla szlaku przekazywania sygnału, który pośredniczy w funkcjach nadrodziny cytokin TGF-β.

Piśmiennictwo

Bariera skórna

1. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), 1817, doi: 10.3390/biomedicines10081817.
2. Liu C., Gu L., Ding J., Meng Q., Li N., Dai G. i wsp., *Autophagy in skin barrier and immune-related skin diseases*, J. Dermatol. 2021, 48(12), 1827–1837, doi: 10.1111/1346-8138.16185.
3. Ono S., Kabashima K., *The role of dendritic cells and macrophages in the skin immunity*, Nihon Rinsho Men'eki Gakkaï Kaishi 2016, 39(5), 448–454, doi: 10.2177/jsci.39.448.
4. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.-M., *The skin: an indispensable barrier*, Exp. Dermatol. 2008, 17(12), 1063–1072, doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
5. Richmond J.M., Harris J.E., *Immunology and skin in health and disease*, Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4(12), doi: 10.1101/cshperspect.a015339.
6. Sil P., Wong S.W., Martinez J., *More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.

Naskórek

1. Bergstresser P.R., Taylor J.R., *Epidermal „turnover time” – a new examination*, Br. J. Dermatol. 1977, 96(5), 503–509, doi: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb07152.x.
2. Bléry M., Mrabet-Kraiem M., Morel A., Lhospice F., Bregeon D., Bonnafous C. i wsp., *Targeting MICA/B with cytotoxic therapeutic antibodies leads to tumor control*, Open Res. Eur. 2021, 1(107), doi: 10.12688/openreseurope.13314.2.
3. Chorro L., Sarde A., Li M., Woollard K.J., Chambon P., Malissen B. i wsp., *Langerhans cell (LC) proliferation mediates neonatal development, homeostasis, and inflammation-associated expansion of the epidermal LC network*, J. Exp. Med. 2009, 206(13), 3089–3100, doi: 10.1084/jem.20091586.
4. Clary R.C., Jenkins B.A., Lumpkin E.A., *Spatiotemporal dynamics of sensory neuron and Merkel-cell remodeling are decoupled during epidermal homeostasis*, bioRxiv 2023, 14, doi: 10.1101/2023.02.14.528558.
5. Clausen B.E., Kel J.M., *Langerhans cells: critical regulators of skin immunity?* Immunol. Cell Biol. 2010, 88(4), 351–360, doi: 10.1038/icb.2010.40.
6. Clayton K., Vallejo A.F., Davies J., Sirvent S., Polak M.E. i wsp., *Langerhans cells – programmed by the epidermis*, Front. Immunol. 2017, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.01676.
7. Coffey F., Lee S.Y., Buus T.B., Holst Lauritsen J.P., Wong G.W., Joachims M.L. i wsp., *The TCR ligand-inducible expression of CD 73 marks $\gamma\delta$ lineage commitment and a metastable intermediate in effector specification*, J. Exp. Med. 2014, 211(2), 329–343, doi: 10.1084/jem.20131540.
8. Constant P., Davodeau F., Peyrat M.A., Poguët Y., Puzo G., Bonneville M. i wsp., *Stimulation of human gamma delta T cells by nonpeptidic mycobacterial ligands*, Science 1994, 264(5156), 267–270, doi: 10.1126/science.814666.
9. Cowland J.B., Borregaard N., *Granulopoiesis and granules of human neutrophils*, Immunol. Rev. 2016, 273(1), 11–28, doi: 10.1111/imr.12440.
10. Cui Y.-Z., Man X.-Y., *Biology of melanocytes in mammals*, Front. Cell Dev. Biol. 2023, 11, doi: 10.3389/fcell.2023.1309557.
11. Doebel T., Voisin B., Nagao K., *Langerhans cells – the macrophages in dendritic cell clothing*, Trends Immunol. 2017, 38(11), 817–828, doi: 10.1016/j.it.2017.06.008.
12. Dudley E.C., Girardi M., Owen M.J., Hayday A.C., *Alpha beta and gamma delta T cells can share a late common precursor*, Curr. Biol. 1995, 5(6), 659–669, doi: 10.1016/s0960-9822(95)00131-x.
13. Elias P.M., *The skin barrier as an innate immune element*, Semin Immunopathol. 2007, 29(1), 3–14, doi: 10.1007/s00281-007-0060-9.
14. Foppoli M., Ferreri A.J.M., *Gamma-delta t-cell lymphomas*, Eur. J. Haematol. 2015, 94(3), 206–218, doi: 10.1111/ejh.12439.
15. Gober H.-J., Kistowska M., Angman L., Jenö P., Mori L., De Libero G., *Human T cell receptor gammadelta cells recognize endogenous mevalonate*

- metabolites in tumor cells*, J. Exp. Med. 2003, 197(2), 163–168, doi: 10.1084/jem.20021500.
16. Grond S., Radner F.P.W., Eichmann T.O., Kolb D., Grabner G.F., Wolinski H. i wsp., *Skin barrier development depends on CGI-58 protein expression during late-stage keratinocyte differentiation*, J. Invest. Dermatol. 2017, 137(2), 403–413, doi: 10.1016/j.jid.2016.09.025.
 17. Halata Z., Grim M., Bauman K., Friedrich Sigmund Merkel and his „Merkel cell”, *morphology, development, and physiology: review and new results*, Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol. 2003, 271(1), 225–239, doi: 10.1002/ar.a.10029.
 18. Hanukoglu I., Boggula V.R., Vaknine H., Sharma S., Kleyman T., Hanukoglu A., *Expression of epithelial sodium channel (ENaC) and CFTR in the human epidermis and epidermal appendages*, Histochem. Cell Biol. 2017, 147(6), 733–748, doi: 10.1007/s00418-016-1535-3.
 19. Harvima I.T., Nilsson G., *Mast cells as regulators of skin inflammation and immunity*, Acta Derm. Venereol. 2011, 91(6), 644–650, doi: 10.2340/00015555-1197.
 20. Heath W.R., Carbone F.R., *The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells*, Nat. Immunol. 2013, 14(10), 978–985, doi: 10.1038/ni.2680.
 21. Hooper J.K., Eggink L.L., *The discovery and function of filaggrin*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(3), doi: 10.3390/ijms23031455.
 22. Iizuka H., *Epidermal turnover time*, J. Dermatol. Sci. 1994, 8(3), 215–217, doi: 10.1016/0923-1811(94)90057-4.
 23. Jaitley S., Saraswathi T.R., *Pathophysiology of Langerhans cells*, J. Oral Maxillofac. Pathol. 2012, 16(2), 239–244, doi: 10.4103/0973-029X.99077.
 24. Jensen J.M., Proksch E., *The skin's barrier*, G. Ital. Dermatol. Venereol. 2009, 144(6), 689–700.
 25. Kabelitz D., *Small molecules for the activation of human gammadelta T cell responses against infection*, Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 2008, 3(1), 1–9, doi: 10.2174/157489108783413218.
 26. Kabelitz D., *Gamma delta T cells ($\gamma\delta$ T cells) in health and disease: In memory of Professor Wendy Havran*, Cells 2020, 9(12), doi: 10.3390/cells9122564.
 27. Kaplan D.H., *In vivo function of Langerhans cells and dermal dendritic cells*, Trends Immunol. 2010, 31(12), 446–451, doi: 10.1016/j.it.2010.08.006.
 28. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
 29. Li Z., Hu L., Elias P.M., Man M.Q., *Skin care products can aggravate epidermal function: studies in a murine model suggest a pathogenic role in sensitive skin*, Contact Dermatitis 2018, 78(2), 151–158, doi: 10.1111/cod.12909.
 30. Manz M.G., Boettcher S., *Emergency granulopoiesis*, Nat. Rev. Immunol. 2014, 14(5), 302–314, doi: 10.1038/nri3660.

31. Maricich S.M., Wellnitz S.A., Nelson A.M., Lesniak D.T., Gerling G.J., Lumpkin E.A. i wsp., *Merkel cells are essential for light-touch responses*, Science 2009, 324(5834), 1580–1582, doi: 10.1126/science.1172890.
32. Martin M.L., Gordon K., Pinto L., Bushnell D.M., Chau D., Viswanathan H.N., *The experience of pain and redness in patients with moderate to severe plaque psoriasis*, J. Dermatol. Treat. 2015, 26(5), 401–405, doi: 10.3109/09546634.2014.996514.
33. Matsui T., *Epidermal barrier development via corneoptosis: a unique form of cell death in stratum granulosum cells*, J. Dev. Biol. 2023, 11(4), doi: 10.3390/jdb11040043.
34. Mayadas T.N., Cullere X., Lowell C.A., *The multifaceted functions of neutrophils*, Annu. Rev. Pathol. 2014, 9, 181–218, doi: 10.1146/annurev-pathol-020712-164023.
35. Merad M., Ginhoux F., Collin M., *Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells*, Nat. Rev. Immunol. 2008, 8(12), 935–947, doi: 10.1038/nri2455.
36. Merad M., Manz M.G., Karsunsky H., Wagers A., Peters W., Charo I. i wsp., *Langerhans cells renew in the skin throughout life under steady-state conditions*, Nat. Immunol. 2002, 3(12), 1135–1141, doi: 10.1038/ni852.
37. Mintern J.D., Macri C., Chin W.J., Panozza S.E., Segura E., Patterson N.L. i wsp., *Differential use of autophagy by primary dendritic cells specialized in cross-presentation*, Autophagy 2015, 11(6), 906–917, doi: 10.1080/15548627.2015.1045178.
38. Moehring F., Halder P., Seal R.P., Stucky C.L., *Uncovering the cells and circuits of touch in normal and pathological settings*, Neuron 2018, 100(2), 349–360, doi: 10.1016/j.neuron.2018.10.019.
39. Morrison K.M., Miesegaes G.R., Lumpkin E.A., Maricich S.M. i wsp., *Mammalian Merkel cells are descended from the epidermal lineage*, Dev. Biol. 2009, 336(1), 76–83, doi: 10.1016/j.ydbio.2009.09.032.
40. Moore J.L., Greco V., *Functional cell death, corneoptosis, requires temporally controlled intracellular acidification*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2021, 118(22), doi: 10.1073/pnas.2106633118.
41. Nagano H., Mizuno N., Sato H., Mizutani E., Yanagida A., Kano M. i wsp., *Skin graft with dermis and appendages generated in vivo by cell competition*, Nat. Commun. 2024, 15(1), 3366, doi: 10.1038/s41467-024-47527-7.
42. Penninger J.M., Timms E.T., Shahinian A., Jezo-Bremond A., Nishina H., Ionescu J. i wsp., *Alloreactive gamma delta thymocytes utilize distinct costimulatory signals from peripheral T cells*, J. Immunol. 1995, 155(8), 3847–3855.
43. Proksch E., Brandner J.M., Jensen J.-M., *The skin: an indispensable barrier*, Exp. Dermatol. 2008, 17(12), 1063–1072, doi: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
44. Proksch E., Fölster-Holst, Bräutigam M., Sepehrmanesh M., Feiffer S., Jensen J.M., *Role of the epidermal barrier in atopic dermatitis*, J. Dtsch.

- Dermatol. Ges. 2009, 7(10), 899–910, doi: 10.1111/j.1610-0387.2009.07157.x.
45. Rampoldi F., Ullrich L., Prinz I., *Revisiting the interaction of $\gamma\delta$ T-cells and B-cells*, Cells 2020, 9(3), doi: 10.3390/cells9030743.
 46. Reddy M.B., Guy R.H., Bunge A.L., *Does epidermal turnover reduce percutaneous penetration?*, Pharm. Res. 2000, 17(11), 1414–1419, doi: 10.1023/a:1007522200422.
 47. Richmond J.M., Harris J.E., *Immunology and skin in health and disease*, Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4(12), doi: 10.1101/cshperspect.a015339.
 48. Romani N., Clausen B.E., Stoitzen P., *Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin*, Immunol. Rev. 2010, 234(1), 120–141, doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00886.x.
 49. Rousselle P., Laigle C., Rousselet G., *The basement membrane in epidermal polarity, stemness, and regeneration*, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2022, 323(6), 1807–1822, doi: 10.1152/ajp-cell.00069.2022.
 50. Simon L., Kim K.S., Kanneganti K., *Effects of epidermal turnover on the dynamics of percutaneous drug absorption*, Math Biosci. 2011, 229(1), 16–21, doi: 10.1016/j.mbs.2010.10.004.
 51. Slominski A., *Neuroendocrine activity of the melanocyte*, Exp. Dermatol. 2009, 18(9), 760–763, doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00892.x.
 52. Slominski A., Wortsman J., Plonka P.M., Schallreuter K.U., Paus R., Tobin D.J., *Hair follicle pigmentation*, J. Invest. Dermatol. 2005, 124(1), 13–21, doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23528.x.
 53. Slominski A., Zmijewski M.A., Pawelek J., *L-tyrosine and L-dihydroxyphenylalanine as hormone-like regulators of melanocyte functions*, Pigment Cell Melanoma Res. 2012, 25(1), 14–27, doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00898.x.
 54. Szabó K., Bolla B.S., Erdei L., Balogh F., Kemény L., *Are the cutaneous microbiota a guardian of the skin's physical barrier? The intricate relationship between skin microbes and barrier integrity*, Int. J. Mol. Sci. 2023, 24(21), doi: 10.3390/ijms242115962.
 55. Takamizawa M., Fagnoni F., Mehta-Damani A., Rivas A., Engleman E.G., *Cellular and molecular basis of human gamma delta T cell activation. Role of accessory molecules in alloactivation*, J. Clin. Invest. 1995, 95(1), 296–303, doi: 10.1172/JCI117654.
 56. Talagas M., *Anatomical contacts between sensory neurons and epidermal cells: an unrecognized anatomical network for neuro-immuno-cutaneous crosstalk*, Br. J. Dermatol. 2023, 188(2), 176–185, doi: 10.1093/bjd/ljac066.
 57. Tamassia N., Bianchetto-Aguilera F., Arruda-Silva F., Gardiman E., Gasperini S., Calzetti F. i wsp., *Cytokine production by human neutrophils: revisiting the „dark side of the moon*, Eur. J. Clin. Invest. 2018, 48(suppl. 2), doi: 10.1111/eci.12952.
 58. Van Keymeulen A., Mascre G., Youseff K.K., Harel I., Michaux C., De Geest N. i wsp., *Epidermal progenitors give*

- rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis, *J. Cell Biol.* 2009, 187(1), 91–100, doi: 10.1083/jcb.200907080.
59. Vantourout P., Hayday A., *Six-of-the-best: unique contributions of $\gamma\delta$ T cells to immunology*, *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13(2), 88–100, doi: 10.1038/nri3384.
 60. Vavricka C.J., Christensen B.M., Li J., *Melanization in living organisms: a perspective of species evolution*, *Protein & Cell* 2010, 1(9), 830–841, doi: 10.1007/s13238-010-0109-8.
 61. Witherden D.A., Havran W.L., *Molecular aspects of epithelial $\gamma\delta$ T cell regulation*, *Trends Immunol.* 2011, 32(6), 265–271, doi: 10.1016/j.it.2011.03.005.
 62. Yanez D.A., Lacher R.K., Vidyarthi A., Colegio O.R., *The role of macrophages in skin homeostasis*, *Pflugers Arch.* 2017, 469(3–4), 455–463, doi: 10.1007/s00424-017-1953-7.
 63. Yasmin N., Bauer T., Modak M., Wagner K., Schuster C., Köffel R. i wsp., *Identification of bone morphogenic protein 7 (BMP7) as an instructive factor for human epidermal Langerhans cell differentiation*, *J. Exp. Med.* 2013, 210(12), 2597–2610, doi: 10.1084/jem.20130275.
 64. Zhang X., Zhu J., Zhang J., Zhao H., *Melanocyte stem cells and hair graying*, *J. Cosmet. Dermatol.* 2023, 22(6), 1720–1723, doi: 10.1111/jocd.15652.
- dermal-epidermal junction*, *Exp. Dermatol.* 2021, 30(1), 17–24, doi: 10.1111/exd.14239.
 2. Dziadek M., *Role of laminin-nidogen complexes in basement membrane formation during embryonic development*, *Experientia* 1995, 51(9–10), 901–913, doi: 10.1007/BF01921740.
 3. Hohenester E., *Structural biology of laminins*, *Essays Biochem.* 2019, 63(3), 285–295, doi: 10.1042/EBC20180075.
 4. Jayadev R., Sherwood D.R., *Basement membranes*, *Curr. Biol.* 2017, 27(6), 207–211, doi: 10.1016/j.cub.2017.02.006.
 5. Lee D.-Y., Cho K.-H., *The effects of epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts on the formation of cutaneous basement membrane in three-dimensional culture systems*, *Arch. Dermatol. Res.* 2005, 296(7), 296–302, doi: 10.1007/s00403-004-0529-5.
 6. Plikus M.V., Wang K., Sinha S., Forte E., Thompson S.M., Herzog E.L. i wsp., *Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease*, *Cell* 2021, 184(15), 3852–3872, doi: 10.1016/j.cell.2021.06.024.
 7. Pozzi A., Yurchenco P.D., Iozzo R.V., *The nature and biology of basement membranes*, *Matrix Biol.* 2017, 58, 1–11, doi: 10.1016/j.matbio.2016.12.009.
 8. Roig-Rosello E., Rousselle P., *The human epidermal basement membrane: a shaped and cell instructive platform that aging slowly alters*, *Biomolecules* 2020, 10(12), doi: 10.3390/biom10121607.
 9. Rousselle P., Laigle C., Rousselet G., *The basement membrane in epidermal*

Źródła podstawa

1. Aumailley M., *Laminins and interaction partners in the architecture of the basement membrane at the*
2. *AUTOFAGIA W BARIERZE SKÓRNEJ*

- polarity, stemness, and regeneration, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2022, 323(6), 1807–1822, doi: 10.1152/ajp-cell.00069.2022.
10. Varkey M., Ding J., Tredget E.E., *Superficial dermal fibroblast enhance basement membrane and epidermal barrier formation in tissue-engineered skin: implications for treatment of skin basement membrane disorders*, *Tissue Eng. Part A.* 2013, 20(3–4), 540–552, doi: 10.1089/ten.tea.2013.0160.
 11. Zhou S., Chen S., Pei Y.A., Pei M., *Nidogen: a matrix protein with potential roles in musculoskeletal tissue regeneration*, *Genes Dis.* 2022, 9(3), 598–609, doi: 10.1016/j.gendis.2021.03.004.

Skóra właściwa

1. Kaplan D.H., *In vivo function of Langerhans cells and dermal dendritic cells*, *Trends Immunol.* 2010, 31(12), 446–451, doi: 10.1016/j.it.2010.08.006.
2. Nguyen A.V., Soulika A.M., *The dynamics of the skin's immune system*, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(8), doi: 10.3390/ijms20081811.
3. Richmond J.M., Harris J.E., *Immunology and skin in health and disease*, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014, 4(12), doi: 10.1101/cshperspect.a015339.
4. PLOS One 2012, 7(4), doi: 10.1371/journal.pone.0035994.
5. Artis D., Spits H., *The biology of innate lymphoid cells*, *Nature* 2015, 517(7534), 293–301, doi: 10.1038/nature14189.
6. Atri C., Guerfali F.Z., Laouini D., *Role of human macrophages polarization in inflammation during infectious diseases*, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(6), doi: 10.3390/ijms19061801.
7. Bailly P., Tontti E., Hermand P., Cartron J.P., Gahmberg C.G., *The red cell LW blood group protein is an intercellular adhesin molecule which binds to CD11/CD18 leukocyte integrins*, *Eur. J. Immunol.* 1995, 25(12), 3316–3320, doi: 10.1002/eji.1830251217.
8. Bashir S., Sharma Y., Elahi A., Khan F., *Macrophage polarization: the link between inflammation and related diseases*, *Inflamm. Res.* 2016, 65(1), 1–11, doi: 10.1007/s00011-015-0874-1.
9. Belkaid Y., Segre J.A., *Dialogue between skin microbiota and immunity*, *Science* 2014, 346(6212), 954–959.
10. Blériot C., Chakarov S., Ginhoux F., *Determinants of resident tissue macrophage identity and function*, *Immunity* 2020, 52(6), 957–970, doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.014.
11. Carlson M., Nakamura Y., Payson R., O'Connell P., Leppert M., Lathrop G.M. i wsp., *Isolation and mapping of a polymorphing DNA sequence (pMCT108.2) on chromosome 18 (D18S24)*, *Nucleic Acids Res.* 1988, 16(9), doi: 10.1093/nar/16.9.4188.
12. Carmo L.A.S., Bonjour K., Ueki S., Neves J.S., Liu L., Spencer L.A. i wsp.,

Skóra jako powłoka

1. Ambarus C.A., Santegoets K.C.M., van Bon L., Wenink M.H., Tak P.P., Radstake M.R.D.J. i wsp., *Soluble immune complexes shift the TLR-induced cytokine productions of distinct polarized human macrophages subsets towards IL-10*,

- Cd63 tightly associated with intracellular, secretory events chaperoning piecemeal degradation and compound exocytosis in human eosinophils*, J. Leukoc. Biol. 2016, 100(2), 391–401, doi: 10.1189/jlb.3A1015-480R.
10. Catalán D., Mansilla M.A., Ferrier A., Soto L., Oleinika K., Aguillon J.C. i wsp., *Immunosuppressive mechanisms of regulatory B cells*, Front. Immunol. 2021, 12, doi: 10.3389/fimmu.2021.611795.
 11. Clark R.A., *Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity*, J. Invest. Dermatol. 2010, 130(2), 362–370, doi: 10.1038/jid.2009.247.
 12. Cockram T.O.J., Dundee J.M., Popescu A.S., Brown G.C., *The phagocytic code regulating phagocytosis of mammalian cells*, Front. Immunol. 2021, 12, doi: 10.3389/fimmu.2021.629979.
 13. Dainichi T., Hanakawa S., Kabashima K., *Classification of inflammatory skin diseases: a proposal based on the disorders of the three-layered defense systems, barrier, innate immunity and acquired immunity*, J. Dermatol. Sci. 2014, 76(2), 81–89, doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.010.
 14. Davis M.D.P., Plager D.A., George T.J., Weiss E.A., Gleich G.J., Leiferman K.M., *Interactions of eosinophil granule protein with skin: limits of detection, persistence, and vasopermeabilization*, J. Allergy Clin. Immunol. 2003, 112(5), 988–994, doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.028.
 15. Debes G.F., McGettigan S.E., *Skin-associated B cells in health and inflammation*, J. Immunol. 2019, 202(6), 1659–1666, doi: 10.4049/jimmunol.1801211.
 16. deCathelineau A.M., Henson P.M., *The final step in programmed cell death: phagocytes carry apoptotic cells to the grave*, Essays Biochem. 2003, 39, 105–117, doi: 10.1042/bse0390105.
 17. de Graauw E., Sitaru C., Horn M., Borradori L., Yousefi S., Simon H.U. i wsp., *Evidence for a role of eosinophils in blister formation in bullous pemphigoid*, Allergy 2017, 72(7), 1105–1113, doi: 10.1111/all.13131.
 18. De Obaldia M.E., Bhandoola A., *Transcriptional regulation of innate and adaptive lymphocyte lineages*, Annu. Rev. Immunol. 2015, 33, 607–642, doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112032.
 19. Donlon T.A., Krensky A.M., Wallace M.R., Collins F.S., Lovett M., Clayberger C., *Localization of a human T-cell-specific gene, RANTES (D17S136E), to chromosome 17q11.2-q12*, Genomics 1990, 6(3), 548–553, doi: 10.1016/0888-7543(90)90485-D.
 20. Duluc D., Delneste Y., Tan F., Moles M.P., Grimaud L., Lenoir J. i wsp., *Tumor-associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor-associated macrophages-like cells*, Blood 2007, 110(13), 4319–4330, doi: 10.1182/blood-2007-02-072587.
 21. Eidsmo L., Allan R., Caminschi I., van Rooijen N., Heath W.R., Carbone F.R., *Differential migration of epidermal and dermal dendritic cells during skin infection*, J. Immunol. 2009, 182(5), 3165–3172, doi: 10.4049/jimmunol.0802950.

22. Elias P.M., *The skin barrier as an innate immune element*, Semin Immunopathol. 2007, 29(1), 3–14, doi: 10.1007/s00281-007-0060-9.
23. Elias P.M., *Skin barrier function*, Curr. Allergy Asthma Rep. 2008, 8(4), 299–305, doi: 10.1007/s11882-008-0048-0.
24. Figueiró F., Muller L., Funk S., Jackson E.K., Battastini A.M.O., Whiteside T.L., *Phenotypic and functional characteristics of CD39^{high} human regulatory B cells (Breg)*, Oncoimmunology 2016, 5(2), doi: 10.1080/2162402X.2015.1082703.
25. Futosi K., Fodor S., Mócsai A., *Reprint of neutrophil cell Surface receptors and their intracellular signal transduction pathways*, Int. Immunopharmacol. 2013, 17(4), 1185–1197, doi: 10.1016/j.intimp.2013.11.010.
26. Gahmberg C.G., Ning L., Paetau S., *ICAM-5: a neuronal dendritic adhesion molecule involved in immune and neuronal functions*, Adv. Neurobiol. 2014, 8, 117–132, doi: 10.1007/978-1-4614-8090-7_6.
27. Gardai S.J., McPhillips K.A., Frasch S.C., Janssen W.J., Starefeldt A., Murphy-Ullrich J.E. i wsp., *Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte*, Cell 2005, 123(2), 321–334.
28. Geginat J., Paroni M., Maglie S., Alfen J.S., Kastirr I., Gruarin P. i wsp., *Plasticity of human CD4 T cell subsets*, Front. Immunol. 2014, 5, doi: 10.3389/fimmu.2014.00630.
29. Glass M.C., Glass D.R., Oliveri J.P., Mbiribindi B., Esquivel C.O., Krams S.M. i wsp., *Human IL-10-producing B cells have diverse states that are induced from multiple B cell subsets*, Cell Rep. 2022, 39(3), doi: 10.1016/j.celrep.2022.110728.
30. Glass D.R., Tsai A.G., Oliveria J.P., Hartmann F.J., Kimmey S.C., Calderon A.A. i wsp., *An integrated multi-omic single-cell atlas of human B cell identity*, Immunity 2020, 53(1), 217–232, doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.013.
31. Goodman T.G., Bajt M.L., *Identifying the putative metal ion-dependent adhesion site in the beta 2 (CD18) subunit required for alphaLbeta2 and alphaMbeta2 ligand interactions*, J. Biol. Chem. 1996, 271(39), doi: 10.1074/jbc.271.39.23729.
32. Gray D., Gray M., *What are regulatory B cells?* Eur. J. Immunol. 2010, 40(10), 2677–2679, doi: 10.1002/eji.201040961.
33. Grieshaber-Bouyer R., Radtke F.A., Cunin P., Stifano G., Levescot A., Vijaykumar B. i wsp., *The neutrotime transcriptional signature defines a single continuum of neutrophils across biological compartments*, Nat. Commun. 2021, 12(1), 2856, doi: 10.1038/s41467-021-22973-9.
34. Guillemins M., Mildner A., Yona S., *Development and functional heterogeneity of monocytes*, Immunity 2018, 49(4), 595–613, doi: 10.1016/j.immuni.2018.10.005.
35. Halai K., Whiteford J., Ma B., Nourshargh S., *ICAM-2 facilitates luminal interactions between neutrophils and endothelial cells in vivo*, J. Cell Sci. 2014, 127(Pt 3), 620–629, doi: 10.1242/jcs.137463.

36. Hasegawa H., Matsumoto T., *Mechanisms of tolerance induction by dendritic cells in vivo*, Front. Immunol. 2018, (350), doi: 10.3389/fimmu.2018.00350.
37. Hernandez-Caselles T., Rubio G., Campanero M.R., del Pozo M.A., Muro M., Sanchez-Madrid F. i wsp., *ICAM-3, the third LFA-1 counterreceptor, is a co-stimulatory molecule for both resting and activated T lymphocytes*, Eur. J. Immunol. 1993, 23(11), 2799–2806, doi: 10.1002/eji.1830231112.
38. Hofer T.P., van de Loosdrecht A.A., Stahl-Hennig C., Cassatella M.A., Ziegler-Heitbrock L., *6-sulfoLacNAc (Slan) as a marker for non-classical monocytes*, Front. Immunol. 2019, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.02052.
39. Hosseini A., Germic N., Markov N., Stojkov D., Oberson K., Yousefi S. i wsp., *The regulatory role of eosinophilic in adipose tissue depends on autophagy*, Front. Immunol. 2024, 14, doi: 10.3389/fimmu.2023.1331151.
40. Hume D.A., Irvine K.M., Pridans C., *The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages*, Trends Immunol. 2019, 40(2), 98–112, doi: 10.1016/j.it.2018.11.007.
41. Ihanus E., Uotila L.M., Toivanen A., Varis M., Gahmberg C.G., *Red-cell ICAM-4 is a ligand for the monocyte/macrophage integrin CD11c/CD18: characterization of the binding sites on ICAM-4*, Blood 2007, 109(2), 802–810, doi: 10.1182/blood-2006-04-014878.
42. Ito Y., Satoh T., Takayama K., Miyagishi C., Walls A.F., Yokozeki H. i wsp., *Basophil recruitment and activation in inflammatory skin diseases*, Allergy 2011, 66(8), 1107–1113, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02570.x.
43. Jenkins S.J., Allen J.E., *The expanding world of tissue-resident macrophages*, Eur. J. Immunol. 2021, 51(8), 1882–1896, doi: 10.1002/eji.202048881.
44. Kaku H., Cheng K.F., Al.-Abed V., Rothstein T.L., *A novel mechanism of B-cell-mediated immune suppression through CD73 expression and adenosine production*, J. Immunol. 2014, 193(12), 5904–5913, doi: 10.4049/jimmunol.1400336.
45. Katiyar N., Raju G., Madsusudanan P., Gopalakrishnan-Prema V., Shankarappa S.A., *Neuronal delivery of nanoparticles via nerve fibres in the skin*, Sci. Rep. 2021, 11(1), 2566, doi: 10.1038/s41598-021-81995-x.
46. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines, 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
47. Kissenpfennig A., Henri S., Dubois B., Laplace-Builhé C., Perrin P., Romani N. i wsp., *Dynamics and function of Langerhans cells in vivo: dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells*, Immunity 2005, 22(5), 643–654, doi: 10.1016/j.immuni.2005.04.004.
48. Klion A.D., Ackerman S.J., Bochner B.S., *Contributions of eosinophil to human health and disease*, Annu. Rev. Pathol. 2020, 15, 179–209, doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032756.

49. Klion A.D., Nutman T.B., *The role of eosinophils in host defense against helminth parasites*, J. Allergy Clin. Immunol. 2004, 113(1), 30–37, doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.050.
50. Kowalska W., Zarobkiewicz M., Tomczak W., Woś J., Morawska I., Bojarska-Junak A., *Reduced percentage of CD14^{dim}CD16+SLAN+ monocytes producing TNF and IL-12 as an immunological sign of CCL progression*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(6) doi: 10.3390/ijms23063029.
51. Kunsleben N., Rüdrieh U., Gehring M., Navak N., Kapp A., Raap U., *IL-31 induces chemotaxis, calcium mobilization, release of reactive oxygen species, and CCL26 in eosinophils, which are capable to release IL-31*, J. Invest. Dermatol. 2015, 135(7), 1908–1911, doi: 10.1038/jid.2015.106.
52. Kvarnhammar A.M., Cardell L.O., *Pattern-recognition receptors in human eosinophils*, Immunology 2012, 136(1), 11–20, doi: 10.1111/j.1365-2567.2012.03556.x.
53. Leiferman K.M., Peters M.S., *Eosinophil-related disease and the skin*, J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018, 6(5), 1462–1482, doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.002.
54. Lemos D.R., Duffield J.S., *Tissue-resident mesenchymal stromal cells: implications for tissue-specific antifibrotic therapies*, Sci. Transl. Med. 2018, 10(426), doi: 10.1126/scitranslmed.aan5174.
55. Li G., Han W., Hu W., *Transcription factor PU.1 and immune cell differentiation (Review)*, Int. J. Mol. Med. 2020, 46(6), 1943–1950, doi: 10.3892/ijmm.2020.4763.
56. Lin W.Y., Xu D., Austin C.D., Caplazi P., Senger K., Sun Y. i wsp., *Function of CSF1 and IL34 in macrophages homeostasis, inflammation, and cancer*, Front. Immunol. 2019, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.02019.
57. Lyck R., Enzmann G., *The physiological roles of ICAM-1 and ICAM-2 in neutrophil migration into tissues*, Curr. Opin. Hematol. 2015, 22(1), 53–59, doi: 10.1097/MOH.000000000000103.
58. Mahalingam B., Ajroud K., Alonso J.L., Anand S., Adair B.D., Horenstein A.L. i wsp., *Stable coordination of the inhibitory Ca²⁺ ion at the metal ion-dependent adhesion site in integrin CD11b/CD18 by an antibody-derived ligand aspartate: implications for integrin regulation and structure-based drug design*, J. Immunol. 2011, 187(12), 6393–6401, doi: 10.4049/jimmunol.1102394.
59. Mandl M., Schmitz S., Weber C., Hristov M. i wsp., *Characterization of the CD14++CD16+ monocyte population in human bone marrow*, PLOS One 2014, 9(11), doi: 10.1371/journal.pone.0112140.
60. Mantovani A., Sica A., Sozzani S., Allavena P., Vecchi A., Locati M., *The chemokine system in diverse forms of macrophages activation and polarization*, Trends Immunol. 2004, 25(12), 677–686, doi: 10.1016/j.it.2004.09.015.
61. Maraun M., Gaillardet A., Gally A., Saas P., Cherrier T., *Human primary*

- neutrophil mRNA does not contaminate human resolving macrophage mRNA after efferocytosis*, J. Immunol. Methods 2020, 483, doi: 10.1016/j.jim.2020.112810.
62. Marson A., Kretschmer K., Framp-ton G.M., Jacobsen E.S., Polansky J.K., Macisaac K.D. i wsp., *Foxp3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation*, Nature 2007, 445(7130), 931–935, doi: 10.1038/nature05478.
 63. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M., *Macrophage activation and polarization*, Front. Biosci. 2008, 13, 453–461, doi: 10.2741/2692.
 64. Melo R.C.N., Weller P.F., *Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils*, J. Leukoc. Biol. 2018, 104(1), 85–93, doi: 10.1002/JLB.3MR1217-476R.
 65. Mickael M.E., Bieńkowska I., Sachar-czuk M., *An update on the evolutiona-ry history of bregs*, Genes (Basel) 2022, 13(5), 890, doi: 10.3390/genes13050890.
 66. Moqbel R., Coughlin J.J., *Differential secretion of cytokines*, Sci. STKE. 2006, 2006(338), doi: 10.1126/stke.3382006pe26.
 67. Morshed M., Yousefi S., Stöckle C., Si-mon H.U., Simon D., *Thymic stromal lymphopoietin stimulates the forma-tion of eosinophil extracellular traps*, Allergy 2012, 67(9), 1127–1137, doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02868.x.
 68. Muranski P., Restifo N.P., *Essentials of Th17 cell commitment and plasticity*, Blood 2013, 121(13), 2402–2414, doi: 10.1182/blood-2012-09-378653.
 69. Nakai K., *Multiple roles of macro-phages in skin*, J. Dermatol. Sci. 2021, 104(1), 2–10, doi: 10.1016/j.jderm-sci.2021.08.008.
 70. Neves J.S., Perez S.A.C., Spencer L.A., Melo R.C.N., Reynolds L., Ghiran I. i wsp., *Eosinophil granules function extracellularly as receptor-mediated se-cretory organelles*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008, 105(47), 18478–18483, doi: 10.1073/pnas.0804547105.
 71. Neves J.S., Radke A.L., Weller P.F., *Cy-steinylnyl leukotrienes acting via granu-le membrane-expressed receptors elicit secretion from within cell-free human eosinophil granules*, J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 125(2), 477–482, doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.029.
 72. Ng L.G., Ostuni R., Hidalgo A., *He-terogeneity of neutrophils*, Nat. Rev. Immunol. 2019, 19(4), 255–265, doi: 10.1038/s41577-019-0141-8.
 73. Ning L., Tian L., Smirnov S., Vihinen H., Llano O., Vick K. i wsp., *Interac-tions between ICAM-5 and β 1 integrins regulate neuronal synapse formation*, J. Cell Sci. 2013, 126(Pt 1), 77–89, doi: 10.1242/jcs.106674.
 74. Nouël A., Pochard P., Simon Q., Segal-en I., Meur Y.L., Pers J.O. i wsp., *B-cells induce regulatory T cells through TGF- β /IDO production in a CTLA-4 depen-dent manner*, J. Autoimmun. 2015, 59, 53–60, doi: 10.1016/j.jaut.2015.02.004.
 75. Ono S., Kabashima K., *The role of den-dritic cells and macrophages in the skin immunity*, Nihon Rinsho Menëki Gak-kai Kaishi 2016, 39(5), 448–454, doi: 10.2177/jsci.39.448.

76. Pang J., Koh T.J., *Proliferation of monocytes and macrophages in homeostasis, infection, injury, and disease*, J. Leukoc. Biol. 2023, 114(6), 532–546, doi: 10.1093/jleuko/qiad093.
77. Pastwińska J., Żelechowska P., Walczak-Grzewiecka A., Brzezińska-Błaszczyk E., Dastyk J., *The art. of mast cell adhesion*, Cells, 9(12), doi: 10.3390/cells9122664.
78. Perdiguero E.G., Geissmann F., *The development and maintenance of resident macrophages*, Nat. Immunol. 2016, 17(1), 2–8, doi: 10.1038/ni.3341.
79. Pittenger M.F., Discher D.E., Peault B.M., Phinney D.G., Hare J.M., Caplan A.I., *Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress*, NPJ Regen. Med. 2019, 4(22), doi: 10.1038/s41536-019-0083-6.
80. Plikus M.V., Wang K., Sinha S., Forte E., Thompson S.M., Herzog E.L. i wsp., *Fibroblasts: origins, definitions, and functions in health and disease*, Cell 2021, 184(15), 3852–3872, doi: 10.1016/j.cell.2021.06.024.
81. Radonjic-Hoesli S., Brügggen M.C., Feldmeyer L., Simon H.U., Simon D., *Eosinophils in skin diseases*, Semin. Immunopathol. 2021, 43(3), 393–409, doi: 10.1007/s00281-021-00868-7.
82. Ramirez-Ortiz Z.G., Lee C.K., Wang J.P., Boon L., Specht C.A., Levitz S.M., *A nonredundant role for plasmacytoid dendritic cells in host defense against the human fungal pathogen Aspergillus fumigatus*, Cell Host Microbe. 2011, 9(5), 415–424, doi: 10.1016/j.chom.2011.04.007.
83. Rathinam V.A.K., Fitzgerald K.A., *Inflammasome complexes: emerging mechanisms and effector functions*, Cell 2016, 165(4), 792–800, doi: 10.1016/j.cell.2016.03.046.
84. Richmond J.M., Harris J.E., *Immunology and skin in health and disease*, Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4(12), doi: 10.1101/cshperspect.a015339.
85. Ronchese F., Hilligan K.L., Mayer J.U., *Dendritic cells and the skin environment*, Curr. Opin. Immunol. 2020, 64, 56–62, doi: 10.1016/j.coi.2020.03.006.
86. Rosas-Ballina M., Olofsson P.S., Ocharni M., Valdés-Ferrer S.I., Levine Y.A., Reardon C. i wsp., *Acetylcholine-synthesizing T cells relay neural signals in a vagus nerve circuit*, Science 2011, 334(6052), 98–101, doi: 10.1126/science.1209985.
87. Röszer T., *Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms*, Mediators Inflamm. 2015, 816460, doi: 10.1155/2015/816460.
88. Roth N., Städler S., Lemann M., Hösli S., Simon H.U., Simon D., *Distinct eosinophil cytokine expression patterns in skin diseases – the possible existence of functionally different eosinophil subpopulations*, Allergy 2011, 66(11), 1477–1486, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02694.x.
89. Rothlein R., Dustin M.L., Marlin S.D., Springer T.A., *A human intercellular adhesion molecule (ICAM-1) distinct from LFA-1*, J. Immunol. 1986, 137(4), 1270–1274.
90. Samarasinghe A.E., Melo R.C.N., Duan S., LeMessurier K.S., Liedmann S.,

- Surman S.L. i wsp., *Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza A virus*, J. Immunol. 2017, 198(8), 3214–3226, doi: 10.4049/jimmunol.1600787.
91. Sanzeni A., Katta S., Petzold B., Pruitt B.L., Goodman M.B., Vergassola M., *Somatosensory neurons integrate the geometry of skin deformation and mechanotransduction channels to shape touch sensing*, eLife 2019, 8, doi: 10.7554/eLife.43226.
 92. Severson E.A., Parkos C.A., *Structural determinants of junctional adhesion molecule A (JAM-A) function and mechanisms of intracellular signaling*, Curr. Opin. Cell Biol. 2009, 21(5), 701–707, doi: 10.1016/j.ceb.2009.06.005.
 93. Shapouri-Moghaddam A., Mohammadian S., Vazini H., Taghadosi M., Esmaeili S.A., Mardani F. i wsp., *Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease*, J. Cell. Physiol. 2018, 233(9), 6425–6440, doi: 10.1002/jcp.26429.
 94. Shen P., Roch T., Lampropoulou V., O'Connor R.A., Stervabo U., Hiltenberg E. i wsp., *IL-35-producing B cells are critical regulators of immunity during autoimmune and infectious diseases*, Nature 2014, 507(7492), 366–370, doi: 10.1038/nature12979.
 95. Sica A., Mantovani A., *Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas*, J. Clin. Invest. 2012, 122(3), 787–795, doi: 10.1172/JCI59643.
 96. Sil P., Mouse G., Martinez J., *A ravenous defense: canonical and non-canonical autophagy in immunity*, Curr. Opin. Immunol. 2018, 50, 21–31, doi: 10.1016/j.coi.2017.10.004.
 97. Sil P., Wong S.W., Martinez J., *More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.
 98. Silvestre-Roig C., Fridlender Z.G., Glogauer M., Scapini P., *Neutrophil diversity in health and disease*, Trends Immunol. 2019, 40(7), 565–583, doi: 10.1016/j.it.2019.04.012.
 99. Simon D., Hoesli S., Roth N., Stadler S., Yousefi S., Simon H.U., *Eosinophil extracellular DNA traps in skin disease*, J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 127(1), 194–199, doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.002.
 100. Simon S.C.S., Hu X., Panten J., Grees M., Renders S., Thomas D. i wsp., *Eosinophil accumulation predicts response to melanoma treatment with immune checkpoint inhibitors*, Oncoimmunology 2020, 9(1), doi: 10.1080/2162402X.2020.1727116.
 101. Simon H.U., Yousefi S., Germic N., Arbold I.C., Haczku A., Karaulov A.V. i wsp., *The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020*, Int. Arch. Allergy Immunol. 2020, 181(1), 11–23, doi: 10.1159/000504847.
 102. Spencer L.A., Bonjour K., Melo R.C.N., Weller P.F., *Eosinophil secretion of granule-derived cytokines*, Front. Immunol. 2014, 5, doi: 10.3389/fimmu.2014.00496.
 103. Spring F.A., Parsons S.F., Ortlepp S., Olsson M.L., Sessions R., Brady R.L.

- i wsp., *Intercellular adhesion molecule-4 binds alpha(4)beta(1) and alpha(V)-family integrins through novel integrin-binding mechanisms*, *Blood* 2001, 98(2), 458–466, doi: 10.1182/blood.v98.2.45.
104. Stadhouders R., Lubberts E., Hendriks R.W., *A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity*, *J. Autoimmun.* 2018, 87, 1–15, doi: 10.1016/j.jaut.2017.12.007.
 105. Steinbacher T., Kummer D., Ebnet K., *Junctional adhesion molecule-A: functional diversity through molecular promiscuity*, *Cell. Mol. Life Sci.* 2018, 75(8), 1393–1409, doi: 10.1007/s00018-017-2729-0.
 106. Subrahmanyam Y.V., Yamaga S., Prashar Y., Lee H.H., Hoe N.P., Kluger Y. i wsp., *RNA expression patterns change dramatically in human neutrophils exposed to bacteria*, *Blood* 2001, 97(8), 2457–2468, doi: 10.1182/blood.V97.8.2457.
 107. Sukserree S., Eckhart L., Tschachler E., Watanapokasin R., *Autophagy in epithelial homeostasis and defense*, *Front. Biosci (Elite Ed.)* 2013, 5(3), 1000–1010, doi: 10.2741/e679.
 108. Svajger U., Anderluh M., Jeras M., Obermajer N., *C-type lectin DC-SIGN: an adhesion, signalling and antigen-uptake molecule that guides dendritic cells in immunity*, *Cell Signal.* 2010, 22(10), 1397–1405, doi: 10.1016/j.celsig.2010.03.018.
 109. Theilgaard-Mönch K., Jacobsen L.C., Borup R., Rasmussen T., Bjerregaard M.D., Nielsen F.C. i wsp., *The transcriptional program of terminal granulocytotic differentiation*, *Blood* 2005, 105(4), 1785–1796, doi: 10.1182/blood-2004-08-3346.
 110. Trimm E., Red-Horse K., *Vascular endothelial cell development and diversity*, *Nat. Rev. Cardiol.* 2023, 20(3), 197–210, doi: 10.1038/s41569-022-00770-1.
 111. Verykokakis M., Zook E.C., Kee B.L., *ID'ing innate and innate-like lymphoid cells*, *Immunol. Rev.* 2014, 261(1), 177–197, doi: 10.1111/imr.12203.
 112. Vivier E., Rebuffet L., Mancinelli E.N., Cornen S., Igarashi R.Y., Fantin V.R., *Natural killer cell therapies*, *Nature* 2024, 626(8000), 727–736, doi: 10.1038/s41586-023-06945-1.
 113. von Wasielewski R., Seth S., Franklin J., Fischer R., Hübner K., Hansmann M.L. i wsp., *Tissue eosinophilia correlates strongly with poor prognosis in nodular sclerosing Hodgkin's disease, allowing for known prognostic factors*, *Blood* 2000, 95(4), 1207–1213, doi: 10.1182/blood.V95.4.1207.004k34_1207_1213.
 114. Wang J., Liu H., *The roles of junctional adhesion molecules (JAMs) in cell migration*, *Front. Cell Dev. Biol.* 2022, 10, doi: 10.3389/fcell.2022.843671.
 115. Wang Q., Ni H., Lan L., Wei K., Xiang R., Wang Y., *Fra-1 protooncogene regulates IL-6 expression in macrophages and promotes the generation of M2d macrophages*, *Cell Res.* 2010, 20(6), 701–712, doi: 10.1038/cr.2010.52.
 116. Wang S., Xia P., Huang G., Zhu P., Liu J., Ye B. i wsp., *FoxO1-mediated autophagy is required for NK cell development and innate immunity*, *Nat. Commun.* 2016, 7, doi: 10.1038/ncomms11023.

117. Wang L.X., Zhang S.X., Wu H.J., Rong X.L., Guo J., *M2b macrophages polarization and its roles in diseases*, J. Leukoc. Biol. 2019, 106(2), 345–358, doi: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
118. Whittemore M.K., Dileepan K.N., Wood J.G., *Mast cell: a multi-functional master cells*, Front. Immunol. 2016, 6, doi: 10.3389/fimmu.2015.00620.
119. Wigerblad G., Cao Q., Brooks S., Naz F., Gadkari M., Jiang K. i wsp., *Single-cell analysis reveals the range of transcriptional states of circulating human neutrophils*, J. Immunol. 2022, 209(4), 772–782, doi: 10.4049/jimmunol.2200154.
120. Wu T., Tang L., Feng Y., Jia Y., Li F., *Eosinophils and associated parameters in different types of skin diseases related to elevated eosinophil levels*, Ann. Transl. Med. 2022, 10(2), 73, doi: 10.21037/atm-22-99.
121. Wynn T.A., Vannella K.M., *Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis*, Immunity 2016, 44(3), 450–462, doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
122. Xu L., Liu X., Liu H., Zhu L., Zhu H., Zhang J. i wsp., *Impairment of Granzyme B-producing regulatory B cells correlates with exacerbated rheumatoid arthritis*, Front. Immunol. 2017, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.00768.
123. Yanez D.A., Lacher R.K., Vidyarthi A., Colegio O.R. i wsp., *The role of macrophages in skin homeostasis*, Pflugers Arch. 2017, 469(3–4), 455–463, doi: 10.1007/s00424-017-1953-7.
124. Yang H., *Structure, expression, and function of ICAM-5*, Comp. Funct. Genomics 2012, doi: 10.1155/2012/368938.
125. Yang L., Froio R.M., Sciuto T.E., Dvorak A.M., Alon R., Luscinskas F.W., *ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha-activated vascular endothelium under flow*, Blood 2005, 106(2), 584–592, doi: 10.1182/blood-2004-12-4942.
126. Yeap W.H., Wong K.L., Shimasaki N., Teo E.C.Y., Quek J.K.S., Yong H.X. i wsp., *CD16 is indispensable for antibody-dependent cellular cytotoxicity by human monocytes*, Sci. Rep. 2016, 6, doi: 10.1038/srep34310.
127. Zhang M., Lam K.P., Xu S., *Natural killer cell engagers (NKCEs): a new frontier in cancer immunotherapy*, Front. Immunol. 2023, 14, doi: 10.3389/fimmu.2023.1207276.
128. Zhang L., Zhao Y., *The regulation of Foxp3 expression in regulatory CD4(+) CD25(+)T cells: multiple pathways on the road*, J. Cell. Physiol. 2007, 211(3), 590–597, doi: 10.1002/jcp.21001.
129. Zheremyan E.A., Ustiugova A.S., Karamushka N.M., Uvarova A.N., Stasevich E.M., Bogolybova A.V. i wsp., *Breg-mediated immunoregulation in the skin*, Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(1), doi: 10.3390/ijms25010583.
130. Ziegler-Heitbrock L., *The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation*, J. Leukoc. Biol. 2007, 81(3), 584–592, doi: 10.1189/jlb.0806510.
131. Ziegler-Heitbrock L., Ancuta P., Crowe S., Dalod M., Grau V., Hart D.N. i wsp., *Nomenclature of monocytes and dendritic cells in blood*, Blood 2010,

116(16), 74–80, doi: 10.1182/blood-2010-02-258558.

Tkanka podskórna

1. Nestle F.O., Meglio P.D., Qin J.Z., Nickoloff B.J., *Skin immune sentinels in health and disease*, Nat. Rev. Immunol. 2009, 10, 679–691, doi: 10.1038/nri2622.
2. Sil P., Wong S.W., Martinez J., *More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.

Przydatki skóry

1. Nagano H., Mizuno N., Sato H., Mizutani E., Yanagida A., Kano M. i wsp., *Skin graft with dermis and appendages generated in vivo by cell competition*, Nat. Commun. 2024, 15(1), 3366, doi: 10.1038/s41467-024-47527-7.
2. Paus R., Ito N., Takigawa M., Ito T., *The hair follicle and immune privilege*, J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2003, 8(2), 189–194, doi: 10.1046/j.1087-0024.2003.00807.x.
3. Rahmani W., Abbasi S., Hanger A., Raharjo E., Kumar R., Hotta A. i wsp., *Hair follicle dermal stem cells regenerate the dermal sheath, repopulate the dermal papilla, and modulate hair type*, Dev. Cell 2014, 31(5), 543–558, doi: 10.1016/j.devcel.2014.10.022.
4. Rezza A., Wang Z., Sennett R., Qiao W., Wang D., Heitman N. i wsp., *Signaling networks among stem cell precursors, transit-amplifying progenitors, and their niche in developing hair follicles*,

Cell Rep. 2016, 14(12), 3001–3018, doi: 10.1016/j.celrep.2016.02.078.

5. Shin W., Rosin N.L., Sparks H., Sinha S., Rahmani W., Sharma N. i wsp., *Dysfunction of hair follicle mesenchymal progenitors contributes to age-associated hair loss*, Dev. Cell 2020, 53(2), 185–198, doi: 10.1016/j.devcel.2020.03.019.

Autofagia w komórkach bariery skórnej

1. Aichinger M., Wu C., Nedjic J., Klein L., *Macroautophagy substrate are loaded onto MHC class II of medullary thymic epithelial cells for central tolerance*, J. Exp. Med. 2013, 210(2), 287–300, doi: 10.1084/jem.20122149.
2. Akinduro O., Sully K., Patel A., Robinson D.J., Chikh A., McPhail G. i wsp., *Constitutive autophagy and nucleophagy during epidermal differentiation*, J. Invest. Dermatol. 2016, 136(7), 1460–1470, doi: 10.1016/j.jid.2016.03.016.
3. Alissafi T., Banos A., Boon L., Sparwasser T., Ghigo A., Wing K. i wsp., *Tregs restrain dendritic cell autophagy to ameliorate autoimmunity*, J. Clin. Invest. 2017, 127(7), 2789–2804, doi: 10.1172/JCI92079.
4. An Y., Liu W.J., Xue P., Ma Y., Zhang L.Q., Zhu B. i wsp., *Autophagy promotes MSC-mediated vascularization in cutaneous wound healing via regulation of VEGF secretion*, Cell Death Dis. 2018, 9(2), 58, doi: 10.1038/s41419-017-0082-8.
5. Anderson B.E., Tang A.L., Wang Y., Froicu M., Rothstein D., McNiff J.M.

- i wsp., *Enhancing alloreactivity does not restore GVHD induction but augments skin graft rejection by CD4+ effector memory T cells*, Eur. J. Immunol. 2011, 41(9), 2782–2792, doi: 10.1002/eji.201141678.
6. Andersson E., Rosdahi I., Törmä H., Vahlquist A., *Differential effects of UV irradiation on nuclear retinoid receptor levels cultured keratinocytes and melanocytes*, Exp. Dermatol. 2003, 12(5), 563–571, doi: 10.1034/j.1600-0625.2003.00090.x.
7. Atiakshin D., Buchwalow I., Tie-mann M., *Mast cell chymase: morpho-functional characteristics*, Histochem. Cell Biol. 2019, 152(4), 253–269, doi: 10.1007/s00418-019-01803-6.
8. Aymard E., Barruche V., Naves T., Bordes S., Closs B., Verdier M. i wsp., *Autophagy in human keratinocytes: an early step of the differentiation?*, Exp. Dermatol. 2011, 20(3), 263–268, doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01157.x.
9. Baginska J., Viry E., Berchem G., Poli A., Noman M.Z., van Moer K. i wsp., *Granzyme B degradation by autophagy decreases tumor cell susceptibility to natural killer-mediated lysis under hypoxia*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2013, 110(43), 17450–17455, doi: 10.1073/pnas.1304790110.
10. Belleudi F., Purpura V., Caputo S., Torrisi M.R., *FGF7/KGF regulates autophagy in keratinocytes: a novel dual role in the induction of both assembly and turnover of autophagosomes*, Autophagy 2014, 10(5), 803–821, doi: 10.4161/auto.28145.
11. Belleudi F., Purpura V., Scrofani C., Persechino F., Leone I., Torrisi M.R., *Expression and signaling of the tyrosine kinase FGFR2b/KGFR regulates pathogenesis and melanosome uptake in human keratinocytes*, FASEB J. 2011, 25(1), 170–181, doi: 10.1096/fj.10-162156.
12. Bhattacharya A., Wei Q., Shin J.N., Fattah E.A., Bonilla D.L., Xiang Q. i wsp., *Autophagy is required for neutrophil-mediated inflammation*, Cell Rep. 2015, 12(11), 1731–1739, doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.019.
13. Botbol Y., Guerrero-Ros I., Macian F., *Key roles of autophagy in regulating T-cell function*, Eur. J. Immunol. 2016, 46(6), 1326–1334, doi: 10.1002/eji.201545955.
14. Busam K.J., Charles C., Lee G., Halpern A.C., *Morphologic features of melanocytes, pigmented keratinocytes, and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy*, Mod. Pathol. 2001, 14(9), 862–868, doi: 10.1038/modpathol.3880402.
15. Chelombitko M.A., Chernyak B.V., Fedorov A.V., Zinovkin R.A., Razin E., Paruchuru L.B., *The role played by mitochondria in FcεRI – dependent mast cell activation*, Front. Immunol. 2020, 11, doi: 10.3389/fimmu.2020.584210.
16. Chien Y., Meyer C., Bonneville M., *γδ T cells: first line of defense and beyond*, Annu. Rev. Immunol. 2014, 32, 121–155, doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120216.
17. Chikh A., Sanza P., Raimondi C., Akin-duro O., Warnes G., Chiorino G. i wsp.,

- iASPP is a novel autophagy inhibitor in keratinocytes*, J. Cell Sci. 2014, 127(14), 3079–3093, doi: 10.1242/jcs.144816.
18. Clark R.A., *Skin-resident T cells: the ups and downs of on site immunity*, J. Invest. Dermatol. 2010, 130(2), 362–370, doi: 10.1038/jid.2009.247.
 19. Cowland J.B., Borregaard N., *Granulopoiesis and granules of human neutrophils*, Immunol. Rev. 2016, 273(1), 11–28, doi: 10.1111/imr.12440.
 20. Dengjel J., Schoot O., Fischer R., Reich M., Kiraus M., Müller M. i wsp., *Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102(22), 7922–7927, doi: 10.1073/pnas.0501190102.
 21. Deretic V., *Autophagy: an emerging immunological paradigm*, J. Immunol. 2012, 189(1), 15–20, doi: 10.4049/jimmunol.1102108.
 22. Feng Y., He D., Yao Z., Klionsky D.J., *The machinery of macroautophagy*, Cell Res. 2014, 24(1), 24–41, doi: 10.1038/cr.2013.168.
 23. Fu N., Yang X., Chen L., *Nucleophagy plays a major role in human diseases*, Curr. Drug. Targets. 2018, 19(15), 1767–1773, doi: 10.2174/138945011966618051811235.
 24. Galle-Treger L., Hurrell B.P., Lewis G., Howard E., Jahani P.S., Banie H. i wsp., *Autophagy is critical for group 2 innate lymphoid cell metabolic homeostasis and effector function*, J. Allergy Clin. Immunol. 2020, 145(2), 502–517, doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.035.
 25. Green D.R., Ferguson T., Zitvogel L., Kroemer G., *Immunogenic and tolerogenic cell death*, Nat. Rev. Immunol. 2009, 9(5), 353–363, doi: 10.1038/nri2545.
 26. Handfield C., Kwock J., MacLeod A.S., *Innate antiviral immunity in the skin*, Trends Immunol. 2018, 39(4), 328–340, doi: 10.1016/j.it.2018.02.003.
 27. Hartwig T., Pantelyushin S., Croxford A.L., Kulig P., Becher B., *Dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells establish long-lived memory in the skin*, Eur. J. Immunol. 2015, 45(11), 3022–3033, doi: 10.1002/eji.201545883.
 28. Huang J., Canadien V., Lam G.Y., Steinberg B.E., Dinanuer M.C., Magalhaes M.A.O. i wsp., *Activation of antibacterial autophagy by NADPH oxidases*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009, 106(15), 6226–6231, doi: 10.1073/pnas.0811045106.
 29. Iula L., Keitelman I.A., Sabbione F., Fuentes F., Guzman M., Galletti J.G. i wsp., *Autophagy mediates interleukin-1 β secretion in human neutrophils*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.00269.
 30. Jameson J.M., Sharp L.L., Witherden D.A., Havran W.L., *Regulation of skin cell homeostasis by gamma delta T cells*, Front. Biosci. 2004, 9, 2640–2651, doi: 10.2741/1423.
 31. Jameson J.J., Ugarte K., Chen N., Yachi P., Fuche E., Boismenu R. i wsp., *A role for skin gammadelta T cells in wound repair*, Science 2002, 296(5568), 747–749, doi: 10.1126/science.1069639.

32. Jeong D., Qomaladewi N.P., Lee J., Park S.H., Cho J.Y., *The role of autophagy in skin fibroblast, keratinocytes, melanocytes, and epidermal stem cells*, J. Invest. Dermatol. 2020, 140(9), 1691–1697, doi: 10.1016/j.jid.2019.11.023.
33. Jia W., He M.X., McLeod I., Guo J., Ji D., He Y.W., *Autophagy regulates T lymphocyte proliferation through selective degradation of the cell-cycle inhibitor CDKN1B/p27Kip1*, Autophagy 2015, 11(12), 2335–2345, doi:10.1080/15548627.2015.1110666.
34. Jin G., Xu C., Zhang X., Long J., Rezaeian A.H., Liu C. i wsp., *Atad3a suppresses Pink1-dependent mitophagy to maintain homeostasis of hematopoietic progenitor cells*, Nat. Immunol. 2018, 19(1), 29–40, doi: 10.1038/s41590-017-0002-1.
35. Joshi A., Kundu M., *Mitophagy in hematopoietic stem cells: the case for exploration*, Autophagy 2013, 9(11), 1737–1749, doi: 10.4161/auto.26681.
36. Kaplan D.H., *Langerhans cells: not your average dendritic cell*, Trends Immunol. 2010, 31(12), 437, doi: 10.1016/j.it.2010.10.003.
37. Kemp M.G., *Crosstalk between apoptosis and autophagy: environmental genotoxins, infection, and innate immunity*, J. Cell. Death. 2017, 9, doi: 10.1177/1179670716685085.
38. Khalil S., Bardawil T., Kurban M., Abbas O., *Tissue-resident memory T cells in the skin*, Inflamm. Res. 2020, 69(3), 245–254, doi: 10.1007/s00011-020-01320-6.
39. Kim J.Y., Kim J., Ahn Y., Lee E.J., Hwang S., Almurayshid A. i wsp., *Autophagy induction can regulate skin pigmentation by causing melanosome degradation in keratinocytes and melanocytes*, Pigment Cell Melanoma Res. 2020, 33(3), 403–415, doi: 10.1111/pcmr.12838.
40. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
41. Kohli L., Passegué E., *Surviving change: the metabolic journey of hematopoietic stem cells*, Trends Cell Biol. 2014, 24(8), 479–487, doi: 10.1016/j.tcb.2014.04.001.
42. Lam G.Y., Huang J., Brumell J.H., *The many roles of NOX2 NADPH oxidase-derived ROS in immunity*, Semin. Immunopathol. 2010, 32(4), 415–430, doi: 10.1007/s00281-010-0221-0.
43. Lawand M., Déchanet-Merville J., Dieu-Nosjean M.C., *Key features of gamma-delta T-cell subsets in human diseases and their immunotherapeutic implications*, Front. Immunol. 2017, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.00761.
44. Levine B., Deretic V., *Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity*, Nat. Rev. Immunol. 2007, 7(10), 767–777, doi: 10.1038/nri2161.
45. Li L., Chen X., Gu H., *The signaling involved in autophagy machinery in keratinocytes and therapeutic approaches for skin diseases*, Oncotarget 2016, 7(31), 50682–50697, doi: 10.18632/oncotarget.9330.

46. Li G., Larregina A.T., Domsic R.T., Stolz D.B., Medsger T.A. Jr, Lafyatis R. i wsp., *Skin-resident effector memory CD8⁺CD28⁻ T cells exhibit a pro-fibrotic phenotype in patients with systemic sclerosis*, J. Invest. Dermatol. 2017, 137(5), 1042–1050, doi: 10.1016/j.jid.2016.11.037.
47. Mahanty S., Dakappa S.S., Shariff R., Patel S., Swamy M.M., Majumdar A. i wsp., *Keratinocyte differentiation promotes ER stress-dependent lysosome biogenesis*, Cell Death Dis. 2019, 10(4), 269, doi: 10.1038/s41419-019-1478-4.
48. Matoszka N., Działo J., Tokarz-Deptuła B., Deptuła W. i wsp., *NET i NEToza – nowe zjawisko w immunologii*, Postepy Hig. Med. Dosw. 2012, 66, 437–445, doi: 10.5604/17322693.1001178.
49. Metzler K.D., Goosmann C., Lubojemska A., Zychlinsky A., Papayannopoulos V., *A myeloperoxidase-containing complex regulates neutrophil elastase release and actin dynamics during NETosis*, Cell Rep. 2014, 8(3), 883–896, doi: 10.1016/j.celrep.2014.06.044.
50. Mgrditchian T., Arakelian T., Paggetti J., Noman M.Z., Viry E., Moussay E. i wsp., *Targeting autophagy inhibits melanoma growth by enhancing NK cells infiltration in a CCL5-dependent manner*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2017, 114(44), 9271–9279, doi: 10.1073/pnas.1703921114.
51. Mijaljica D., Devenish R.J., *Nucleophagy at a glance*, J. Cell Sci. 2013, 126(19), 4325–4330, doi: 10.1242/jcs.133090.
52. Mintern J.D., Macri C., Chin W.J., Panozza S.E., Segura E., Patterson N.L. i wsp., *Differential use of autophagy by primary dendritic cells specialized in cross-presentation*, Autophagy 2015, 11(6), 906–917, doi: 10.1080/15548627.2015.1045178.
53. Mitroulis I., Kourtzelis I., Kambas K., Rafail S., Chrysanthopoulou A., Speletas M. i wsp., *Regulation of the autophagic machinery in human neutrophils*, Eur. J. Immunol. 2010, 40(5), 1461–1472, doi: 10.1002/eji.200940025.
54. Monteleon C.L., Agnihotri T., Dahal A., Liu M., Rebecca V.W., Beatty G. i wsp., *Lysosomes support the degradation, signaling, and mitochondrial metabolism necessary for human epidermal differentiation*, J. Invest. Dermatol. 2018, 138(9), 1945–1954, doi: 10.1016/j.jid.2018.02.035.
55. Mortensen M., Soilleux E.J., Djordjevic G., Tripp R., Lutteropp M., Dadighi-Akha E. i wsp., *The autophagy protein Atg7 is essential for hematopoietic stem cell maintenance*, J. Exp. Med. 2011, 208(3), 455–467.
56. Murase D., Hachiya A., Takano K., Hicks R., Visscher M.O., Kitahara T. i wsp., *Autophagy has a significant role in determining skin color by regulating melanosome degradation in keratinocytes*, J. Invest. Dermatol. 2013, 133(10), 2416–2424, doi: 10.1038/jid.2013.165.
57. Nakano H., Ushio H., *An unexpected role for autophagy in degranulation of mast cells*, Autophagy 2011, 7(6), 657–659, doi: 10.4161/auto.7.6.15384.
58. Nedjic J., Aichinger M., Emmerich J., Mazushima N., Klein L., *Autophagy*

- in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance*, Nature 2008, 455(7211), 396–400, doi: 10.1038/nature07208.
59. Nguyen A.V., Soulika A.M., *The dynamics of the skin's immune system*, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(8), doi: 10.3390/ijms20081811.
 60. Nielsen M.M., Witherden D.A., Hawran W.L., $\gamma\delta$ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(12), 733–745, doi: 10.1038/nri.2017.101.
 61. O'Sullivan T.E., Geary C.D., Weizman O.E., Geider T., Rapp M., Dorn G.W. i wsp., *Atg5 is essential for the development and survival of innate lymphocytes*, Cell Rep. 2016, 15(9), 1910–1919, doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.082.
 62. Ou R., Zhang X., Cai J., Shao X., Ly M., Qiu W. i wsp., *Downregulation of pyrroline-5-carboxylate reductase-2 induces the autophagy of melanoma cells via AMPK/mTOR pathway*, Tumour Biol. 2016, 37(5), 6485–6491, doi: 10.1007/s13277-015-3927-8.
 63. Papayannopoulos V., Metzler K.D., Hakkim A., Zychlinsky A., *Neutrophil elastase and myeloperoxidase regulate the formation of neutrophil extracellular traps*, J. Cell Biol. 2010, 191(3), 677–691, doi: 10.1083/jcb.201006052.
 64. Pavlyuchenkova A.N., Smirnov M.S., Chernyak B.V., Chelombitko M.A., *The role played by autophagy in Fc ϵ RI-dependent activation of mast cells*, Cells, 2024, 13(8), doi: 10.3390/cells13080690.
 65. Peng H., Lavker R.M., *Nucleophagy: a new look at past observations*, J. Invest. Dermatol. 2016, 136(7), 1316–1318, doi: 10.1016/j.jid.2016.04.019.
 66. Pober J.S., Kluger M.S., Schechner J.S., *Human endothelial cell presentation of antigen and the homing of memory/effector T cells to skin*, Ann. NY Acad. Sci. 2001, 941(1), 12–25, doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03706.x.
 67. Pua H.H., Dzhagalov I., Chuck M., Mizushima N., He Y.W., *A critical role for the autophagy gene Atg5 in T cell survival and proliferation*, J. Exp. Med. 2007, 204(1), 25–31, doi: 10.1084/jem.20061303.
 68. Pua H.H., He Y.-W., *Autophagy and lymphocyte homeostasis*, Curr. Top Microbiol. Immunol. 2009, 335, 85–105, doi: 10.1007/978-3-642-00302-8_4.
 69. Qiang L., Yang S., Cui Y.H., He Y.Y., *Keratinocyte autophagy enables the activation of keratinocytes and fibroblasts and facilitates wound healing*, Autophagy 2021, 17(9), 2128–2143, doi: 10.1080/15548627.2020.1816342.
 70. Qiao Z. Wang X., Xiang I., Zhang C., *Dysfunction of autophagy: A possible mechanism involved in the pathogenesis of vitiligo by breaking the redox balance of melanocytes*, Oxid. Med. Cell. Longev. 2016, doi: 10.1155/2016/3401570.
 71. Richmond J.M., Harris J.E., *Immunology and skin in health and disease*, Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4(12), doi: 10.1101/cshperspect.a015339.
 72. Riffelmacher T., Clarke A., Richter F.C., Stranks A., Pandey S., Danielli S. i wsp., *Autophagy-dependent generation of free fatty acids is critical for normal*

- neutrophil differentiation*, Immunity 2017, 47(3), 466–480, doi: 10.1016/j.immuni.2017.08.005.
73. Romani N., Clausen B.E., Stoitzen P., *Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin*, Immunol. Rev. 2010, 234(1), 120–141, doi: 10.1111/j.0105-2896.2009.00886.x.
 74. Saitoh T., Fujita N., Jang M.H., Uematsu S., Yang B.G., Saloh T. i wsp., *Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin-induced IL-1 beta production*, Nature 2008, 456(7219), 264–268, doi: 10.1038/nature07383.
 75. Sand J., Haertel E., Biedermann T., Contassot E., Reichmann E., French L.E. i wsp., *Expression of inflammasome proteins and inflammasome activation occurs in human, but not in murine keratinocytes*, Cell Death Dis. 2018, 9(2), 24, doi: 10.1038/s41419-017-0009-4.
 76. Sanjuan M.A., Dillon C.P., Tait S.W.G., Moshiah S., Dorsey F., Connell S. i wsp., *Toll-like receptor signaling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis*, Nature 2007, 450(7173), 1253–1257, doi: 10.1038/nature06421.
 77. Schmeisser H., Bekisz J., Zoon K.C., *New function of type I IFN: induction of autophagy*, J. Interferon Cytokine Res. 2014, 34(2), 71–78, doi: 10.1089/jir.2013.0128.
 78. Schmid D., Pypaert M., Münz C., *Antigen-loading compartments for major histocompatibility complex class II molecules continuously receive input from autophagosomes*, Immunity 2007, 26(1), 79–92, doi: 10.1016/j.immuni.2006.10.018.
 79. Schraermeyer U., Peters S., Thumann G., Kociok N., Heimann K., *Melanin granules of retinal pigment epithelium are connected with the lysosomal degradation pathway*, Exp. Eye Res. 1999, 68(2), 237–245, doi: 10.1006/exer.1998.0596.
 80. Sil P., Wong S.W., Martinez J., *More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.
 81. Shi C.-S., Shenderov K., Huang N.N., Kabat J., Abu-Asab M., Fitzgerald K.A. i wsp., *Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1 β production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction*, Nat. Immunol. 2012, 13(3), 255–263, doi: 10.1038/ni.2215.
 82. Skendros P., Mitroulis I., Ritis K., *Autophagy in neutrophils: from granulopoiesis to neutrophil extracellular traps*, Front. Cell Dev. Biol. 2018, 6, doi: 10.3389/fcell.2018.00109.
 83. Slominski A., Tobin D.J., Shinahara S., Worstsmann J., *Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation*, Physiol. Rev. 2004, 84(4), 1155–1228, doi: 10.1152/physrev.00044.2003.
 84. Slominski A., Zmijewski M.A., Pawelek J., *L-tyrosine and L-dihydroxyphenylalanine as hormone-like regulators of melanocyte functions*, Pigment Cell Melanoma Res. 2012, 25(1), 14–27, doi: 10.1111/j.1755-148X.2011.00898.x.

85. Song X., Narzt M.S., Nagelreiter I.M., Hohensinner P., Terlecki-Zaniewicz L., Tschachler E. i wsp., *Autophagy deficient keratinocytes display increased DNA damage, senescence and aberrant lipid composition after oxidative stress in vitro and in vivo*, Redox Biol. 2017, 11, 219–230, doi: 10.1016/j.redox.2016.12.015.
86. Suksersee S., Rossiter H., Mildner M., Pammer J., Buchberger M., Gruber F. i wsp., *Targeted deletion of Atg5 reveals differential roles of autophagy in keratin K5-expressing epithelia*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2013, 430(2), 689–694, doi: 10.1016/j.bbrc.2012.11.090.
87. Tokura Y., Phadungsawasdi P., Kurihara K., Fujiyama T., Honda T. i wsp., *Pathophysiology of skin resident memory T cells*, Front. Immunol. 2021, 11, doi: 10.3389/fimmu.2020.618897.
88. Ushio H., Ueno T., Kojima Y., Ogawa H., Okumara K., Nakano H., *Crucial role for autophagy in degranulation of mast cells*, J. Allergy Clin. Immunol. 2011, 127(5), 1267–1276, doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1078.
89. Vavricka C.J., Christensen B.M., Li J., *Melanization in living organisms: a perspective of species evolution*, Protein & Cell 2010, 1(9), 830–841, doi: 10.1007/s13238-010-0109-8.
90. Wang B., Li X., Li M., Geng Y., Wang N., Jin Y. i wsp., *Dopamine D3 receptor signaling alleviates mouse rheumatoid arthritis by promoting Toll-like receptor 4 degradation in mast cells*, Cell Death Dis. 2022, 13(3), 240, doi:10.1038/s41419-022-04695-y.
91. Wang X., Hu C., Wu X., Wang S., Zhang A., Chen W. i wsp., *Roseotoxin B improves allergic contact dermatitis through a unique anti-inflammatory mechanism involving excessive activation of autophagy in activated T lymphocytes*, J. Invest. Dermatol. 2016, 136(8), 1636–1646, doi: 10.1016/j.jid.2016.04.017.
92. Wang S., Xia P., Huang G., Zhu P., Liu J., Ye B. i wsp., *FoxO1-mediated autophagy is required for NK cell development and innate immunity*, Nat. Commun. 2016, 7, doi: 10.1038/ncomms11023.
93. Watson R.O., Bell S.L., MacDuff D., Kimmey J.M., Diner E.J., Olivas J. i wsp., *The cytosolic sensor cGAS detects Mycobacterium tuberculosis DNA to induce type I interferons and activate autophagy*, Cell Host Microbe. 2015, 17(6), 811–819, doi: 10.1016/j.chom.2015.05.004.
94. Wiriyasermkul P., Moriyama S., Nagamori S., *Membrane transport protein in melanosomes: regulation of ions for pigmentation*, Biochim. Biophys. Acta Biomembr. 2020, 1862(12), doi: 10.1016/j.bbamem.2020.183318.
95. Xie X., Dai H., Zhuang B., Chai L., Xie Y., Li Y., *Exogenous hydrogen sulfide promotes cell proliferation and differentiation by modulating autophagy in human keratinocytes*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2016, 472(3), 437–443, doi: 10.1016/j.bbrc.2016.01.047.
96. Xue L., Geng Y., Li M., Jin Y.F., Ren H.X., Li X. i wsp., *The effects of D3R on TLR4 signaling involved in the regulation of METH-mediated mast*

- cells activation, *Int. Immunopharmacol.* 2016, 36, 187–198, doi: 10.1016/j.intimp.2016.04.030.
97. Yang Z., Klionsky D.J., *Mammalian autophagy: core molecular machinery and signaling regulation.* *Curr. Opin. Cell Biol.* 2010, 22(2), 124–131, doi: 10.1016/j.ceb.2009.11.014.
 98. Yawalkar N., Hunger R.E., Pichler W.J., Brathén L.R., Brand C.U., *Human afferent lymph from normal skin contains an increased number of mainly memory/effector CD4(+) T cells expressing activation, adhesion and co-stimulatory molecules,* *Eur. J. Immunol.* 2000, 30(2), 491–497, doi: 10.1002/1521-4141(20002)30:2<491::AID-IMMU491>3.0.CO;2-H.
 99. Yin C., Heit B., *Armed for destruction: formation, function and trafficking of neutrophil granules,* *Cell Tissue Res.* 2018, 371(3), 455–471, doi: 10.1007/s00441-017-2731-8.
 100. Yoshihara N., Ueno T., Takagi A., Oliva Trejo J.A., Haruna K., Suga Y. i wsp., *The significant role of autophagy in the granular layer in normal skin differentiation and hair growth,* *Arch. Dermatol Res.* 2015, 307(2), 159–169, doi: 10.1007/s00403-014-1508-0.
 101. Zhang C.F., Gruber F., Ni C., Mildner M., Koenig S., Barresi C. i wsp., *Suppression of autophagy dysregulates the antioxidant response and causes premature senescence of melanocytes,* *J. Invest. Dermatol.* 2015, 135(5), 1348–1357, doi: 10.1038/jid.2014.439.
 102. Zhou X.J., Zhang H., *Autophagy in immunity: implications in etiology of autoimmune/autoinflammatory diseases,* *Autophagy* 2012, 8(9), 1286–1299, doi: 10.4161/auto.21212.
 103. Zhu W., Zhao Z., Cheng B., *The role of autophagy in skin pigmentation,* *Eur. J. Dermatol.* 2020, 30(6), 655–662, doi: 10.1684/ejd.2020.3930.

Autofagia w komórkach bariery skórnej – fibroblasty skóry właściwej

1. Doan A.E., Mueller K.P., Chen A.Y., Rouin G.T., Chen Y., Daniel B. i wsp., *FOXO1 is a master regulator of memory programming in CAR T cells,* *Nature* 2024, 629, 211–218, doi: 10.1038/s41586-024-07450-9.
2. Dumit V.I., Küttner V., Käßler J., Piera-Velazquez S., Jimenez S.A., Bruckner-Tuderman L. i wsp., *Altered MCM protein levels and autophagic flux in aged systemic sclerosis dermal fibroblasts,* *J. Invest. Dermatol.* 2014, 134(9), 2321–2330, doi: 10.1038/jid.2014.69.
3. Endo K., Katsuyama Y., Taira N., Yoshioka M., Okano Y., Masaki H., *Impairment of the autophagy system in repetitively UVA-irradiated fibroblasts,* *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2020, 36(2), 111–117, doi: 10.1111/phpp.12516.
4. Hao D., Wen X., Liu L., Wang L., Zhou X., Li Y. i wsp., *Sanshool improves UVB-induced skin photodamage by targeting JAK2/STAT3-dependent autophagy,* *Cell Death Dis.* 2019, 10(1), 19, doi: 10.1038/s41419-018-1261-y.
5. Huang W., Ao P., Li J., Wu T., Xu L., Deng Z. i wsp., *Autophagy protects advanced glycation end product-induced apoptosis*

- and expression of MMP-3 and MMP-13 in rat chondrocytes, *BioMed Res. Int.* 2017, doi: 10.1155/2017/6341919.
6. Huang Y., Li Y., Qu Y., Zhang Y., Quyang M., Zhang Y. i wsp., *UVA-induced photoaging inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal function in dermal fibroblasts*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019, 518(4), 611–618, doi: 10.1016/j.bbrc.2019.08.103.
 7. Jeong D., Qomaladewi N.P., Lee J., Park S.H., Cho J.Y., *The role of autophagy in skin fibroblast, keratinocytes, melanocytes, and epidermal stem cells*, *J. Invest. Dermatol.* 2020, 140(9), 1691–1697, doi: 10.1016/j.jid.2019.11.023.
 8. Kalfalah F., Janke L., Schiavi A., Tigges J., Ix A., Ventura N. i wsp., *Crosstalk of clock gene expression and autophagy in aging*, *Aging (Albany NY)* 2016, 8(9), 1876–1895, doi: 10.18632/aging.101018.
 9. Kim H.S., Park S.Y., Moon S.H., Lee J.D., Kim S., *Autophagy in human skin fibroblasts: impact of age*, *Int. J. Mol. Sci.* 2018, 19(8), doi: 10.3390/ijms19082254.
 10. Kiyono K., Suzuki H.I., Matsuyama H., Morishita Y., Komuro A., Kano M.R. i wsp., *Autophagy is activated by TGF-beta and potentiates TGF-beta-mediated growth inhibition in human hepatocellular carcinoma cells*, *Cancer Res.* 2009, 69(23), 8844–8852, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4401.
 11. Kobayashi Y., Furukawa-Hibi Y., Chen C., Horio Y., Isobe K., Ikeda K. i wsp., *SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress*, *Int. J. Mol. Med.* 2005, 16(2), 237–243, doi: 10.3892/ijmm.16.2.237.
 12. Lim C.J., Lee Y.M., Kang S.G., Lim H.W., Shin K.C., Jeong S.K. i wsp., *Aquatic activation of SIRT1 reduces cellular senescence through a SIRT1-FOXO1-autophagy axis*, *Biomol. Ther. (Seoul)* 2017, 25(5), 511–518, doi: 10.4062/biomolther.2017.119.
 13. Lomb D.J., Laurent G., Haigis M.C., *Sirtuins regulate key aspects of lipid metabolism*, *Biochim. Biophys. Acta.* 2010, 1804(8), 1652–1657, doi: 10.1016/j.bbapap.2009.11.021.
 14. Macias M.J., Malpartida P.M., Massagué J., *Structural determinants of Smad function in TGF-β signaling*, *Trends Biochem. Sci.* 2015, 40(6), 296–308, doi: 10.1016/j.tibs.2015.03.012.
 15. Suzuki H.I., Kiyono K., Miyazono K., *Regulation of autophagy by transforming growth factor-β (TGF-β) signaling*, *Autophagy* 2010, 6(5), 645–647, doi: 10.4161/auto.6.5.12046.
 16. Umar S.A., Tanveer M.A., Nazir L.A., Divya G., Vishwakarma R.A., Tasduq S.A., *Glycyrrhizic acid prevents oxidative stress mediated DNA damage response through modulation of autophagy in ultraviolet-B-irradiated human primary dermal fibroblasts*, *Cell Physiol. Biochem.* 2019, 53(1), 242–257, doi: 10.33594/000000133.
 17. Ventura J.J., Kennedy N.J., Lamb J.A., Flavell R.A., Davis R.J., *c-Jun NH2-terminal kinase is essential for the regulation of Ap-1 by tumor necrosis factor*, *Mol. Cell. Biol.* 2003,

- 23(8), 2871–2882, doi: 10.1128/MCB.23.8.2871-2882.2003.
18. Wang Q., Xiong F., Wu G., Wang D., Liu W., Chen J. i wsp., *SMAD proteins in TGF- β signalling pathway in cancer: regulatory mechanisms and clinical applications*, *Diagnostics* (Basel) 2023, 13(17), doi: 10.3390/diagnostics13172769.
19. Yang N., Dang S., Shi J., Wu F., Li M., Zhang X. i wsp., *Caffeic acid phenethyl ester attenuates liver fibrosis via inhibition of TGF- β 1/Smad3 pathway and induction of autophagy pathway*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017, 486(1), 22–28, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.02.057.

3. AUTOFAGIA W CHOROBY SKÓRY

Autofagia jako proces polegający na odgrywaniu roli „strażnika bariery skórnej” stanowi główną ścieżkę utrzymania homeostazy skóry, będącej pierwszą linią obrony przez różnymi czynnikami stresogennymi. Całkowity proces autofagii składa się z kilku następujących po sobie etapów: sekwestracji, transportu do lizosomów, degradacji oraz wykorzystania (lub utylizacji) produktów degradacji. Każdy w wymienionych etapów

skutkuje różnymi funkcjami w różnych kontekstach komórkowych. Zaburzenia autofagii wykazują bezpośrednie lub pośrednie związki z licznymi patologiami, takimi jak miopatia, degeneracja neuronów, zakażenia drobnoustrojami, zapalne choroby jelit, starzenie się oraz nowotwory. Poza wymienionymi zaburzenia autofagii odgrywają istotną rolę w chorobach skóry.

3.1. CHOROBY INFEKCYJNE SKÓRY

W procesie autofagii składniki cytoplazmatyczne komórki są dostarczane do struktur lizosomalnych w celu degradacji. Produkty degradacji lizosomalnej oddziałują na układ odpornościowy, co wywołuje odpowiedź komórek T specyficznych dla poszczególnych antygenów. Po autofagii limfocyty pomocnicze T CD4+ rozpoznają antygeny jądrowe i cytozolowe w drodze prezentacji przez cząsteczki głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) klasy II. Cechy substratów autofagii wykazują również niektóre ligandy MHC klasy II. Przetwarzanie antygeny MHC klasy II na drodze autofagii zachodzi przede wszystkim w komórkach prezentujących antygen, takich jak komórki dendrytyczne, limfocyty B i makrofagi. Proces ten może zachodzić także w komórkach nabłonkowych po ekspresji MHC klasy II w obszarach zapalenia. Powyższe mechanizmy wskazują, że autofagia może wspomagać nadzór immunologiczny nad patogenami wewnątrzkomórkowymi.

ZAKAŻENIA BAKTERYJNE

Autofagia odgrywa kluczową rolę w homeostazie komórkowej, reagując również na patogeny bakteryjne. Inwazja patogenów prowadzi do szybkiej indukcji autofagii, która w obronie przed infekcją bakteryjną wykazuje właściwości krytyczne zarówno dla wrodzonej, jak i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej. Bakterie przenikające do cytoplazmy zostają w niej uwięzione i w procesach autofagii ulegają degradacji w przedziałach autolizosomalnych. W tym procesie zostaje ograniczony przez autofagię selektywny szeroki zakres bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Zdolność komórek gospodarza do atakowania różnych patogenów, z których każdy rozwinął rozmaite strategie inwazji oraz ustanowienia niszy, wynika z istnienia synergistycznej sieci obronnej cząsteczek rozpoznających cele oraz adaptorów, które aktywują autofagię na różnych etapach rozwoju procesu inwazji. W celu likwidacji bakterii

komórki gospodarza wykształciły kilka mechanizmów.

Pęcherzyki zawierające bakterie gromadzą diacyloglicerol, który staje się celem autofagii. Natomiast emigrujące z tej ścieżki bakterie odsłaniają na swoich uszkodzonych wakuolach glikany gospodarza będące celem autofagicznej degradacji przez galektynę-8 – białko z grupy galektyn należących do grupy lektyn, charakteryzujących się wiązaniem β -galaktozydów przez domenę rozpoznającą węglowodany. Kolejnym mechanizmem obrony gospodarza jest powlekanie inwazyjnych bakterii łańcuchami ubikwityny. W następstwie powłokę ubikwityny bakteryjnej rozpoznają białka adaptorowe rekrutujące adaptory autofagii, takie jak NDP52, p62, NBR1 oraz opineuryna, które – poprzez białko Atg8 – inicjują proces autofagii.

W celu zakażenia keratynocytów liczne patogenne bakterie mogą wytwarzać czynniki wirulencji toksyn tworzących pory (*pore-forming toxins* – PFT). Do zakażenia bakteryjnego niezbędna jest perforacja błony, której towarzyszy odpływ jonów. Z kolei odpływ jonów uruchamia czujniki głodu i wyczerpania energii, co indukuje obronę autofagiczną w celu odzyskania fizjologicznej sprawności komórki. Niektóre bakterie wykazują jednak wysoce rozwinięte mechanizmy uniknięcia rozpoznania autofagicznego z zachowaniem zdolności do przetrwania oraz replikacji w cytoplazmie. Ponadto część bakterii w wyniku ewolucji nabyła właściwości korzystnego wykorzystania mechanizmów ksenofagii do własnego przeżycia, również poprzez możliwość niszczenia lub wykorzystywania białka zjadliwości lub pokrewnych cząsteczek autofagii.

ZAKAŻENIA GRONKOWCOWE

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus* – *S. aureus*) jako powszechnie występująca bakteria Gram-dodatnia oraz jako najbardziej patogeny przedstawiciel rodziny *Staphylococcaceae* odgrywa istotną rolę w etiologii wielu chorób, w tym chorób skóry i tkanki podskórnej. Patogen posiada zdolności do wytwarzania dużej liczby efektorów bakteryjnych, które są w stanie omijać odporność żywiciela. W regulacji zjadliwości *S. aureus* biorą udział czynniki metaboliczne i ich oddziaływanie w modulacji ekspresji genów metabolicznych, mechanizmy pozyskiwania składników odżywczych (węglowodanowe i niewęglowodanowe źródła węgla/energii oraz pozyskiwanie mikroelementów odżywczych, takich jak Fe, Mn, Zn i S), strategia wytwarzania energii (oddychanie lub fermentacja), a także regulatory transkrypcji koordynujące ekspresję genów metabolicznych, szczególnie wpływające na aktywność czynników zjadliwości.

S. aureus wykazuje działanie zjadliwe, a jego podstawę stanowi szeroki repertuar czynników wirulencji (Tabela 3.1.1.), które samodzielnie lub w połączeniu z innymi białkami uczestniczą w rozwoju i ciężkości zakażeń.

Większość genów wirulencji *S. aureus* jest przenoszona przez mobilne elementy genetyczne (*mobile genetic elements* – MGE). Natomiast rodzaj i ciężkość przebiegu zakażeń omawianym patogenem zależy od cech specyficznych dla danego szczepu bakterii oraz od cech gospodarza. Spośród czynników wirulencji wiele pozostaje pod kontrolą systemu wykrywania – regulatora genu auksotroficznego (*auxotrophic gene*

regulator – Agr). Agr – który w warunkach dużej gęstości komórek zwiększa wytwarzanie czynników zjadliwości – zmniejsza ekspresję niektórych czynników kolonizacyjnych i jest ściśle związany z patogenezą oraz tworzeniem biofilmu *S. aureus*. Biofilm chroni bakterie przed układem odpornościowym. Komórki bakteryjne w obrębie biofilmu wykazują także większą lekooporność. Agr zwiększa poziom wielu toksyn oraz czynników determinujących zjadliwość *S. aureus* i – w konsekwencji – prowadzi do zaostrzenia choroby. Poza tym ekspansję patogenów w skórze reguluje interakcja między zjadliwością *Staphylococcus* i Agr a neutrofilami. W miejscu zakażenia rozmnażający się *S. aureus* prowadzi także do dysbiozy flory, co toruje drogę do rozwoju wielu chorób.

S. aureus wchodzi w skład ludzkiej mikroflory komensalnej, często kolonizującej górne drogi oddechowe, a także różne inne okolice żywiciela. Jest to zarazem drobnoustrój oportunistyczny, a w warunkach obniżonej odporności wykazujący charakter patogenu. Jako patogen *S. aureus* może atakować każdą tkankę organizmu, stanowiąc jedną z głównych przyczyn infekcji skóry i tkanek miękkich (*skin and soft tissue infections* – SSTI). Ten typ zakażenia charakteryzuje się zmiennymi czynnikami: etiologią, obrazem klinicznym oraz nasileniem. Zakażenia *S. aureus* mogą mieć charakter pierwotny („spontaniczny”) lub wtórny – występujące w następstwie pierwotnej zmiany skórnej. Należą do nich impetiginizacja, wtórne ropnie, zapalenie naczyń chłonnych, zapalenie tkanki łącznej oraz wtórne zakażenie rany. Do zakażeń pierwotnych może dochodzić w miejscach

naruszenia mechanicznego bariery skórnej, ale też w miejscach bez przerwania ciągłości. Możliwe są zakażenia o różnym stopniu nasilenia, w tym:

Zapalenie mieszków włosowych (*folliculitis*)

Postacią łagodną jest powierzchowne zapalenie mieszków włosowych (*superficial folliculitis* – SF). Infekcja ogranicza się do ujścia mieszkka włosowego (*follicular ostium*), co klinicznie objawia się jako skupione krosty – obejmujące włosy – z obwodowym rumieniem okołomieszkowym. Wykwity obejmują okolice owłosione takie jak uda, krocze, plecy oraz powieki (jęczmień). Szczególną postacią kliniczną zlokalizowaną na twarzy jest figówka.

Rzekome zapalenie mieszków włosowych brody (*pseudofolliculitis barbae* – PFB, *sycosis barbae* – SB)

Jest to przewlekłe zakażenie gronkowcowe skóry mieszkowej i okołomieszkowej, zlokalizowane na twarzy. Klinicznie choroba manifestuje się grudkami, krostami i przebarwieniami pozapalnymi. PFB występuje u mężczyzn, częściej pochodzenia afrykańskiego i azjatyckiego.

Czyrak (*furuncle, boil*)

Czyrak jest ciężkim zakażeniem charakteryzującym się głębokim i martwicznym zapaleniem obejmującym cały mieszek włosowo-łojowy. Wykwit objawia się jako bolesna grudka lub guzek zapalny. Wykwity są skupione wokół krostki na obszarze owłosionym skóry. W ciągu kilku dni zmiana ewoluuje w postać czopa martwiczego. Około

90% szczepów *S. aureus* izolowanych z czyraków wytwarza czynnik wirulencji w postaci leukocydyny Pantona-Valentine'a (PVL), która niszczy miejscowe leukocyty, co prowadzi do rozległych zmian skórnych charakteryzujących się gorszą reakcją na leczenie oraz tendencją do nawrotów, a także potencjalnymi powikłaniami w postaci zapalenia płuc. Do klinicznych odmian czyraka powstających w wymienionych okolicznościach należą karbunkuł (*carbuncle*) – czyli skupisko czyraków (czyrak mnogi), a także przewlekła czyraczność (*chronic furunculosis*) lub nawracająca czyraczność (*recurrent furunculosis*), która charakteryzuje się powtarzającym występowaniem czyraków w różnych okolicach skóry.

Gronkowcowy zespół oparzonej skóry (*staphylococcal scalded skin syndrome – SSSS*)

Jest to infekcja skóry o przebiegu ciężkim. Chorują głównie noworodki i dzieci, szczególnie do piątego roku życia, rzadziej osoby dorosłe, u których jednak są możliwe powikłania nerkowe. SSSS charakteryzuje się rumieniową wysypką z rozpuszczeniem powłoki skórnej poniżej warstwy ziarnistej naskórka. Wrota zakażenia stanowią jama ustna, jama nosowa, gardło i pępek. W patogenезie choroby biorą głównie udział wysoce specyficzne względem swoich substratów toksyny złuszczone (eksfoliatywne) gronkowca złocistego (ET). Dotychczas zidentyfikowano pięć typów ET: ETA, ETB, ETC, ETD i ETE (Tabela 3.1.2.). Toksyny złuszczone, jako wytwarzane przez *S. aureus* czynniki wirulencji, należą do rodziny proteaz serynowych, które wykazują specyficzność

substratową, rozpoznają oraz hydrolizują pojedyncze wiązanie peptydowe w zewnątrzkomórkowym segmencie desmogleiny 1 (*desmoglein 1* – Dsg 1), która jest desmosomalną częścią adhezji komórka-komórka typu kadheryny. Wymieniony proces hydrolizy powoduje dysocjację keratynocytów, co odgrywa kluczową rolę w gronkowcowych zakażeniach skóry. Podstawowe sekwencje aminokwasów wymienionych toksyn zawierają 242–247 dojrzałych form reszt aminokwasowych. W odniesieniu do typów toksyn ETA, ETB, ETD i RTE wspomniane reszty aminokwasowe wykazują identyczność na poziomie 43–63%, natomiast RTC żadnej identyczności sekwencji nie wykazuje.

Początek objawów klinicznych zespołu SSSS jest nagły, w okresie kilku godzin do kilku dni od zakażenia występuje swędzenie i bolesność skóry. Obraz kliniczny choroby przebiega według dwóch wzorców: 1) miejscowego – z tworzeniem niewielkich plam na skórze; 2) uogólnionego – z zaangażowaniem rozległych powierzchni skóry.

Zakażenia stopy cukrzycowej (*diabetic foot infections – DFI*)

Zakażenie stopy cukrzycowej jest elementem etiopatogenetycznym owrzodzenia stopy cukrzycowej (*diabetic foot ulcers – DFU*). Patogeneza schorzenia jest wieloczynnikowa i obejmuje neuropatię, choroby tętnic obwodowych, deformację stóp oraz zakażenia, które mogą obejmować szerokie spektrum – od powierzchownego zapalenia tkanki łącznej do przewlekłego zapalenia kości i szpiku kostnego, łącznie ze stanowiącymi wskazanie do amputacji kończyny zmianami zgorzelinowymi.

Zapalenie powięzi (*fasciitis*)

Jest to zajęcie tkanek głębokich, w tym tkanki mięśniowej, z potencjalnym zagrożeniem posocznicy lub niewydolnością wielonarządową. W przypadkach zakażenia szczepami gronkowca opornego na metycylinę może dochodzić do martwiczego zapalenia powięzi (*necrotizing fasciitis* – NF).

Szczególną rolę w przypadkach zakażenia skóry z wysoką śmiertelnością odgrywają szczepy gronkowca złocistego opornego na metycylinę (*methicillin resistant Staphylococcus aureus* – MRSA). Około 90% zakażeń MRSA ma postać SSTI. W tych przypadkach kolonizacja (nosicielstwo) jest ważnym rezerwuarem infekcji.

S. aureus jest internalizowany przez profesjonalne fagocyty, takie jak makrofagi i neutrofile, ale także przez fagocyty nieprofesjonalne, w tym komórki nabłonkowe lub śródbłonkowe. Bakterie z lokalizacją wewnątrzkomórkową sprzyjają unikaniu wrodzonego układu odpornościowego, mogą także prowadzić do rozprzestrzeniania się infekcji w migrujących fagocytach. Pato-gen odznacza się także zdolnością do wydzielania zestawu toksyn cytolitycznych, za pomocą których prowadzi do lizy komórek gospodarza. Specyficzną rodzinę peptydów cytolitycznych stanowią moduliny rozpuszczalne w fenolu (*phenol-soluble modulin* – PSM). Poza tym enterotoksyny *S. aureus* wywołują reakcje aktywujące komórki zapalne jak:

- **Keratynocyty.** Do zakażenia dochodzi najczęściej w przypadkach, gdy *S. aureus* narusza zewnętrzną barierę gospodarza, co ma miejsce głównie przy uszkodzeniu tkanki. W mechanizmie

wywołania stanu zapalnego skóry uczestniczą wyrażane przez *S. aureus* moduliny rozpuszczalne w fenolu (PSM) α, które stanowią grupę wydzielanych peptydów zjadliwości, indukujących uwalnianie z keratynocytów IL-1α oraz IL-36α. Z kolei sygnalizacja przez receptory wymienionych cytokin (IL-1R i IL-36R) prowadzi do indukcji prozapalnej IL-17, kierującej reakcją zapalną skóry poprzez odpowiedź komórek T. Bakteryjne infekcje skóry wywołane przez *S. aureus* stanowią wypadkową pomiędzy wyrażoną zjadliwością zdolności patogenu do infekowania skóry, a skórnymi mechanizmami obronnymi układu immunologicznego, są także ważną barierą obronną przez patogenami środowiskowymi warstwą rogową naskórka.

- **Limfocyty T.** Zakażenie *S. aureus* może indukować odpowiedź zapalną typu Th1, Th2 lub Th-17, co wykazuje związku z różnymi chorobami jak przewlekłe zapalenie zatok, atopowe zapalenie skóry lub łuszczyca. Szczególnie ważną rolę w odpowiedzi immunologicznej na zakażenie skóry wywołane przez *S. aureus* odgrywają limfocyty T wytwarzające interleukinę-17 (IL-17).
- **Wrodzone komórki limfoidalne.** *S. aureus* może wydelać różne toksyny, które wywołują reakcje zapalne oraz aktywują komórki zapalne, w tej liczbie wrodzone komórki limfoidalne (ILC), które są wrodzonymi odpowiednikami komórek T, jednak nieposiadającymi receptorów antygenowych wyrażanych

na limfocytach B i T. ILC odgrywają istotną rolę w pierwszej linii obrony przeciwdrobnoustrojowej oraz przyczyniają się do homeostazy błony śluzowej poprzez wpływ na równowagę między odpornością przeciwpatogenną a tolerancją komensalną. Omawiane komórki mają znaczący udział głównie w homeostazie jelitowej oraz nieswoistych zapaleniach jelit (*inflammatory bowel disease* – IBD).

- **Makrofagi.** Są to kluczowe mediatory wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przeciwko bakteriom. Makrofagi jako wieloaspektowe komórki odpornościowe w celu powstrzymania infekcji oddziałują z bakteriami Gram-dodatnimi, takimi jak z *S. aureus* i *Streptococcus pneumoniae* – *S. pneumoniae* (dwoinka zapalenia płuc). Jako komórki prezentujące antygen makrofagi aktywują nabytą odpowiedź immunologiczną. Z kolei jako fagocyty odgrywają rolę w lokalizacji, ograniczaniu oraz niszczeniu komórek *S. aureus* przy użyciu wielu mechanizmów zabijania bakterii. Z kolei w przypadku przeciążenia zdolności makrofagów do usuwania bakterii komórki te odgrywają rolę w organizowaniu odpowiedzi zapalnej za pośrednictwem receptorów rozpoznawania patogenów. Poza tym makrofagi uczestniczą w ograniczaniu odpowiedzi zapalnej w celu niedopuszczenia do uszkodzenia tkanki, a także w celu regulowania odpowiedzi zapalnej w okresie początkowej replikacji bakterii.

Jednakże – w ramach mechanizmu obronnego – *S. aureus* (MRSA) wchodzi

w specyficzną interakcję z makrofagami pochodzącymi z ludzkich monocytów. Po fagocytozie przez makrofagi *S. aureus* utrzymuje się przez trzy, cztery dni w wewnątrzkomórkowych wakuolach, a następnie przedostaje się do cytoplazmy, powodując lizę komórek gospodarza, przy czym, do momentu lizy komórek gospodarza, zakażone makrofagi nie wykazują oznak martwicy lub apoptozy i są całkowicie funkcjonalne. W ten sposób patogen może przeżyć w dojrzałych fagolizosomach makrofagów oraz ulegać replikacji lub nawet wywoływać niekontrolowane zakażenie makrofagów pochodzących z monocytów – takie makrofagi mogą pełnić rolę mobilnych nośników rozprzestrzeniania się zakażenia. Śmierć komórki gospodarza oraz ucieczkę i rozprzestrzenianie się bakterii poprzedza przeżycie oraz replikacja *S. aureus* w dojrzałych fagolizosomach makrofagów. Ponadto *S. aureus* jest w stanie manipulować autofagią makrofagów, co pozwala unikać tych komórek, utrudniać ich rekrutację, fagocytozę oraz zdolności degradacyjne. Manipulacja autofagią promuje przeżycie patogenu oraz jego ucieczkę z wnętrza komórek fagocytarnych, który to mechanizm jest zależny od poziomu Agr. Możliwym mechanizmem tych procesów jest blokowanie dostępu szlaku autofagii przez komórki *S. aureus* rezydujące w pęcherzyku autofagicznym makrofagów. Właściwość promowania autofagii w makrofagach zakażonych *S. aureus* wykazuje selen, co wskazuje na potencjalny cel terapeutyczny autofagii. Selen może w sposób znaczący hamować transkrypcję szlaków sygnałowych kaskady kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (*mitogen-activated protein kinase* – MAPK)

i NF- κ B, a także hamować proliferację *S. aureus* w makrofagach RAW264.7.

- **Komórki dendrytyczne.** Komórki dendrytyczne (DC) pochodzące ze szpiku kostnego (BMDC) mogą skutecznie zabijać *S. aureus*, jednak niektóre szczepy patogenu wykazują zdolność unikania zabijania przez DC – podobnie jak w przypadku makrofagów – poprzez manipulację szlakami autofagicznymi; szczególnie szczepy o wysokiej aktywności Agr są zdolne do akumulacji autofagosomów, ucieczki z fagocyту i działania cytotoksycznego, co zapobiega zabijaniu ich przez BMDC.
- **Komórki tuczne.** *S. aureus* wchodzi w interakcje z komórkami tuczными (*mast cells*). Patogen wychwytywany przez pułapki zewnątrzkomórkowe, co powoduje jego wnikanie do komórek tucznych poprzez fagocytozę. Prolifujący wewnątrzkomórkowy *S. aureus* prowadzi do pęknięcia komórek tucznych i – jako żywa bakteria – zostaje uwolniony do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. W procesie internalizacji wychwyt bakterii do komórek tucznych promuje gronkowcowa enterotoksyna B (*staphylococcal enterotoxin B* – SEB).
- **Granulocyty obojętnochłonne** – (neutrofile) odgrywają kluczową rolę w odpowiedzi immunologicznej gospodarza na zakażenie *S. aureus*. Podobnie jak makrofagi neutrofile są komórkami odpornościowymi powstrzymującymi infekcję *S. aureus*. W autofagii neutrofilów zakażonych *S. aureus* uczestniczą różne mechanizmy autofagiczne zaangażowane we

wczesnych i późnych etapach autofagii. Mimo istotnej roli w odporności przeciwko *S. aureus* neutrofile/fagocyty mogą jednak również utrzymywać wewnątrzkomórkową niszę zapewniającą gronkowcom przetrwanie, a nawet rozprzestrzenianie się. Gronkowce mogą wytwarzać czynniki zjadliwości – cytolizyny. Spośród nich leukocydyna LukAB odgrywa rolę w przeżywaniu gronkowców oraz chorobotwórczości, szczególnie szczepów MRSA. LukAB wytworzona przez wewnątrzkomórkowy *S. aureus* tworzy pory w błonie komórkowej neutrofilu, co prowadzi do lizy tych granulocytów i sprzyja ucieczce bakterii uwięzionych w neutrofilach, namnażania się w cytoplazmie, a także stwarzania warunków do replikacji i wzrostu *S. aureus*. Wymienione mechanizmy szybko prowadzą do śmierci komórki gospodarza i wzrostu zjadliwości patogenu.

- **Granulocyty kwasochłonne.** Granulocyty kwasochłonne (eozynofile) pośredniczą w zapaleniu skóry wywołanym przez proteazy *S. aureus*.
- **Granulocyty zasadochłonne.** Granulocyty zasadochłonne (bazofile) wydzielają IL-4, która promuje skórne zakażenie gronkowcem złocistym. Pochodząca z bazofili IL-4 hamuje skuteczną produkcję IL-17A przez komórki TCR $\gamma\delta$ +. Hamowanie wydzielania IL-17A następuje poprzez działanie IL-4 na punkty kontrolne, w tym zmniejszanie ekspresji IL-1 i IL-23 przez keratynocyty. W efekcie dochodzi do promocji zakażenia *S. aureus*.

Wyszczególnione indukowane komórki zapalne mogą wydzielać różne cytokiny wywołujące odpowiedź zapalną. *S. aureus* może także indukować śmierć komórek gospodarza poprzez apoptozę, nekroptozę (rodzaj zaprogramowanej śmierci komórki, morfologicznie zbliżony do nekrozy, będącej odpowiedzią na konkretny sygnał środowiskowy), piroptozę (wysoce zapalną formę

programowej śmierci komórek, występującą najczęściej po zakażeniu patogenami wewnątrzkomórkowymi) oraz autofagię.

Poza paciorkowcem beta-hemolizującym grupy serologicznej A (GAS) degradacja autofagiczna dotyczy również gronkowca złocistego, z wyjątkiem szczepów *S. aureus* metycylinoopornych, które są niepodatne na degradację autofagiczną.

Tabela 3.1.1. Podział czynników wirulencji *Staphylococcus aureus*

Kategorie czynników wirulencji	Funkcja
wydzielane czynniki wirulencji (toksyny, superantygeny)	zaburzenie struktury i funkcji błon komórkowych gospodarza; indukowanie lizy komórek docelowych; indukowanie stanu zapalnego komórek docelowych
enzymy zewnątrzkomórkowe	rozkład cząsteczek gospodarza w celu zapewnienia substratu; promowanie przeżycia bakterii; promowanie rozprzestrzeniania się bakterii
białka powierzchniowe <i>S. aureus</i>	adhezja bakterii; inwazja bakterii; ucieczka bakterii przez układem odpornościowym
wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP)	promowanie reakcji zapalnych

Tabela 3.1.2. Wydzielane czynniki wirulencji *Staphylococcus aureus*

Czynniki wirulencji	Charakterystyka
toksyny tworzące pory (PFT)	α-hemolizyna (Hla)
	β-hemolizyna (Hlb)
	γ-hemolizyna (Hlg)
	α-toksyna
	leukocydyna Pantona-Valentine’a (PVL)
	toksyny tworzące pory zakłócające błonę komórkową; wiązanie ze specyficznym typem antygeny krwinki czerwonej; liza erytrocytów i uwalnianie hemoglobiny
	enzym rozkładający lecytynę błon komórkowych
	toksyna tworząca pory, powodująca niszczenie leukocytów

Czynniki wirulencji		Charakterystyka
moduliny rozpuszczalne w fenolu (PSM)	PSMa	rodzina amfipatycznych peptydów alfa-helikalnych związanych z tworzeniem biofilmu i rozprzestrzenianiem zakażeń
	PSM β	
	PSMy	
	PSM δ toksyna	toksyna działająca cytolytycznie na neutrofile i erytrocyty
toksyny złuszczające (ET)	ETA	specyficzne serynowe proteazy rozpoznające i hydrolizujące cząsteczkę adhezji komórkowej desmogleinę 1 (Dsg1), co odgrywa kluczową rolę w gronkowcowych zakażeniach skóry
	ETB	
	ETC	
	ETD	
	ETE	
białka podobne do proteazy serynowej	Spls	rozpoznają i hydrolizują powierzchniowe białka desmoplastyczne, indukując tworzenie pęcherzy
gronkowcowa proteinaza cysteinowa	stafopaina B (SspB)	proteaza podobna do papainy, która może aktywować makrofagi i prowadzić do apoptozy
superantygeny	SAGs	klasa substancji antygenowych składających się z bakteryjnych egzotoksyn i białek retrowirusowych; wiążą się i aktywują większość komórek T
	TSST-1	wchodząca w skład SAGs toksyna zespołu wstrząsu toksycznego1; może aktywować komórki T CD4+ do produkcji cytokin
enterotoksyny gronkowcowe	SEA, SEB, SEC, SEG, SEH, SEI, SEM, SEO, SEQ	wchodzą w skład SAGs; mogą odgrywać rolę w komórkach Th1, Th2 i Th22, różnicowaniu Th17 oraz indukcji apoptozy
czynniki wirulencji o działaniu proenzymatycznym	EsxA	w skład czynników wirulencji o działaniu proenzymatycznym wchodzi: 1) kofaktory wykorzystywane do aktywacji enzymów gospodarza; 2) enzymy, które komórki i tkanki gospodarza poddają lizie i zniszczeniu
	EsxB	
	koagulaza (Coa)	
	nukleaza (Nuc)	
	syntaza adenozyiny (AdsA)	
	stafopaina (SspB)	
białko adhezji pozakomórkowej	Eap	substancja, która pośredniczy w przyleganiu bakterii i komórek gospodarza

Czynniki wirulencji	Charakterystyka	
białka zakotwiczone w ścianie komórkowej <i>S. aureus</i>	CWA	czynniki wirulencji o kluczowej roli w fazie adhezji
	MSCRAMM	
	NEAT	
	białko motywu wiązki trzech helis A	seria białek o podobnych sekwencjach aminokwasowych odgrywających ważną rolę w inwazji tkanek podczas zakażenia <i>S. aureus</i>
	rodzina powtórzeń G5-E	
	białko domeny podobnej do kadheryny	
białko tworzące ścianę komórkową <i>S. aureus</i>	SpA	może tworzyć kompleks z ludzką immunoglobuliną, co doprowadza do indukowania martwicy różnych komórek odpornościowych gospodarza
składniki ściany komórkowej gronkowca	triacylolipopeptydy	wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP), które aktywują TLR aktywujące neutrofile
	diacylolipopeptydy	
	peptydoglikan (PGN)	glikopolimer, główny składnik ściany komórkowej; czynnik w rozpoznawaniu bakterii przez układ odpornościowy gospodarza

ZAKAŻENIA PACIORKOWCOWE

Według klasyfikacji Lancefield dotyczącej podziału paciorkowców (*Streptococcus*), opartego na wytwarzaniu przez te bakterie wielocukru C wchodzącego w skład ściany komórkowej, do gatunków występujących najczęściej należy *Streptococcus pyogenes* – paciorkowiec beta-hemolizujący grupy serologicznej A (Group A *Streptococcus* – GAS). Z kolei na podstawie powierzchniowego (przybłonowego, łatwego do oddzielenia od błony biologicznej za pomocą roztworu soli) „białka M” w obrębie GAS wyróżnia się ponad 100 różnych podtypów.

GAS są ziarniakami Gram-dodatnimi, przystosowanymi do ludzkiego żywiciela, odpowiedzialnymi za liczne choroby – od infekcji bezobjawowych, nieinwazyjnych (takich jak zapalenie gardła, w tym ropne)

po zagrażające życiu zapalenie płuc i bakteriemie. Bakterie wykazują również tendencję do wywoływania chorób inwazyjnych, takich jak paciorkowcowy zespół wstrząsu toksycznego (*streptococcal toxic shock-like syndrome* – STSS) i martwicze zapalenie powięzi. Poza tym infekcje wywołane przez GAS mogą skutkować nietypowymi powikłaniami immunologicznymi takimi jak ostra gorączka reumatyczna, która może prowadzić do reumatycznej choroby serca, lub kłębuszkowe zapalenie nerek. GAS uczestniczą także w etiologii i patogenezie niektórych chorób skóry jak róża (*erysipelas*), liszajec (*impetigo*) lub – w innym kontekście – łuszczyca (*psoriasis*).

W oparciu o wykładniki epidemiologiczne dotyczące sekwencji genu ekspozowanego na powierzchni końca aminowego

białka M (białko M paciorkowca grupy A jest istotnym czynnikiem zjadliwości oraz potencjalnym antygenem szczepionkowym, stanowi także podstawę typowania szczepów GAS, określaną jako typowanie emm) w skład GAS wchodzi ponad 220 typów emm o zróżnicowanej dystrybucji regionalnej i globalnej.

GAS charakteryzują się szeregiem determinantów zjadliwości, co zaburza zarówno wrodzoną, jak i nabytą odpowiedź immunologiczną na infekcję, a tym samym sprzyja rozprzestrzenianiu się patogenu w obrębie żywiciela. Poza tym dochodzi do pojawiania nowych klonów GAS charakteryzujących się nową zjadliwością, przystosowującą drobnoustroj do niszy infekcyjnej.

Inwazja GAS wywołuje autofagię, która – poprzez szlak degradacji endocytarnej – może działać jako wrodzony system obrony przed zakażeniem wymienionymi bakteriami. GAS przedostają się do ludzkich komórek nabłonkowych poprzez endocytozę, po czym uciekają z endosomów do cytoplazmy, gdzie uzyskują niszę replikacyjną. Jednak po relokacji z endosomów do cytoplazmy GAS zostają uwięzione w przedziałach podobnych do autofagosomów i – po fuzji tych przedziałów z lizosomami – ulegają degradacji.

GAS, podobnie jak *Salmonella enterica* serotyp *typhimurium*, po przedostaniu się do cytozolu i pokryciu białkami poliubikwitynowanymi, są wykrywane przez receptor NDP52 – białko kropki jądrowej 52 kDa (*nuclear dot protein 52 kDa*). NDP52 wiąże bakteryjny płaszcz ubikwitynowy, łącznie z białkami Atg8/LC3 – niezbędnymi do biogenezy/dojrzenia autofagosomu oraz działającymi jako białko adaptorowe do

selektywnej autofagii – i dostarcza bakterie cytozolowe do autofagosomów.

W procesie zapalnym właściwości i funkcje śródbłónka (*endothelial cells* – EC) ulegają zmianie, co stanowi strategię przedostawiania się bakterii do krwioobiegu i rozprzestrzeniania się w organizmie gospodarza. W tym procesie uczestniczy deiminaza argininowa (*arginine deiminase* – ADI) – bakteryjny enzym hydrolizujący argininę z następowym niedoborem aminokwasu przyczyniającym się do dysfunkcji śródbłónka i rozwoju stanu zapalnego. Zaburzenia zawartości argininy (zarówno niedobór, jak i nadmiar) wpływają na równowagę szlaku rapamycyny (mTOR)/kinazy S6 (S6K), arginazy oraz śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (*endothelial nitric oxide synthase* – eNOS). W następstwie tego mechanizmu dochodzi do produkcji ROS oraz aktywacji EC. W efekcie końcowym ADI tłumi szlak sygnalizacyjny mTOR i wzmacnia autofagię.

Mechanizmy autofagii mogą eliminować GAS w komórkach nefagocytarnych. Bakterie często ulegają internalizacji do komórek nefagocytarnych poprzez szlak endocytarnej. Następnie przemieszczają się z endosomów do cytoplazmy poprzez wydzielanie streptolizyny O. W cytoplazmie bakterie są wychwytywane przez unikalną strukturę błoniastą, wykazującą wspólne cechy z kanonicznym mechanizmem molekularnym w autofagosomach, ale posiadającą większe wymiary. Struktura błoniasta ulega późniejszej fuzji z lizosomami, co skutkuje degradacją większości wewnątrzkomórkowych GAS. Jednak inne bakterie wykazują wysoce rozwinięte mechanizmy uniknięcia rozpoznania autofagicznego z zachowaniem

zdolności do przetrwania oraz replikacji w cytoplazmie.

W różnych komórkach występują dwie formy łańcucha lekkiego białka 3 związanego z mikrotubulami (LC3), będącego homologiem Apg8p niezbędnym do autofagii u drożdży. Spośród dwu form potranslacyjnych, zwanych LC3-I i LC3-II, forma LC3-I występuje w cytozolu, natomiast forma LC3-II jest specyficznie związana z błoną, zarówno wewnątrz, jak i na zewnątrz autofagosomów. Ilość LC3-II wykazuje korelację dodatnią ze stopniem tworzenia autofagosomu. Natomiast w komórkach Atg5, które charakteryzują się niedoborem autofagii, GAS przeżywają, namnażają się i zostają uwolnione z komórek.

ZAKAŻENIA MIESZANE, GRONKOWCOWO- -PACIORKOWCOWE

Liszajec (*impetigo*)

Jest to wynik infekcji mieszanej gronkowcowej (*S. aureus*) i paciorkowcowej (*Streptococcus pyogenes* – *S. pyogenes*). Patogeneza liszajca jest związana z lokalnym wydzielaniem egzotoksyn bakteryjnych.

W zakażenia gronkowcowych główną rolę patogenetyczną odgrywają toksyny złuszczone A (ETA) i B (ETB) (Tabela 3.1.2.). Białkiem docelowym dla wymienionych toksyn jest desmogleina 1 – białko występujące głównie w najbardziej powierzchniowej warstwie naskórka, gdzie jest odpowiedzialne za kohezję między keratynocytami. Zerwanie kohezji keratynocytów przez wymienione toksyny skutkuje powstawaniem pęcherzy.

Podobną rolę w tworzeniu pęcherzy w liszajcu o współistnieniu infekcji paciorkowcowej może odgrywać paciorkowcowa pirogeniczna egzotoksyna B (*streptococcal pyrogenic exotoxin B* – SpeB). SpeB jest czynnikiem proteolitycznym rozszczepiającym domeny zewnątrzkomórkowe desmogleiny 1 i 3.

Zachorowania dotyczą głównie dzieci. Zmianę pierwotną stanowią powierzchowne pęcherze, które szybko przechodzą w zmiany zapalne i krostkowe – te następnie pękają i tworzą sączące się zmiany erozyjne lub strupy. Ten typ zmian dominuje w zakażeniach *S. aureus*. Częstość przyczyną liszajca w skali globalnej, jako zakażenia wtórne, jest świerz (scabies). Typową lokalizacją u dzieci to okolice ust. Możliwe są jednak inne obszary. Stan ogólny chorych jest dobry.

Kliniczną odmianą liszajca jest ektyma (*ecthyma*) charakteryzująca się głębokim owrzodzeniem w skórze właściwej, występujące częściej w zakażeniach z dominacją *S. pyogenes*.

Zapalenie tkanki łącznej (*cellulitis*)

W przypadku zajęcia głębszych warstw, takich jak skóra właściwa i/lub tkanka podskórna, może dochodzić do zapalenia tkanki łącznej. Zapalenie tkanki łącznej może współwystępować z ropniem, zakrzepowym zapaleniem żył lub wkląć ranę w wyniku infekcji wtórnej. Częstszym patogenem jest *S. pyogenes*.

ZAKAŻENIA MIKOBAKTERIAMI

Prątki (*Mycobacteria*) są bakteriami obejmującymi 165 gatunków należących do klasy *Schizomycetes*, rzędu *Actinomycetes*, rodziny *Mycobacteriaceae* i rodzaju *Mycobacterium*.

Są to wszechobecne w różnych niszach środowiskowych bakterie tlenowe. Nie wytwarzają otoczka, rzęsek i przetrwalników, a także nie posiadają możliwości ruchu. Tworzą formy rozgałęzione, które w hodowlach starszych łatwo się rozpadają. Błona komórkowa prątków zawiera warstwę peptydoglikanu, otoczoną woskową warstwą lipidową, której głównym składnikiem jest kwas mikołowy. Lipidy ściany komórkowej rodzaju *Mycobacteria* warunkują hydrofobowy charakter powierzchni komórki, oporność na środki chemiczne oraz antybiotyki, ochronę przed wysuszeniem, zmianami pH środowiska, a także podwyższoną temperaturą. Ściana komórkowa kształtuje również antygenowość prątków.

Ze względu na szeroki zakres objawów klinicznych zakażenia skórne prątkami dzielą się na cztery główne kategorie chorób: 1) skórne objawy zakażenia prątkami gruźliczymi z kompleksu *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis complex* – MTBC); 2) trąd wywołany przez prątki *Mycobacterium leprae* i *Mycobacterium lepromatosis*; 3) spokrewnione wolnorosnące prątki, w tym wrzód Buruli wywołany przez *Mycobacterium ulcerans*; 4) skórne zakażenia oportunistyczne wywołane przez szybko rosnące prątki (Rycina 3.1.1.). Poza powyższym z próbek klinicznych w różnych częściach świata wyizolowano cztery kolejne gatunki prątków w różnym stopniu spokrewnionych z kompleksem *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) (Tabela 3.1.3.).

Prątki niegruźlicze (*nontuberculous mycobacteria* – NTM) są klasyfikowane na podstawie ich tempa wzrostu oraz zdolności do

wytwarzania pigmentu w odpowiedzi na światło, a także na podstawie ich zdolności do wzrostu na stałych podłożach hodowlanych. Według tej kategorii są wyróżniane: 1) prątki szybko rosnące (*rapidly growing mycobacteria* – RGM); 2) prątki wolno rosnące (*slowly growing mycobacteria* – SGM). NTM wywołują choroby płuc lub choroby pozapłucne, szczególnie u osób z obniżoną odpornością. Rodzaje chorób wywoływanych przez NTM są zależne od drogi zakażenia oraz podatności gospodarza. Zmiany skórne rozwijają się w wyniku bezpośredniej inokulacji, zwłaszcza w miejscach utraty bariery naskórkowo-skrónej, w następstwach urazów, zabiegów chirurgicznych, akupunktury, zastrzyków, tatuaży, a także w wyniku technik z dziedziny chirurgii plastycznej jak liposukcja. Skórne zakażenia wykazują bardzo zróżnicowane objawy kliniczne: zapalenie tkanki łącznej, trudno gojące się owrzodzenia, podostre lub przewlekłe zmiany guzkowe, ropnie, zapalenie powierzchownych węzłów chłonnych, zmiany brodawkowe i inne.

Prątki szybko rosnące, takie jak *M. abscessus*, *M. chelonae* i *M. fortuitum*, są związane głównie z oportunistycznymi zakażeniami skóry związanymi z chirurgią plastyczną oraz zabiegami kosmetycznymi. Przenoszenie RGM obserwowano w następstwie niektórych procedur kosmetycznych, w tym mezoterapii polegającej na wielokrotnym wstrzykiwaniu do tkanki podskórnej preparatów farmaceutycznych, ekstraktów roślinnych, witamin i innych.

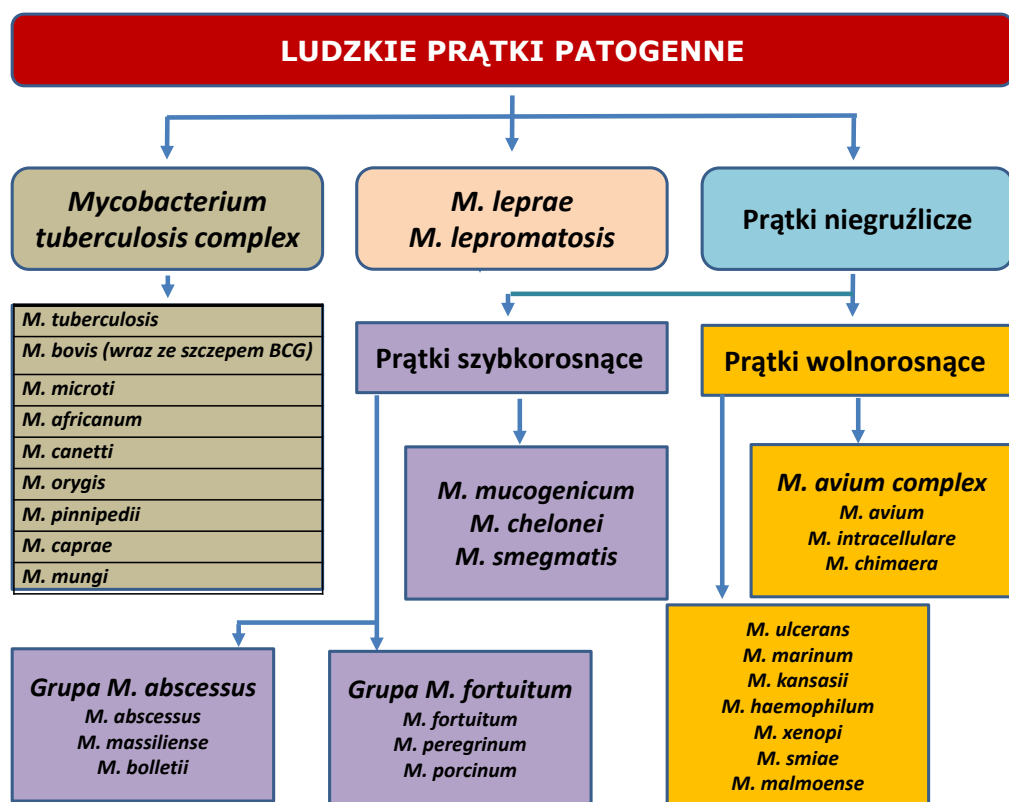
Należący do grupy SGM *M. ulcerans*, odpowiedzialny za wrzód Buruli, został zidentyfikowany w 1947 roku w Australii.

Choroba występuje w krajach tropikalnych o niskich warunkach higieniczno-bytowych, szczególnie w obrębie wiejskich mokradeł, bagien i wolno płynących rzek. Zmiany kliniczne są zlokalizowane głównie w obrębie kończyn dolnych, rzadziej w obrębie kończyn górnych oraz innych okolicach ciała. *M. ulcerans* wytwarza toksynę mykolaktonową (poliketyd), która prowadzi do zniszczenia tkanki podskórnej oraz do immunosupresji, w wyniku czego dochodzi do

rozwoju głębokich owrzodzeń oraz niepełnosprawności.

Inne nie gruźlicze prątki wolnorosnące (*M. kansasii*, kompleks *M. avium-intracellulare* i *M. haemophilum*) wywołują choroby rozsiane lub ograniczone do skóry. *M. marinum* są odpowiedzialne za skórne zmiany guzowate naczyń chłonnych.

Spośród wymienionych do klasycznych chorób ziarniniakowych XXI wieku zalicza się gruźlicę i trąd.



Rycina 3.1.1. Ludzkie prątki patogenne

Tabela 3.1.3. Nowe prątki wyizolowane z próbek klinicznych

Gatunek prętka	Rok izolacji	Stan kliniczny i lokalizacja anatomiczna izolacji prętka	Rejon izolacji	Charakterystyka
<i>Mycobacterium lacus</i>	2000	zapalenie kaletki stawowej łokciowej	Kanada	wolnorosnące, niechromogenne bakterie należące do rodzaju <i>Mycobacterium</i>
<i>Mycobacterium shinjukuense</i>	2004–2006	zakażenia płuc	Japonia	wolnorosnące, niechromogenne bakterie należące do rodzaju <i>Mycobacterium</i>
<i>Mycobacterium riyadhense</i>	2009	ból oka – izolacja z popłuczyn zatok; w latach 2009–2021 opisano 34 kolejne przypadki w różnych rejonach świata dotyczące zapalenia płuc, kości, kręgosłupa, mózgu i węzłów chłonnych	izolacja pierwsza: Arabia Saudyjska	wolnorosnące prątki należące do rodzaju <i>Mycobacterium</i>
<i>Mycobacterium decipiens</i>	1) 2012 2) 2016	1) obrzęk i ból kciuka i nadgarstka; 2) jama brzuszna – przebieg gorączkowy	strefa tropikalna	wolnorosnące bakterie należące do rodzaju <i>Mycobacterium</i>

Gruźlica skóry

Wprowadzenie

Gruźlica (*Tuberculosis* – TB) jest jedną z najgroźniejszych chorób zakaźnych w historii ludzkości, również w XXI wieku. Generalnie czynniki wywołujące gruźlicę stanowią grupę blisko spokrewnionych bakterii wchodzących w skład kompleksu *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis complex* – MTBC), który obejmuje *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) oraz *Mycobacterium bovis* (MB).

Według raportu z 2023 roku Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w roku 2022 odnotowano 10,6 miliona nowych przypadków oraz 1,3 miliona zgonów z powodu gruźlicy. Ocenia się również, że zakażenia prątkiem gruźlicy dotyczą około jednej czwartej populacji świata.

Gruźlica u ludzi rozwija się w następstwie zakażenia prątkiem gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis* – Mtb). Choroba jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów spowodowanych jednym czynnikiem zakaźnym, mimo dostępności właściwego schematu

postępowania, obejmującego skojarzone leczenie kilkoma lekami przez sześć miesięcy.

Spektrum kliniczne nasilenia choroby wykazuje związek z niedostatecznie regulowaną odpowiedzią immunologiczną. Natomiast klasyczną cechą patologii gruźlicy jest tworzenie ziarnin, które ograniczają patogen za pośrednictwem wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego. Do kluczowych zaangażowanych czynników należą czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF- α), piankowate makrofagi, interferony (IFN) typu I oraz reaktywne formy tlenu.

Gruźlicze zmiany płucne charakteryzują się obecnością aktywowanych neutrofilów, makrofagów, a w ogniskach zmienionych zapalnie – obecnością tkanki limfatycznej i rozpuszczalnych mediatorów zapalnych. Natomiast zajęcie ogólnoustrojowe manifestuje się wysokimi poziomami cytokin, chemokin, białek ostrej fazy oraz innych mediatorów zapalenia obecnych w krwi obwodowej. Z kolei w profilowaniu transkryptycznym krwi obwodowej osób z aktywną fazą choroby ujawnia się podwyższona ekspresja genów zapalnych, w tym genów stymulowanych interferonem, genów zapalnych mieloidalnych oraz genów receptora/ścieżki dopełniacza.

Progresja gruźlicy od zakażenia prątkiem gruźlicy do rozwoju procesu chorobowego jest związana z sekwencyjną modulacją procesów immunologicznych. Sygnalizacja interferonu typu I/II oraz kaskada dopełniacza są podwyższone już około kilkanaście miesięcy przed rozpoznaniem choroby. Natomiast zmiany z modułów genów zapalenia mieloidalnego, limfoidalnego, monocytów

oraz neutrofilów występują w krótkim okresie przed rozpoznaniem klinicznym.

W progresji gruźlicy u ludzi kluczową rolę odgrywają komórki szpikowe, spośród których głównym celem zakażenia są makrofagi. Natomiast komórki dendrytyczne (DC) prezentują antygeny prątków pierwotnym limfocytom T. Z kolei monocyty osób podatnych na gruźlicę wykazują podwyższone poziomy genów związanych z autofagią, w tym białek fascykulacji i wydłużania Zeta 2 (FEZ2), represora dojrzewania autofagosomu, a także genów CD1 grupy I, cząsteczek prezentujących antygen, które oznaczają dojrzewanie DC.

Zakażenie gruźlicze u człowieka może dotyczyć każdej tkanki lub narządu, ponieważ jednak prątki wnikają przez skórę i błony śluzowe, głównie dochodzi do infekcji płucnych i/lub skórnych. Płuca są lokalizacją najczęstszą. Natomiast gruźlica pozapłucna stanowi 5,8–44,4% wszystkich przypadków gruźlicy. Do najczęstszych lokalizacji gruźlicy pozapłucnej (*extrapulmonary tuberculosis* – EPT) należą opłucna i węzły chłonne. Częstymi postaciami gruźlicy pozapłucnej EPT są także gruźlica opon mózgowo-rdzeniowych (23%), gruźlicze zapalenie węzłów chłonnych (21%). Natomiast pozostałe postacie EPT, takie jak gruźlica żołądkowo-jelitowa, skórna, moczowo-płciowa, ropień, otrzewnowa, prosówkowa i kostna, występują z częstością od 1% do 18%. Gruźlica pozapłucna jest obserwowana częściej u osób z obniżoną odpornością z powodu HIV lub chorób przewlekłych, w tym przewlekłych chorób nerek. Zachorowania na gruźlicę

pozapłucną stanowią znaczącą przyczynę umieralności w krajach rozwijających się.

U chorych z gruźlicą uruchamiana jest odpowiedź immunologiczna, w której pośredniczy szlak Th1, przy znikomym udziale szlaku Th2. Po inhalacji patogenu dochodzi do aktywacji makrofagów płucnych, które – w celu usunięcia prątków – wytwarzają związek azotu. W drugim etapie prątki, które przeżyły, dzielą się w makrofagach. Zainfekowane makrofagi indukują produkcję cytokin, takich jak IL-6, IL-12, IL-1 α oraz IL-1 β . Wymienione cytokiny rekrutują neutrofile, limfocyty, monocyty oraz komórki dendrytyczne. Wytwarzane przez komórki dendrytyczne IL-12 i IL-18 stymulują limfocyty CD4+, CD8+ oraz NK, w wyniku czego dochodzi do produkcji reaktywnych produktów pośrednich azotu (*Reactive Nitrogen Intermediates* – RNI), reaktywnych produktów pośrednich tlenu (*Reactive Oxygen Intermediates* – ROI) oraz TNF- α . Ważnym markerem odpowiedzi immunologicznej przeciwko *Mtb* jest też IFN- γ . Kolejnym mechanizmem kontrolowania wzrostu prątków w organizmie człowieka jest tworzenie stymulowanych przez TNF- α ziarniników.

Gruźlica skóry

W wyniku ewolucji genomowej dotyczącej głównie redukcji genomu, krytycznego pozyskiwania genów, transferu genów, mutacji i rekombinacji, liczne prątki środowiskowe ewoluowały w patogeny związane z gospodarzem. Niektóre gatunki stały się patogenami człowieka.

Głównym patogenem gruźlicy skóry jest prątek *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*). Patogenami sporadycznymi mogą

być inne prątki gruźlicze, w tym patogen gruźlicy bydła *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*) lub atenuowany, żywy szczep *M. bovis* używany w szczepionce BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). *Mtb* jest prątkiem kwaso-opornym – zabarwia się na czerwono przez fuksynę i nie odbarwia się pod wpływem alkoholu. Za odporność na kwasy w dużej mierze odpowiedzialne są długołańcuchowe kwasy mykolowe w ścianach komórkowych. Prątki nie tworzą też zarodników. Do wzrostu i rozwoju *Mtb* wymagane są ściśle określone warunki: obecność tlenu, składników odżywczych oraz określonego pH podłoża. Mechanizmy molekularne prowadzące do patogenności *Mtb* obejmują złożone interakcje między patogenem a gospodarzem. Prątek posiada około 4000 genów, z których większość jest odpowiedzialna za omijanie układu immunologicznego organizmu człowieka. Wykazuje także cechy fakultatywnego pasożyta wewnątrzkomórkowego, co wynika z faktu, że jest zdolny do przeżycia i namnażania się zarówno pozakomórkowo, jak i wewnątrz komórek fagocytykujących.

Według danych szacunkowych jedna trzecia światowej populacji cierpi na gruźlicę utajoną, co oznacza, że są to osoby zakażone wewnątrzkomórkowo prątkami gruźlicy bez cech choroby aktywnej, jednak – przy niewydolnym układzie odpornościowym – z zagrożeniem reaktywacji.

Spośród wymienionych gruźlica skóry (*Cutaneous tuberculosis* – CT) obejmuje 1–2% wszystkich przypadków gruźlicy pozapłucnej. Do rozwoju choroby dochodzi w wyniku zakażenia *Mtb* lub *M. bovis*. Do infekcji skóry przez *Mtb* może dochodzić ze źródła endogennego poprzez rozsiew

drogą limfatyczną lub krwiopochodną ogniska płucnego, a także poprzez rozsiew na drodze ciągłości lub regionalnego rozprzestrzeniania się głęboko umiejscowionej infekcji oraz w wyniku bezpośredniej inokulacji do skóry z tkanek miękkich. Podanie szczepionki *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) z atenuowaną postacią *M. bovis* może także prowadzić do powikłań skórnych, w tym reakcji miejscowych, tworzenia ropni, owrzodzeń, skrofulodermii lub zakażenia rozsianego. W każdym przypadku po inokulacji rozpoczyna się od nowa cała wymieniona wyżej kaskada immunologiczna, aż do powstania ziarniniaków.

CT w stadium aktywnym jest związana z podwyższonym stężeniem motywu C-X-C ligandu chemokiny 10 (CXCL10), określanego również jako białko indukowane interferonem gamma 10 (IP-10), kodowane przez gen *CXCL10* i zaliczane do rodziny chemokin CXC. CXCL10 – wydzielane przez monocyty w odpowiedzi na IFN- γ , komórki śródbłonna oraz fibroblasty – pełni rolę w chemotaksji monocytów/makrofagów, komórek T, komórek NK i komórek dendrytycznych, uczestniczy w promowaniu adhezji limfocytów T do komórek śródbłonna, aktywności przeciwnowotworowej, hamowaniu tworzenia kolonii szpiku kostnego i angiogenezy. Wymienione działania omawianej chemokiny są realizowane przez wiązanie się ze swoistym receptorem na powierzchni komórki.

Gruźlicę skóry charakteryzuje relatywnie łagodny i przewlekły przebieg, wynikający z niekorzystnych warunków do rozwoju prątków w skórze. Jest to jednak przewlekła zapalna choroba ziarniniakowa powodująca

duże uszkodzenia oraz zniszczenia tkanek oraz ich martwicę. Uszkodzenia są równoważone przez gojenie i włóknienie z następowym bliznowaceniem lub tworzeniem jam wypełnionych serowatym, białym, martwym materiałem

Rozwój gruźlicy skóry zależy od przynależności gatunkowej i zjadliwości prątków, ilości materiału zakażającego, wrót wejścia patogenu oraz od stanu odpornościowego i odczynowości organizmu. CT jest klasyfikowana w oparciu o: 1) kliniczne wzorce morfologiczne; 2) drogi nabycia: posiew egzogeny – bezpośrednie zewnętrzne wszczepienie prątków (pierwotna gruźlica skóry, gruźlica brodawkująca skóry, część przypadków gruźlicy toczniowej), transmisja krwiopochodna (rozsiana prosówkowa gruźlica skóry), rozszerzenie regionalne infekcji lub autozaszczepienie (wrzodziejąca gruźlica prosówkowa błon śluzowych i skóry, część przypadków gruźlicy toczniowej); 3) status immunologiczny gospodarza: brak reaktywności (anergia), prawidłowa odporność (normergia), negatywna anergia (szczególne postaci gruźlicy skóry) oraz ze stan nadwrażliwości (hiperergia) (Tabela 3.1.4).

Anergia cechuje osoby wcześniej niewrażliwe w stosunku do *Mtb*, u których dochodzi do pierwotnej inokulacji patogenu, w następstwie czego rozwija się uszkodzenie skóry analogiczne do kompleksu Ghona w płucach (zmiana w przebiegu gruźlicy widoczna w płucach). Pierwotna zmiana grudkowa lub guzkowa, występująca najczęściej w obrębie kończyn lub twarzy, przekształca się w płytkie owrzodzenie, któremu towarzyszy regionalna limfadenopatia. Zmiana pozostawiona bez leczenia

może ustąpić w ciągu 12 miesięcy, ale może też przejść w postać rozsianą drogą krwionośną.

U osób z ciężkim upośledzeniem odporności oraz zaawansowaną gruźlicą płuc, przewodu pokarmowego lub układu moczowo-płciowego może dochodzić do rozwoju wrzodziejącej gruźlicy prosówkowej błon śluzowych i skóry (gruźlica skóry wokół otworów naturalnych). Zmiany lokalizują się na granicy skóry i błon śluzowych (skóra lub błona śluzowa nosa, jamy ustnej, okolicy odbytu lub narządów płciowych) i powstają w wyniku autoinokulacji z zajętych narządów wewnętrznych.

U osób z prawidłową odpornością (normergia) w wyniku rozprzestrzeniania się zakażenia na skórę i tkankę podskórną, głównie z węzłów chłonnych i płuc, stawów, kości lub nądrzy, dochodzi do rozwoju gruźlicy rozplwnej skóry (scrofuloderma), ze zmianami zlokalizowanymi najczęściej w obrębie szyi, okolicy pachowej lub pachwinowej. Postacią normergiczną jest także gruźlica toczniowa. Jest to przewlekła gruźlica skóry rozwijająca się głównie w wyniku regionalnego rozprzestrzenienia drogą limfatyczną lub krwionośną w warunkach reinfekcji lub reaktywacji utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy lub w wyniku szczepienia BCG. Zmiany występują najczęściej w obrębie głowy i szyi. Guzki o charakterze „galaretki jabłkowej” wykazują dodatni objaw diaskopii.

Postacie hiperergiczne wykazujące reakcje nadwrażliwości na antygeny prątków są reprezentowane przez tuberkulid liszajowaty, tuberkulid grudkowo-zgorzelinowy oraz rumień stwardniały Bazina.

Objawy skórne zakażenia *Mtb* są zróżnicowane – występują zapalne guzki, ropne guzki, wykwity brodawkowate oraz przewlekłe owrzodzenia. Z wysokim stopniem odporności komórkowej oraz ze zmniejszonym obciążeniem bakteryjnym są związane dobrze zorganizowane ziarniniaki epiteloidalne.

Rozpoznanie gruźlicy skóry jest trudne, wymaga badań klinicznych połączonych z testami badań laboratoryjnych, w tym histopatologicznych oraz mikrobiologicznych – jednak wyniki są często niejednoznaczne. Złotym standardem w diagnostyce gruźlicy skóry jest hodowla prątków z bioptatów skóry lub poprzez detekcję molekularną.

Mechanizmy immunologiczne w zakażeniu gruźliczym

Do czynników immunologicznych o dużej sile przeciwko patogenom należy podgrupa komórek T gamma-delta ($T \gamma\delta$). W tej grupie komórki $T V\gamma 9V\delta 2$, będące wrodzonymi adaptorami układu odpornościowego, odgrywają kluczową rolę jako komórki efektorowe i regulacyjne, które koordynują wrodzone i adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne. Wymienione limfocyty T są zdolne do rozpoznawania szerokiego zakresu antygenów bez obecności cząsteczek głównego układu zgodności tkankowej (MHC). Mogą atakować komórki docelowe bezpośrednio poprzez swoją aktywność cytotoksyczną lub pośrednio poprzez aktywację innych komórek adaptorowych. Odpowiedzi komórek $T \gamma\delta$ są indukowane po rozpoznaniu antygenów stresowych. W następstwie dochodzi do promowania produkcji cytokin i usuwania patogenów, rozwoju

stanu zapalnego i – w rezultacie – do homeostazy tkanek w odpowiedzi na stres.

Komórki T V γ 9V δ 2 są zdolne do rozpoznawania fosfoantygenów wykazujących nadmierną ekspresję w szlaku biochemicznym fosforanu metylerytrytolu (*methylerythritol pathway* – MEP), zwanego również szlakiem 1-dezoksy-d-ksylulozo-5-fosforanu (*1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate* – DOXP), który to szlak jest właściwy dla wielu bakterii, grzybów i pasożytów, w tym prątków gruźlicy (Mtb). Poza tym w procesie zakażenia przez Mtb ludzkie komórki T V γ 9V δ 2 skutecznie hamują wzrost wewnątrzkomórkowych prątków poprzez wydzielanie granzymu A oraz TNF- α .

Immunodiagnostyka gruźlicy

Specyficzne dla Mtb testy uwalniania interferonu gamma (*interferon-gamma release assays* – IGRA) przez limfocyty T – poza wykrywaniem Mtb z większą czułością i swoistością niż skórny test tuberkulinowy – pozwalają na odróżnienie zakażenia Mtb od szczepienia przy użyciu szczepionki BCG oraz ekspozycji na prątki nie gruźlicze. U chorych z gruźlicą skóry IGRA wykazują czułość na poziomie 92% i swoistość 76%, podczas gdy próba tuberkulinowa z użyciem oczyszczonej pochodnej białka ma swoistość 63% oraz czułość od 33% do 96%. Wymienione testy nie są optymalnie użyteczne przy próbie zróżnicowania choroby aktywnej i utajonego zakażenia gruźlicą, a także w wykrywaniu chorych z immunosupresją.

Kolejnymi ważnymi cytokinami wykazującymi potencjał diagnostyczny w odniesieniu do Mtb są – w aktywnej gruźlicy – TNF- α oraz, promująca replikację komórek T

i niezbędna dla odporności komórkowej oraz tworzenia ziarninów w zakażeniach Mtb, interleukina – 2 (IL-2).

Aktualnie w immunodiagnostyce gruźlicy płuc do najczęściej stosowanych markerów laboratoryjnych do oceny stanu zapalnego należą: liczba krwinek białych, neutrofile i płytek krwi, szybkość sedimentacji erytrocytów (OB), albumina, fibrynogen, globulina oraz białko C-reaktywne (CRP).

Z kolei do monitorowania skuteczności leczenia wykazują przydatność: białko indukowane interferonem gamma-10 (IP-10, CXCL10). Białko jest wydzielane przez neutrofile, monocyty, fibroblasty i komórki śródbłónka naczyniowego. Jego ekspresja może być indukowana przez IFN-y oraz przez IFN- α , IFN- β , TNF- α , IL-1b, IL-2, IL-17, IL-23 oraz IL-27. Poziom IP-10 w surowicy znacząco wzrasta w aktywnej postaci i obniża się po skutecznym leczeniu gruźlicy. Stymulowana przez antygen specyficzny dla Mtb podwyższona ekspresja IP-10 oraz IL-2 może być przydatna do wykrywania i diagnostyki różnicowej gruźlicy aktywnej oraz gruźlicy utajonej. Przydatność w monitorowaniu skuteczności leczenia gruźlicy wykazuje także pentaksyna 3.

Rola autofagii w zakażeniu prątkiem gruźlicy

W warunkach niechorobowych Mtb wnika do makrofagów gospodarza i rezyduje w fagosomach, które pozostają w stanie niedojrzałym, bez cech degradacyjnych fagolizosomów. Natomiast w zakażeniach Mtb kluczowym mechanizmem obrony immunologicznej, kontrolującym przeżycie i patogenezę prątków gruźlicy poprzez utrzymanie

fizjologii komórek w okresie stresu związanego z inwazją patogenu jest autofagia. Zasadniczą rolę w tym procesie odgrywają ligazy oraz receptory autofagii.

Komórkowa i pozakomórkowa aktualizacja białek odbywa się poprzez ich degradację oraz zastępowanie białkami nowo syntetyzowanymi. Głównymi ścieżkami degradacji białek, niezbędnymi do utrzymania homeostazy komórkowej, są autofagia oraz system ubikwityny i proteasomu (*ubiquitin proteasome system* – UPS). W odróżnieniu od autofagii, która stanowi kluczowy mechanizm degradacji nadmiernych i nieprawidłowych białek w komórkach za pośrednictwem lizosomów, UPS – jako reakcja kaskadowa – jest sposobem na degradację białek krótkotrwałych, błędnie sfałdowanych i uszkodzonych. Ważną część składową UPS stanowią ligazy E3 (PRKN, SMURF1 i NEDD4), które zapewniają specyficzność regulacyjną. Ligazy ubikwityny E3 regulują ostatni etap kaskady enzymatycznej, składającej się z enzymów aktywujących ubikwitynę (E1), i enzymów sprzęgających ubikwitynę (E2). Ligazy E3 wykazują zdolność selektywnego przyłączania ubikwityny do reszt lizyny, seryny, cysteiny lub treoniny do właściwych substratów. Wymienione procesy odgrywają zasadniczą rolę w modyfikacji potranslacyjnej (PTM). Czynnikiem ochronnym gospodarza przed Mtb jest także ligaza ubikwityny (E3) zawierająca motyw trójdzielny 27 (TRIM27), który zwiększa przepływ makroautofagii/autofagii w sposób niezależny od ligazy E3.

W aktywację autofagii zaangażowane są, występujące w komórkach gospodarza, receptory (SQSTM1, TAX1BP1, CALCOCO2, OPTN, NBR1), w tym rozpoznające wzorce

(*pattern recognition receptors* – PRR), w szczególności receptory typu Toll (TLR) oraz receptory typu domeny oligomeryzacji wiążącej nukleotydy (NOD) (NLR). Wymienione receptory rozpoznają wzorce molekularne związane z gruźlicą (*microbial-associated molecular patterns* – MAMP), co pozwala na kontrolę replikacji bakterii oraz promowanie prezentacji antygeny. W regulacji indukcji autofagii w zakażeniu Mtb biorą udział sieci efektorowe szlaków sygnałowych – ssaczo go celu rapamycyny (mTOR), a także szlaku kinazy białkowej aktywowanej przez AMP (AMPK). Z kolei w procesie inicjacji formowania autofagosomów i pochłonięcia Mtb do autofagosomów zawierających prątki rekrutowane są białka związane z autofagią (Atg) oraz lekkie łańcuchy 3 ubikwitynopodobnego białka związanego z mikrotubulami 1A/1B. W następstwie autofagosomy łączą się z lizosomami w kompleksy określane jako autolizosomy, w których Mtb są degradowane przez hydrolazy lizosomalne.

Selektywną autofagię i *de novo* biogenezę endolizosomów aktywują również galektyny. Jest to rodzina białek wiążących glikany oraz uczestniczących w regulacji autofagii oraz inflammasomu w odporności gospodarza. Galektyny, wiążąc się z cukrami, uczestniczą w identyfikacji uszkodzeń błon komórkowych spowodowanych przez patogeny wewnątrzkomórkowe, w tym Mtb. Galektyny, takie jak LGALS9 i LGALS8, wchodzi w interakcje z różnymi składnikami, przez co aktywują selektywną autofagię oraz produkcję interferonu typu I o funkcjach przeciwwirusowych.

Fagocytoza i biogeneza fagolizosomu to podstawowe procesy biologiczne niezbędne

do prawidłowej homeostazy tkanek, rozwoju, eliminacji inwazyjnych patogenów, a także przetwarzania i prezentacji antygenów. Tworzenie fagosomu indukuje zaprogramowaną ścieżkę rozwoju fagolizosomu; proces ten jest kontrolowany przez wapń (Ca^{2+}) oraz regulatory transportu organelli, przy udziale małych białek Rab (największa podrodzina małych GTPaz), które kontrolują transport pęcherzykowy poprzez przełączenie pomiędzy formami nieaktywnymi i aktywnymi związanymi z guanozyno-5'-trifosforanem (GTP). Z białkami Rab współdziałają ich efekторы w dół, takie jak kinazy lipidowe, cząsteczki wiążące organelle i aparaty fuzji błon. Mtb, jako silny ludzki patogen pasożytujący na makrofagach, zakłóca koordynowany przez białka Rab transport błon, co zatrzymuje dojrzewanie fagosomu na etapie nieszkodliwym dla patogenu, przy jednoczesnym dostarczaniu składników odżywczych i błony do wakuoli, w których znajduje się drobnoustrój. Wymieniony proces – określany jako zatrzymanie dojrzewania fagosomu Mtb lub zahamowanie fuzji fagosomu i lizosomu – stanowi krytyczny mechanizm przystosowawczy dla przetrwania Mtb w makroorganizmie.

Proces blokowania tworzenia fagolizosomów przez Mtb zakłóca generowanie fosfatydyloinozytolu-3-fosforanu, który jest kluczowym lipidem regulującym transport błonowy, co jest wymagane do dojrzewania fagosomów. Z kolei autofagia, jako proces charakteryzujący się złożoną interakcją z mykobakteriami, wpływa zarówno na bezpośrednie przeciwmikobakteryjne mechanizmy obronne gospodarza, jak i na odpowiedź zapalną na mykobakterie. Eliminacja

wewnątrzkomórkowego Mtb może nastąpić poprzez zależną od fosfatydyloinozytolu-3-fosforanu indukcję autofagii, która pokonuje blokadę dojrzewania fagosomów mykobakteryjnych, co skutkuje dostarczaniem prątków gruźlicy do przedziałów degradacyjnych, gdzie zostają eliminowane przez degradację.

Ważną rolę obronną przez zakażeniami Mtb odgrywają makrofagi pęcherzykowe, które są odpowiedzialne za fuzję fagosomów z lizosomami, prezentację antygenów w celu zainicjowania odpowiedzi immunologicznej oraz aktywację receptorów typu Toll (TLR). Makrofagi degradują fagocytarne Mtb poprzez kwaśne hydrolazy w lizosomach.

Powiązanie autofagii z odpornością może zachodzić również na endogennej ścieżce przetwarzania i prezentacji cytozolowego antygenów MHC klasy II. Cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC), pośrednicząc w odpowiedzi adaptacyjnej, prezentują antygeny peptydowe limfocytom T oraz inicjują odpowiedzi immunologiczne. Peptydy ładowane na cząsteczki MHC I lub MHC II mogą pochodzić z białek cytozolowych, własnych lub obcych. W odróżnieniu od cząsteczek MHC-I, które prezentują peptydy z białek źródłowych wewnątrzkomórkowych, cząsteczki MHC-II prezentują peptydy antygenowe z białek egzogennych i błonowych. Prezentacja antygenów jest modyfikowana w procesie indukcji autofagii, w czym uczestniczy wpływ autofagii na ligandom klasy II HLA (MHC), który dostarcza informacji o naturze ligandów specyficznych dla HLA, a także specyficznych dla komórek/tkanek. Poza tym autofagia uczestniczy w mechanizmie przetwarzania antygenów MHC-II i w efekcie

wpływa na zakres peptydów klasy II, co ma istotne znaczenie dla regulacji procesów, w których pośredniczą limfocyty T CD4+.

W wymienionych procesach rolę odgrywają: 1) bioaktywne lipidy jak ceramid, który aktywuje dojrzewanie aktywny fagosomu, co prowadzi do zabicia patogennych prątków; 2) sfingozyno-1-fosforan (*sphingosine-1-phosphate* – S1P) – polarny metabolit sfingolipidowy o wysokiej aktywności biologicznej, w tym mobilizacji wapnia (Ca⁺⁺), wzroście, różnicowaniu, mobilności i organizacji cytoszkieletu komórek, a także regulator szlaków efektorowych przeciwdrobnoustrojowych gospodarza; 3) witamina D3 – do ekspresji genów D-1-hydroksylazy oraz receptora witaminy D dochodzi w procesie aktywacji TLR ludzkich makrofagów; ten mechanizm prowadzi do indukcji peptydu przeciwdrobnoustrojowego katelicydyny oraz zabicia wewnątrzkomórkowego Mtb. Wymienione ceramidy w procesach autofagii wykazują rolę przeciwpłątkową.

Autofaga odgrywa wieloaspektową rolę we wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenowi poprzez modulację produkcji prozapalnych cytokin, które powodują omijanie blokady biogenezy fagosomów, a także dodatkowo korelują z odpowiedzią ochronną makrofagów przeciwko zakażeniu gruźliczemu; główną rolę w tym względzie odgrywają interleukina 1 β (IL-1 β), czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), IL-1, IL-6, IL-15, IL-10, IL-12, a także NF- κ B.

Procesy autofagii regulowane są przez wiele genów, w tym *ATG5*, *ATG8* i *ATG12*, a także związane z polimorfizmem w *IRGM1* – genie niezbędnym do autofagii, kodującym białko M rodziny GTPazy

związane z odpornością (*immunity-related GTPase family M protein 1* – IRGM1), znane również jako białko indukowane interferonem 1 (*interferon-inducible protein 1* – IFI1). Sygnalizacja IFN typu I, przy braku IRGM1, promuje replikację prątka gruźlicy w komórkach układu odpornościowego poprzez tłumienie odpowiedzi komórek T.

W niektórych przypadkach eliminacja wewnątrzkomórkowego Mtb jest możliwa za pomocą środków fizjologicznych, takich jak głodzenie (niedobór aminokwasów), lub środków farmakologicznych – rapamycyny (sirolimus).

Autofagia obejmuje patogeny we wczesnych stadiach infekcji. Poza wykrywaniem prątka gruźlicy w cytozolu przez elementy autofagiczne prątek może być również wyeliminowany poprzez fuzję pęcherzyków zawierających patogen z autofagolizosomem. W procesie selektywnej autofagii Mtb, służącej przeciwgruźliczej obronie gospodarza, działa także ligaza ubikwitynowa Smurf1. Ksenofagiczne usuwanie patogennej bakterii, takich jak Mtb, podobnie jak *Salmonella typhimurium* ułatwia także białko AX1BP1. Poza tym poprzez sygnalizację ubikwityny do selektywnej autofagii (ksenofagii) wewnątrzkomórkowych patogenów bakteryjnych przyczynia się białko OPTN.

Unikanie degradacji autofagicznej przez prątki gruźlicy

Blokowanie autofagii

Mimo że Mtb jest celem autofagicznego oczyszczania, prątki wyewoluowały szereg czynników wirulencji, aby przeciwdziałać mechanizmom obronnym gospodarza.

Wyzwała się dynamiczna interakcja między gospodarzem a patogenem. Prątek rozwinął unikalne strategie blokowania lub unikania mechanizmów autofagii gospodarza, co powoduje, że eliminacja patogenu jest trudniejsza w porównaniu z innymi patogenami. Mtb mianowicie kolokalizuje z wieloma białkami autofagii jak Atg5, Atg12, Atg16L1, p62, NDP52, beklina-1 i LC3. Jednak oporność na Mtb wyzwała jedynie obecność Atg5 w granulocytach obojętnochłonnych (neutrofilach). Ważną strategią Mtb w celu uniknięcia odpowiedzi immunologicznej gospodarza jest także przeprogramowanie metabolizmu lipidów gospodarza za pośrednictwem mikroRNA. Przeprogramowanie prowadzi do hamowania przez mikroRNA-144-3p katabolizmu lipidów i tłumienie autofagii gospodarza poprzez ukierunkowanie na receptor alfa aktywowany przez proliferator peroksysomów (PPARα) i transporter kasety wiążącej ATP A1 (*ATP-binding cassette transporter A1* – ABCA1). W efekcie zakażenia Mtb zwiększa ekspresję mikroRNA w makrofagach.

Zjadliwe szczepy Mtb mogą hamować autofagię poprzez zakłócanie szlaków sygnałowych, w wyniku czego dochodzi do blokowania fuzji autofagosomu z lizosomem; ten proces pozwala na przetrwanie, a nawet replikację bakteriom w komórkach gospodarza. Ponadto Mtb zawiera konserwatywne białko A (*conserved protein A* – CpsA), które jest zaangażowane w metabolizm ściany komórkowej. CpsA, zawierające domenę LytR-CpsA-Psr (LCP), pozwala na to, aby Mtb uniknął zabicia przez oksydazę NADPH i przetrwał fagocytozę związaną z LC3 (LAP). W dodatku Mtb może aktywnie hamować

autofagię poprzez wydzielanie czynników wirulencji, spośród których wcześniej wydzielany cel antygenowy (*early secreted antigenic target 6* – ESAT-6) oraz białko filtratu hodowlanego 10 (*culture filtrate protein 10* – CFP-10) zakłócają przepływ autofagiczny i upośledzają oczyszczanie bakteryjne. Poza powyższym autofagia selektywnie degraduje składniki inflamasomu, przez co tłumi nadmierny stan zapalny i uwalnianie cytokin; ten mechanizm łagodzi immunopatologię. Mtb może także wykorzystać hemaglutyninę wiążącą heparynę (*heparin-binding hemagglutinin* – HBHA), co prowadzi do hamowania autofagii oraz indukcji polaryzacji makrofagów M2, a przez to do tłumienia przeciwdrobnoustrojowej odpowiedzi immunologicznej w makrofagach i ułatwienia wewnątrzkomórkowego przeżycia patogen.

W znaczeniu powyższym chemioterapeutyki indukujące autofagię mogą stanowić terapię wspomagającą leczenie przeciwgruźlicze pierwszego rzutu, szczególnie u chorych z gruźlicą wielolekooporną (*multidrug-resistant tuberculosis* – MDR-TB) oraz gruźlicą skrajnie (ekstremalnie) lekooporną (*extreme drug-resistant tuberculosis* – XDR-TB).

W patogenezie zakażenia Mtb może uczestniczyć sygnałowe białko regulujące alfa (*signal regulatory protein alpha* – SIRPα). SIRPα ekspresowane jest głównie w komórkach mieloidalnych, takich jak monocyty/makrofagi oraz komórki dendrytyczne. Region cytoplazmatyczny SIRPα zawiera cztery immunoreceptorowe motywy hamujące oparte na tyrozynie (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs* – ITIMs). ITIMs po związaniu

ligandu ulegają fosforylacji i wchodzi w interakcję z białkowymi fosfatazami tyrozynowymi (*protein tyrosine phosphatase* – PTPase) (SHP-1 i SHP-2) zawierającymi domenę SH2, która umożliwia pośredniczenie w różnych funkcjach biologicznych. W procesie zakażenia prątkiem gruźlicy SIRPα może hamować autofagię makrofagów z jednoczesnym promowaniem nekroptozy tych komórek, co stanowi istotny mechanizm osłabienia zdolności makrofagów do eliminowania Mtb.

Poza powyższym w makrofagach pęcherzykowych dochodzi do hamowania gromadzenia się lipidów oraz zintegrowanej reakcji na stres, co kontroluje zakażenia Mtb, a także polimorfizm powodujący niedobory białka oddziałującego z Toll (*Toll-interaktywnego – Toll-interacting protein* – TOLLIP). Niedobory TOLLIP hamują białko adaptorowe wpływające na transport endosomalny, co jest związane ze zwiększonym ryzykiem gruźlicy.

Ucieczka patogenu z fagosomów

Mycobacterium tuberculosis może uciec z fagosomów i uniknąć degradacji. Część cząsteczka efektorowa układu sekrecyjnego Mtb Vii Rv2347c blokuje dojrzewanie fagosomów, co hamuje autofagię komórek oraz ucieczkę prątków z fagosomów do cytoplazmy i uruchomienia cytoplazmatycznego szlak wykrywania gospodarza STING/TBK1. Hamowanie autofagii zwiększa transkrypcję interferonu beta (IFBβ), co przyczynia się do przeżycia prątków w komórce gospodarza. Ten proces jest możliwy w późnym okresie zakażenia Mtb i jest realizowany poprzez przemieszczanie się Mtb, podobnie jak *M. leprae*,

z fagolizosomów do cytozolu w komórkach mieloidalnych.

Wykorzystywanie autofagii

Niezbędnym elementem odżywczym zarówno dla gospodarza, jak i Mtb jest żelazo. W celu niwelowania zakażenia przez Mtb organizm ludzki ogranicza dostępność żelaza wewnątrzkomórkowym patogenom za pomocą białek chelatujących żelazo, do których należy ferrytyna i laktoferrytyna. Ferrytyna jest głównym regulatorem homeostazy żelaza w makrofagach. Degradacja ferrytyny jest inicjowana przez kinazę białkową p38 oraz sygnalizację kinazy serynowo-treoninowej 1 AKT (AKT1) oraz przez kaskadę degradacji proteasomów – w procesie tym pośredniczy białko zawierające motyw trójdzielny 21, określane również jako ligaza białkowa ubikwityny E3 TRIM21. Z kolei Mtb wykorzystuje naturalną autofagiczną degradację ferrytyny, w której funkcję pośrednika pełni selektywny receptor autofagii – koaktywator receptora jądrowego 4 (NCOA4). Ponieważ degradacja ferrytyny w makrofagach zwiększa biodostępność żelaza i wzrost bakterii, niektóre patogeny jak *Escherichia coli* lub Mtb wykorzystują selektywny typ autofagii pośredniczący w lizosomalnej degradacji ferrytyny (ferrytynofagię). W następstwie bakterie uzyskują dostęp do żelaza zmagazynowanego w ferrytynie gospodarza, co służy wewnątrzkomórkowemu przeżyciu oraz wzrostowi patogenu oraz rozwojowi choroby.

Generalnie Mtb przejmuje kontrolę nad zależną od NCOA4 ferrytynofagią zachodzącą w makrofagach gospodarza, gdzie pełni rolę receptora cargo w degradacji ferrytyny. Ferrytyna, która składa się

Tabela 3.1.4. Klasyfikacja gruźlicy skóry w oparciu o status immunologiczny gospodarza

Odpowiedź immuno-logiczna	Postać kliniczna		Liczba prątków	Próba tuberkulinowa (PPD)
	Lokalizacja skórna	Lokalizacja podskórna		
postacie anergiczne	gruźlica skóry wrzodziejąca pierwotna		+++	-
	gruźlica po szczepieniu BCG (ziarniniak poszczepienny)		+++	-
postacie z anergią negatywną	wrzodziejąca gruźlica prosówkowa błon śluzowych i skóry		+++	-
	rozsiana prosówkowa gruźlica skóry		+++	-
	gruźlica grzybiasta pełzakowata		+++	-
postacie normergiczne	gruźlica brodawkująca skóry		+	+
	gruźlica toczniowa		+	+
		gruźlica rozplywna	+	+
postacie hiperergiczne	tuberkulid liszajowaty		+/-	+++
	tuberkulid grudkowo-zgorzeliowy		+/-	+++
		rumień stwardniały	+/-	+++

z 24 polipeptydowych podjednostek ciężkiego (*ferritin heavy chain 1* – FTH1) oraz lekkiego łańcucha (*ferritin light chain* – FTL), pełni rolę centralnego regulatora homeostazy żelaza w makrofagach. Niedobór genu FTH1 w szpiku kostnym lub w komórkach mieloidalnych zwiększa istotnie podatność na zakażenia przez Mtb, w czym uczestniczy zdolność Mtb do przeprogramowania komórek macierzystych układu krwiotwórczego,

która ogranicza mielopoezę i osłabia odporność. W procesie ferrytynofagii patogeny mogą przejąć żelazo zmagazynowane w ferrytynie gospodarza w celu zapewnienia sobie przeżycia i wzrostu. Z kolei poziom ferrytyny w surowicy jest dodatnio skorelowany z obciążeniem prątkami chorych z gruźlicą.

Wymieniony mechanizm promuje wewnątrzkomórkową biodostępność żelaza. Mechanizm jest inicjowany przez szlaki

sygnałowe p38 i AKT oraz obejmuje zależną od motywu trójdzielnego czynnika restrykcyjnego 21 (TRIM21) degradację proteasomalną białka zawierającego domenę podobną do RCC1 (HERC2) oraz zależnej od p38/AKT1 i TRIM21 ligazy E3 NCOA4. W efekcie końcowym wymieniony mechanizm promuje wzrost bakterii.

Trąd

Trąd (*leprosy*; choroba Hansena) jest przewlekłą chorobą infekcyjną skóry, wywołaną w miejscu zakażenia przez wewnątrzkomórkowy patogen – kwasooporny, słabo Gram-dodatni prątek trądu *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), wykazujący podobieństwo do prątków gruźlicy (*Mycobacterium tuberculosis*). *M. leprae* jest obligatoryjnym patogenem wewnątrzkomórkowym charakteryzującym się długim czasem podziału. Patogen atakuje nerwy obwodowe, głównie osłonkowe komórki Schwanna, a także histocyty tkanki łącznej oraz naskórkowe keratynocyty. Wniknięcie prątka trądu do komórki Schwanna aktywuje komórkę do wejścia w proces dedyferencji (przeciwnieństwo dyferencji, czyli odwrócenie procesu różnicowania, w którym dojrzałe komórki przekształcają się w mniej dojrzałe). Powstałe komórki niedojrzałe mogą przenosić zakażenie do innych miejsc. Spośród wszystkich komórek nieneuronalnych, które tworzą nerw, komórki Schwanna spełniają istotną rolę w podtrzymywaniu wewnątrzkomórkowego przetrwania *M. leprae*. Skuteczność zakażenia trądem wynika ze zdolności prątka do wywoływania fenotypu demielinizacji po kontakcie patogenu z włóknami mielinowymi, jako ewolucyjnie konserwatywnego mechanizmu wykorzystywanego

przez *M. leprae* do dłuższego utrzymywania się w nerwie obwodowym.

Za uszkodzenie nerwów w trądzie odpowiedzialna jest odpowiedź immunologiczna tkankowych makrofagów w tkankach ludzkich poprzez interakcję z glikolipidem fenolowym 1 (*phenolic glycolipid 1* – PGL-1) z mielinizującymi komórkami glejowymi.

M. leprae został odkryty przez norweskiego lekarza Gerharda Henrika Hansena w 1873 roku, natomiast sekwencjonowanie genomu zostało przeprowadzone przez Stewarta Thomasa Cole’a w roku 2001. Szacuje się, że pomimo wdrażanej od lat 80. XX wieku terapii wielolekowej globalna liczba nowych zachorowań na trąd od 2000 do 2020 roku mogła wynieść nawet 4 miliony. Stabilna częstość występowania trądu w ostatnich latach wskazuje, że terapia wielogenowa nie jest w stanie eradykować zakażenia, które w dużej mierze zależy od podłoża genetycznego oraz odporności gospodarza; początek choroby jest regulowany genetycznie.

Trąd jest uznawany za rodzinną chorobę agregacyjną, w której głównym czynnikiem wpływającym na patogenezę jest genetyka. Spośród złożonej sieci interakcji między powiązаныmi genami ponad 30 genów podatności jest powiązanych z trądem. Poza tym istnieje wspólne podłoże genetyczne między trądem a niektórymi chorobami zapalnymi i autoimmunologicznymi jak choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) oraz choroba Parkinsona (PD).

Trąd zajmuje ważne miejsce wśród chorób infekcyjnych ze względu na wysoką częstość występowania niepełnosprawności oraz związaną z nią stygmatyzacją w różnych

kontekstach kulturowych i społeczno-ekonomicznych. Wielu z chorych w momencie diagnozy wykazuje już niepełnosprawność neurologiczną 2 stopnia.

Drogi szerzenia się trądu nie są trudne do zdefiniowania. Najbardziej prawdopodobne mechanizmy wiążą się z kontaktem człowieka z człowiekiem poprzez aerozol oddechowy. Zachorowania wskazują na ciągłą transmisję *M. leprae*, tak w odniesieniu do warunków endemicznych, jak i w kontekście migracji. Poza tym możliwe jest przenoszenie choroby poprzez transfuzję krwi. Wpływ na przenoszenie trądu mogą mieć także czynniki środowiskowe, takie jak urazy i ubytki naskórkowo-skórne w warunkach kontaktu z glebą i wodą, wektory owadów, wolnożyjące ameby oraz niektóre rezerwuary zwierzęce – pancerniki, wiewiórki.

Zakażenia *M. leprae* są ostrymi reakcjami zapalnymi na antygeny prątków, klasyfikowane są jako typ 1 (T1R), z dominującą komórkową odpowiedzią immunologiczną, lub jako typ 2 (T2R), czyli odpowiedź humoralna charakteryzująca się dużą liczbą komórek patogenu w zakażonych komórkach oraz strukturach nerwowych. Reakcja typu 1 jest związana ze wzrostem uszkodzenia neuronów, w czym uczestniczy, podobnie jak w inicjacji autofagii, interferon gamma (INF-γ), a także IL-15.

Trąd prezentuje szerokie spektrum chorobowe, które jest wynikiem interakcji pomiędzy patogenem i układem odpornościowym gospodarza. Zgodnie z klasyfikacją Ridleya-Joplinga z 1966 roku, która jest jedną z najszerzej stosowanych systemów klasyfikacji trądu, trąd dzieli się na pięć grup: 1) mniej zaraźliwy, ale gorzej rokujący trąd

tuberkuloidowy (gruźliczy) (*Tuberculoid* – TT), charakteryzujący się silną odpowiedzią immunologiczną komórek przeciwko antygenowym determinantom *M. leprae*; postać charakteryzuje się pojedynczymi zmianami klonicznymi, dobrze rozwiniętymi ziarniniakami oraz nieobecnymi lub nielicznymi prątkami; 2) tuberkuloidowy graniczny (*Bordeline tuberculoid* – BT); 3) graniczny (*Bordeline* – BB); 4) graniczny lepromatyczny (*Bordeline lepromatous* – BL); 5) bardziej zaraźliwy trąd lepromatyczny (*Lepromatous* – LL) charakteryzujący się silną odpowiedzią humoralną manifestującą się klinicznie licznymi zmianami skórnymi z wysokim obciążeniem patogenowym (Rycina 3.1.2.). Większość chorych wykazuje fenotypy graniczne, immunologicznie niestabilne. Natomiast przypadki zaliczane do nieokreślonych są uznawane za początkowe stadium choroby.

W wymienionych postaciach objawy kliniczne korelują ze zdolnością odpowiedzi immunologicznej do obrony przed patogenem. Na jednym końcu jest zlokalizowana samoograniczająca się forma gruźlicza (T-lep), na drugim końcu rozsiana forma lepromatyczna (L-lep). Każdy biegun spektrum klinicznego choroby charakteryzuje się odrębnym profilem immunologicznym zdefiniowanym przez specyficzne podzbiory komórek T, populacje makrofagów oraz profil cytokin. Ponadto ekspresja genów zmian skórnych u chorych z różnymi postaciami trądu wskazuje na korelację między aktywnością szlaku witaminy D a zmianami chorobowymi.

Ze względu na potencjalnie zapalne osłabienie włókien nerwowych reakcje typu

trądu prowadzą do utraty czucia i ruchu. Dochodzi do różnie nasilonego uszkodzenia nerwów obwodowych, utraty wzroku oraz rozległych zmian skórnych – w konsekwencji do głębokiej niepełnosprawności i oszpeceń. Histologicznie trąd, w odróżnieniu od gruźlicy, charakteryzuje się występowaniem ziarniniaków wewnątrznerwowych lub okołonnerwowych.

Silnie wyrażone mechanizmy immunologiczne warunkują zarówno postać kliniczną choroby, jak i występowanie epizodów odczynowych. Trąd stanowi główną przyczynę zaburzeń neurologicznych wynikających z neuropatii zakaźnej i prowadzącej do licznych powikłań – w tym deformacji, a nawet utraty kończyn – oraz zmian reaktywnych typu trądowny rumień guzowaty (*erythema nodosum leprosum* – ENL).

ENL jest ciężkim, wieloukładowym, immunologiczno-zapalnym powikłaniem postaci lepromatycznej i granicznej trądu lepromatycznego. Na przebieg trądu i związaną z nim niepełnosprawność wpływają znacząco reakcje immunologiczne. Spośród trzech reakcji na trąd, które występują najczęściej u chorych z postacią lepromatyczną i graniczną lepromatyczną, takich jak reakcja odwrócona (typ 1), reakcja kompleksów immunologicznych (typ 2) i zjawisko Lucio (typ 3), ENL jest określany jako reakcja typu 2.

ENL dotyczy około 50% chorych z trądem lepromatycznym i 5–10% chorych z granicznym trądem lepromatycznym. Powikłanie jest zaburzeniem wieloukładowym i charakteryzuje się występowaniem rumieniowo-zapalnych guzków, zlokalizowanych w skórze pozornie niezmienionej

lub w tkance podskórnej. Biopsja skóry ujawnia występowanie intensywnych okołonaczyniowych nacieków neutrofili w całej skórze właściwej i tkance podskórnej. Do częstych zmian pozaskórnych należy obrzęk tkanek wraz z martwicą włóknikowatą; obrzęk może stanowić marker nasilenia choroby. W badaniach immunofluorescencji bezpośredniej w skórze pokrywającej zmiany skórne widoczne są ziarniste złożki immunoglobuliny i dopełniacza. W skórze dochodzi także do aktywacji limfocytów T i makrofagów oraz ekspresji mRNA dla TNF- α oraz IL-12.

Ponadto u chorych z ENL występują zmiany zapalne nerwów, stawów, palców, oka, kości, jąder, węzłów chłonnych oraz nerek. U niektórych chorych zmiany guzowate mogą mieć charakter wielonarządowy. Często współistnieją objawy ogólne, w tym gorączka i złe samopoczucie oraz nasilona bolesność zajętych okolic lub narządów, głównie w obrębie zmian skórnych. W badaniach laboratoryjnych występuje leukocytoza z przewagą neutrofili. ENL może występować przed, w trakcie lub po zakończeniu leczenia trądu i – jako powikłanie – prowadzi do nasilenia uszkodzeń nerwów oraz pogorszenia niepełnosprawności.

Z kolei patogen rozległego trądu lepromatycznego (*diffuse lepromatous leprosy* – DLL) Lucio i Latapi jest niehodowlanym i spokrewnionym z *M. leprae* gatunkiem prątków *Mycobacterium lepromatosis* (*M. lepromatosis*). Genom *M. lepromatosis*, prawdopodobnie najmniejszy ze wszystkich znanych dotychczas genomów prątków, zawiera 3 215 823 nukleotydy, co odpowiada w przybliżeniu 87% genomowi *M. leprae*,

a geny kodujące białka wykazują 93% identyczności sekwencji nukleotydowej.

DLL został pierwotnie rozpoznany w Meksyku przez Rafaela Lucio i Ignacio Alvadora w 1852 roku, a następnie opisany – również w Meksyku – przez Fernando Latapiego i Chéveza-Zamorę w 1948 roku. Jest to postać trądu o wysokiej śmiertelności, występująca powszechnie w Meksyku, częściej niż trąd wywołany przez *M. leprae*, chociaż w warunkach endemicznych mogą występować infekcje podwójne wywołane zarówno przez *M. lepromatosis*, jak i *M. leprae*. Poza Meksykiem DLL występuje sporadycznie: w Azji (Indie, Iran, Malesja, Birma, Singapur), Afryce (Uganda, Tunezja), Ameryce Północnej (Stany Zjednoczone), Ameryce Południowej (Brazylia) i Europie (Francja).

Infekcja *M. lepromatosis* jest odpowiedzialna za objawy kliniczno-patologiczne określane jako fenomen (zjawisko) martwicy Lucio, który charakteryzuje się rozlanym, nie guzkowym naciekiem skórny o charakterze nawrotowym. Występuje duże obciążenie bakteryjne, w zaawansowanych stadiach obejmujące wiele narządów oraz komórek w tkankach podskórnych. W następstwie dochodzi do niedrożności naczyń skórnych z możliwością zawałów, owrzodzeń i martwicy skóry. Zmiany goją się, ale pozostawiają zanikowe blizny o obrazie gwiaździstym. Zmiany mogą się jednak uogólnić, prowadząc do śmiertelnej wtórnej infekcji bakteryjnej i posocznicy. Fenomen martwicy Lucio jest bezpośrednim następstwem zaburzeń naczyńniowych wywołanych przez maszyną inwazję komórek śródbłona naczyńniowego przez prątki trądu, co prowadzi do proliferacji komórek śródbłona,

niedrożności naczyń i/lub zapalenia naczyń w skórze właściwej i tkance podskórnej.

Wczesna wykrywalność trądu wpływa na zmniejszenie dalszej transmisji choroby, a także na zmniejszenie ryzyka dysfunkcji neurologicznych i niepełnosprawności. Wykrywalność trądu w ogniskach epidemiologicznych zwiększają metody molekularne oraz wyniki serologiczne dotyczące glikolipidu fenolowego.

Rola autofagii w zakażeniu prątkami trądu

Zidentyfikowane geny podatności na autofagię i fagocytozę to *RAB32*, *LRRK2* i *PARK2*. Podatność na *RAAB32*, poza trądem, jest również powiązana z innymi chorobami zapalnymi i autoimmunologicznymi, takimi jak choroba Leśniowskiego-Crohna (CD) oraz choroba Parkinsona (PD). *RAAB32* reguluje autofagię i fagocytozę, a także funkcje mitochondrialne w PD. Podobną rolę spełnia także w trądzie. W reakcji trądu typu 1 i chorobie Parkinsona mutacje w genach *LRRK2* i *NOD2* indukują nieprawidłowe interakcje wpływające na odpowiedzi przeciwdrobnoustrojowe gospodarza, co hamuje przekazywanie sygnału *NOD2*, prowadząc do akumulacji reaktywnych form tlenu (ROS). Z kolei związek genu *PARK2* z podatnością na trąd jest powiązany z polimorfizmami w głównym regionie regulacyjnym PACRG. Mutacje utraty funkcji w *PARK2* upośledzają interakcję między białkiem a ligazą E2 oraz jej substratami białkowymi. Poza wymienionymi zidentyfikowano gen podatności na trąd *SLC29A3*, który koduje ekwilibracyny transporter nukleozydów 3 (*equilibrative nucleoside*

transporter 3 – ENT3). Brak ENT3 skutkuje powiększeniem i przerwaniem przedziałów lizosomalnych, gromadzeniem resztkowych mitochondriów, zwiększeniem wewnątrzkomórkowych ROS oraz uszkodzeniem DNA w limfocytach T. Nadto z trądem powiązane są genotypy TC i CC rs13361189, regulującego autofagię genu *IRGM*.

Autofagia, obok apoptozy, należy do mechanizmów mogących ograniczać proliferację *M. leprae*. U chorych z trądem, w celu ograniczenia infekcji *M. leprae*, autofagia w obrębie skóry łączy działanie przeciwdrobnoustrojowe z oddziaływaniem na prezentację antygenów przez komórki Langerhansa (*Langerhans cells* – LC). Komórki Langerhansa wchodzi w skład rodziny komórek dendrytycznych. Jako profesjonalne komórki prezentujące antygen LC – występujące w naskórku i błonie śluzowej – stanowią część układu odpornościowego gospodarza, funkcjonującego w bezpośrednim kontakcie ze środowiskiem zewnętrznym. LC są zakażane przez *M. leprae* w naskórku, w którym rozwijają się najwcześniejsze zmiany trądu.

LC charakteryzują się wysoką ekspresją CD1a oraz białka o charakterze lektyny zależnej od wapnia – langeriny (CD207), będącej endocytarnym receptorem fagocytozy. CD1a wchodzi w skład rodziny ludzkiego klastra różnicowania 1 (*cluster of differentiation 1* – CD1); rodzina ta składa się z niewielkiej liczby genów strukturalnie spokrewnionych z genami głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I. Wchodzące w skład rodziny i występujące w skórze izoformy CD1a i CD1c są zlokalizowane na powierzchni LC, natomiast izoformy CD1a, CD1b i CD1c ulegają ekspresji na LC skórnych.

LC pełnią także zasadniczą rolę w rozwoju skórnej adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej poprzez prezentację antygenów limfocytom T oraz promowanie różnicowania wymienionych limfocytów w różnych kontekstach zapalnych. Odpowiedź limfocytów T obejmuje autoreaktywność wobec cząsteczki CD1a prezentującej antygen; na skórze ludzkiej limfocyty T rozpoznają CD1a niezależnie od lipidów, natomiast autoreaktywne limfocyty T CD1a przyczyniają się do rozwoju chorób skóry, również poprzez rozpoznawanie naturalnych lipidów skórnych, które działają jako „antygeny bezgłowe”. CD1a, ulegające ekspresji, na LC pośredniczy także w rozpoznawaniu przez komórki T antygenów glikoproteinowych oraz lipoproteinowych, które zawierają jeden lub dwa łańcuchy alkilowe.

Autofagia zwiększa zdolność ludzkich komórek Langerhansa (LC) zakażonych *M. leprae* do prezentacji antygenów. Przeciwdrobnoustrojowe działanie LC w odniesieniu do *M. leprae* aktywuje interferon gamma (IFN- γ); aktywacja, poza indukcją autofagii, jest zależna wprost od poziomu peptydu przeciwdrobnoustrojowego – katelicydyny. IFN- γ indukuje fuzję fagosomów zawierających *M. leprae* z lizosomami, a także warunkuje transport katelicydyny do przedziału wewnątrzkomórkowego, gdzie znajduje się patogen. Zdolność LC do zabijania i degradowania patogenu zapewnia przeżycie komórek gospodarza po infekcji. Ponadto autofagia zwiększa zdolność LC zakażonych *M. leprae* do prezentacji antygenów limfocytom T. W procesie wzajemnego oddziaływania DC i limfocytów T, skutkującego indukcją odpowiedzi immunologicznej,

DC wpływają na różnicowanie, migrację i aktywność limfocytów T CD4+ zarówno poprzez bezpośredni kontakt, jak i przez wytwarzane cytokiny. W części przypadków w limfocytach T może dochodzić do indukcji – odgrywającego istotną rolę w regulacji odpowiedzi odpornościowej, czynnika transkrypcyjnego FoxP3 (*forkhead box P3*) – decydującego o regulatorowych właściwościach tych komórek (limfocyty T regulatorowe – Treg). Aktywność Treg jest związana z bezpośrednim kontaktem z komórką docelową lub wytwarzaniem cytokin przeciwzapalnych, w tym interleukiny 10 (IL-10) oraz wielofunkcyjnej cytokiny należącej do nadrodziny transformujących czynników wzrostu – transformującego czynnika wzrostu beta (*transforming growth factor β* – TGF- β).

Wymienione mechanizmy wykazują większą intensywność u chorych ze zmianami samoograniczającymi się w porównaniu do chorych ze zmianami postępującymi; zarówno w naskórku, jak i w ziarniniakach skórnych w samoograniczającej się postaci trądu, w porównaniu z postępującą postacią lepromatyczną, liczba komórek LC CD1a+ jest podwyższona, co wskazuje na selektywną skuteczność LC w obronie gospodarza przed *M. leprae*. Selektowna skuteczność wynika z faktu, że LC prezentują antygeny prątków trądu klonom komórek T pochodzących ze zmian skórnych chorych z postacią lepromatyczną w sposób ograniczony przez komórki CD1a.

Rolę immunologiczną w zwalczaniu *M. leprae* odgrywa ksenofagia jako specyficzny rodzaj selektywnej autofagii związany z identyfikacją i usuwaniem bakterii

wewnątrzkomórkowych. Ksenofagia wspomaga aktywację wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego gospodarza, przez co stanowi sposób na ograniczanie zaostrzonego stanu zapalnego oraz kontrolowanie infekcji. Chorzy z postacią gruźliczą (TT) trądu wykazują wyższy poziom ksenofagii w porównaniu do chorych z postacią lepromatyczną (LL), u których zahamowanie ksenofagii makrofagów oraz silna przeciwzapalna odpowiedź immunologiczna mogą stwarzać warunki do przetrwania prątka.

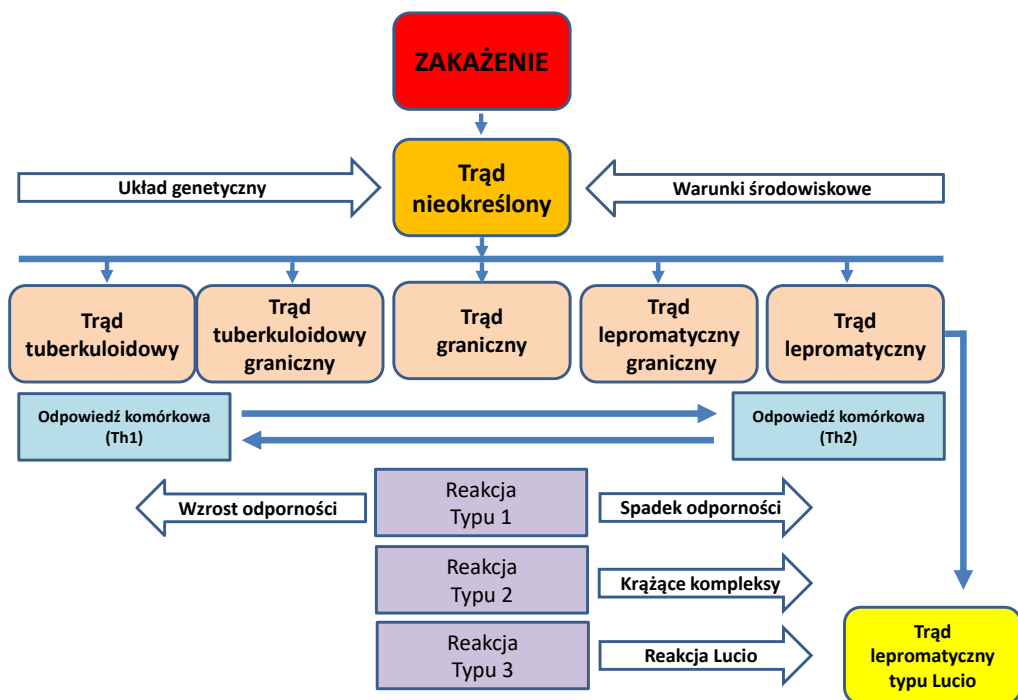
Chorzy z zakażeniami wielobakteryjnymi (*multibacillary* – MB), u których doszło do przewagi zakażenia *M. leprae* typu 1 (T1R), wykazują podwyższone poziomy IL-15, co może wskazywać, że IL-15 wiąże się z receptorem wymienionej interleukiny (IL-15R) na komórkach T CD4+. W konsekwencji dochodzi do produkcji IFN- γ , co indukuje ksenofagię.

Unikanie degradacji autofagicznej przez prątki trądu

Unikanie degradacji autofagicznej przez zakażające prątki trądu może zachodzić poprzez blokowanie autofagii lub ucieczki patogenu z fagosomów.

Blokowanie autofagii

Utrzymywanie się zakażenia *M. leprae* w znacznym stopniu zależy od rodzaju indukowanych odpowiedzi obronnych gospodarza. Bezwzględnie wewnątrzkomórkowa bakteria, jaką jest prątek trądu, zakaża bezpośrednio makrofagi, które są kluczowym modulatorem wrodzonych i adaptacyjnych odpowiedzi immunologicznych. *M. leprae*



Rycina 3.1.2. Spektrum kliniczne trądu

jest wysoce adaptowalną – z możliwościami rozwoju różnych mechanizmów manipulowania – odpowiedzią immunologiczną gospodarza. W następstwie pochłonięcia przez makrofagi prątek uruchamia szereg procesów wewnątrzkomórkowych o charakterze interakcji gospodarz–patogen. Działania te mogą promować eliminację patogenu albo też ułatwiać przewlekłą infekcję w komórkach gospodarza. Zakażenie *M. leprae* może też wywołać różne tryby śmierci komórki: apoptozę, nekrotozę, pyroptozę, ferroptozę, nekrozę oraz autofagię. Mechanizmy odpornościowe, takie jak autofagia i apoptoza, kontrolują mikroRNA (miRNA), a także geny docelowe prowadzące do nieprawidłowej proliferacji przerzutów oraz inwazji komórek. miRNA, jako jednoniciowy,

endogenny i niekodujący RNA, odgrywa rolę w rozmaitych procesach biologicznych, w tym w odporności, różnicowaniu, stanie zapalnym i proliferacji. Poza tym miRNA mogą negatywnie modulować swoje geny docelowe, co prowadzi do degradacji mRNA oraz tłumienia translacji poprzez łączenie z ich niekodującymi regionami 3' (UTR). Oddziaływanie miRNA na mechanizmy autofagii i apoptozy w skórze odgrywa istotną rolę w patogenezie trądu.

Interakcja między *M. leprae* a makrofagami odgrywa kluczową rolę w postępie choroby. W trądzie lepromatycznym prątek trądu może wykorzystywać zainfekowane makrofagi na dwa sposoby: 1) *M. leprae* preferencyjnie przygotowują komórki Treg; 2) zakażone makrofagi są skuteczniejsze

w unikaniu cytotoksyczności zależnej od komórek T CD8+.

Zakażenie *M. leprae* prowadzi do nieodwracalnych uszkodzeń nerwów i deformacji. Infekcja makrofagów prątkiem trądu powoduje znaczące podwyższenie poziomu autofagii. Z kolei makrofagi o wysokim poziomie autofagii preferencyjnie wyrażają niższe poziomy cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 β , IL-6, IL-12 oraz czynnik martwicy nowotworów (TNF- α), co pobudza odpowiedzi przeciwzapalnych komórek T, które charakteryzują się wysokim poziomem IL-10 oraz niskimi poziomami interferonu gamma (IFN- γ), perforyny i granzymu B. Komórki T o roli przeciwzapalnej mogą hamować indukcję autofagii, co z kolei poprawia warunki przeżycia wewnątrzkomórkowego *M. leprae* w zakażonych makrofagach. W wymienionych mechanizmach dochodzi zatem do powstania pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego między autofagią a odpowiedzią immunologiczną umożliwiającą przetrwanie patogenu trądu.

Ucieczka patogenu z fagosomów

Mycobacterium leprae, podobnie jak *Mycobacterium tuberculosis*, może uciec z fagosomów i uniknąć degradacji. Ten proces jest realizowany poprzez przemieszczanie się *M. leprae* z fagolizosomów do cytozolu w komórkach mieloidalnych.

KRĘTKOWICE

Do głównych ludzkich patogenów krętkowych należą rodzaje *Borrelia*, *Leptospira* i *Treponema*, wywołujące przewlekłe choroby krętkowe, zwykle trudne do zdiagnozowania.

Krytycznym czynnikiem wirulencji dla krętków jest ich ruchliwość. Większość krętków charakteryzuje się odrębnymi kształtami – są długie, cienkie mogą mieć kształt płaskich fal, helis lub wykazywać morfologię nieregularną. Charakteryzujące się wyjątkową ruchliwością krętki, podobnie jak wiele innych bakterii, wykorzystują – będące organellum ruchu – długie helisowate wyrostki, określane jako wici (*flagella*), wici peryplazmatyczne (*periplasmic flagella*) lub pilusy typu IV (*type IV pili*). Krętki otaczają swoje wici w peryplazmie, którą stanowi wąska przestrzeń między błoną wewnętrzną i zewnętrzną komórki. Ruch obrotowy wici w peryplazmie wywołuje obrót i/lub falowanie całej komórki. Ten mechanizm wytwarza siłę, która napędza ruchliwość krętków i wywołuje migrację oraz rozprzestrzenianie się wymienionych patogenów w żywicielu. Genomy krętków mogą również zawierać system sygnalizacji chemotaksji, który reguluje obrót wici i funkcję ruchliwości bakterii. Z kolei na dynamiczne interakcje patogenu z cząsteczkami żywiciela w procesie zakażenia wpływają cząsteczki adhezyjne odsłonięte na powierzchni krętków, znajdujące się w miejscu interakcji z tkanką gospodarza oraz jego układem odpornościowym.

W porównaniu do wielu patogenów bakteryjnych omawiane rodzaje krętków wykazują specyficzną fizjologię, patogenezę oraz prezentację kliniczną, a także posiadają unikalne mechanizmy omijania odpowiedzi immunologicznej ułatwiające ich adaptację i przetrwanie w organizmie gospodarza. Krętki ekspresują lipoproteiny, które mają charakter prozapalny, modulują

odpowiedzi odpornościowe oraz umożliwiającą krętkom unikanie odpowiedzi immunologicznej. Krętki organizują również zakażenia systemowe narządów i tkanek w sposób odmienny niż wiele patogenów bakteryjnych, przy czym zakażenia nie generują ogólnej odporności ochronnej.

Chorobotwórcze krętki są czynnikiem etiologicznym szeregu poważnych chorób u ludzi, spośród których choroba z Lyme, leptospiroza i kiła stanowią poważne zagrożenia dla zdrowia publicznego.

Choroba z Lyme

Choroba z Lyme (*Lyme disease* – LD) jest odzwierzęcą infekcją wywoływaną przez krętki kompleksu *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) sensu lato, głównie *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. afzelii* i *B. garinii*. Kompleks *B. burgdorferi* sensu lato obejmuje około 20 gatunków genomowych.

LD została opisana w Connecticut, a czynnik etiologiczny zidentyfikowano w latach 80. ubiegłego wieku. Patogeny są przenoszone przez kleszcze z rodzaju *Ixodes* (w Europie gatunek *Ixodes ricinus*). LD stanowi najczęstszą chorobę przenoszoną przez wektory na półkuli północnej. Choroba charakteryzuje się polimorficznymi objawami klinicznymi – skórnymi, reumatologicznymi i neurologicznymi. Według globalnego konsensusu diagnostycznego LD diagnoza choroby jest oparta na dwustopniowej serologii na wszystkich etapach infekcji z wyjątkiem wczesnej, zlokalizowanej prezentacji dermatologicznej określanej jako rumień wędrujący (*erythema migrans* – EM), który może występować w miejscu ukąszenia

kleszcza. Poza zmianami skórnymi do typowych objawów choroby z Lyme należą zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia neurologiczne oraz problemy mięśniowo-szkieletowe.

Infekujący organizm gospodarza *B. burgdorferi* sensu lato stymuluje kaskadę złożonych zaburzeń zapalnych w eliminacji krętka. Pierwszym najczęstszym objawem klinicznym zakażenia są zmiany skórne EM, którym często towarzyszą objawy grypopodobne. Prawidłowe leczenie w tej fazie choroby eliminuje ją ostatecznie. Natomiast brak leczenia lub leczenie nieskuteczne prowadzi do krwiopochodnego rozprzestrzeniania się krętków, co skutkuje rozwojem zmian chorobowych obejmujących różne narządy – głównie ośrodkowy układ nerwowy (głównym patogenem jest *B. garinii*), skórę (*B. afzelii*) lub stawy (*B. burgdorferi*).

Po epizodzie choroby z Lyme występują liczne, uporczywe, ogólnoustrojowe objawy resztkowe, takie jak zmęczenie, bóle mięśni, bóle stawów, a także trudności poznawcze.

Do głównych objawów ubocznych LD należą: 1) poinfekcyjne zapalenie stawów z Lyme; 2) zespół choroby z Lyme po leczeniu (*posttreatment Lyme disease syndrome* – PTLDS). Na podstawie najczęściej akceptowanych kryteriów diagnostycznych, pochodzących z wytycznych Towarzystwa Chorób Zakaźnych Ameryki z 2006 roku, zespół PTLDS został uznany za odrębną jednostkę diagnostyczną (Tabela 3.1.5.). Poza wyszczególnionymi w tabeli u niektórych chorych możliwe jest wystąpienie poleczeniowego uporczywego stanu zapalnego

stawów, określane jako poantybiotykowe zapalenie stawów z Lyme. Mogą także wystąpić objawy resztkowych uszkodzeń nerwów, stawów lub skóry w okolicach pierwotnych ognisk LD.

Autofagia

Autofagia odgrywa ważną rolę w patogenezie choroby z Lyme. Do rozpoznania krętka dochodzi za pośrednictwem receptorów TLR2 oraz NOD2, z których NOD2 jest powiązany z indukcją degradacji wewnątrzkomórkowej w procesie autofagii. Indukcja autofagii przeciwko *B. burgdorferi* jest również zależna od reaktywnych form tlenu (ROS), stanowiących niezbędny etap inicjacji autofagii. Z kolei tworzenie związanej z autofagią błonowej struktury izolacyjnej jest inicjowane przez gen związany z autofagią (ATG) 16 i kinazą fosfatydylinozytolu 3 typu III (PI3K). Natomiast dostarczenie dysfunkcyjnych białek do autofagosomów jest regulowane przez autofagiczne adaptory, w tym p62, przy współudziale LC3. W tym procesie istotną rolę odgrywa regulowany przez autofagię poziom p62; zwiększone poziomy p62 promują oligomeryzację i aktywację czynnika 6 związanej z receptorem TNF (TRAF6), co skutkuje nadmierną ekspresją NF- κ B.

Powiązania regulacyjne między autofagią a wrodzonymi mechanizmami obronnymi odgrywają regulacyjną rolę w aktywacji inflammasomu oraz produkcji cytokin komórek T po stymulacji ligandami drobnoustrojów, w tym *B. burgdorferi*. Autofagia tłumi adaptacyjne odpowiedzi immunologiczne gospodarza na *B. burgdorferi*, w których ważną rolę odgrywają cytokiny. W odpowiedzi na ekspozycję na *B. burgdorferi* oraz

stymulację przez omawiany patogen ludzkie monoklonalne komórki krwi obwodowej ulegają modulacji produkcji cytokin pochodzących z limfocytów T, w tym IL-17, IL-22 oraz IFN- γ . Wzrost produkcji IL-17, wyrażony u chorych z potwierdzoną neuroboreliozą, jest zależny od uwalniania IL-1 β , której wydzielanie jest wzmożone w sąsiedztwie zmian EM i modulowane przez autofagię. Produkcja należącej do rodziny IL-1, IL-1 β , która przyczynia się do patogenezy choroby z Lyme, zachodzi w dwóch obligatoryjnych etapach: transkrypcji mRNA, skutkującej produkcją białka proIL-1 β , oraz rozszczepienia niedojrzałego prekursora do dojrzałej bioaktywnej IL-1 β przez inflammasomowy enzym kaspazę 1. Pozakomórkowa IL-1 β działa prozapalnie poprzez mechanizm autokryny, po którym następuje wiązanie się z pokrewnym receptorem IL-1 typu I.

W mediacji stanu zapalnego IL-1 jest odpowiedzialna za odporność ochronną na choroby zakaźne, natomiast w chorobach związanych z dysregulacyjną odpowiedzią immunologiczną indukuje nadmierne zapalenie. W synergii z IL-23 oraz IL-1 β , IL-1 wzmacnia produkcję IL-17 oraz pokrewnych cytokin w komórkach Th17. Indukowaną przez *Borrelia* produkcję IL-17 modulują także *loci* cech ilościowych cytokin a ATG9B. Wysoki poziom IL-17 występuje u chorych z ciężką i przewlekłą boreliozą.

Autofagia może modulować odpowiedź IL-1 β na patogeny, również na krętka *Borrelia*. Z kolei hamowanie autofagii promuje wydzielanie IL-1 β , w następstwie czego dochodzi do podwyższenia poziomów IL-17 po stymulacji LPS, niezależnie od podwyższonych poziomów IL-23.

Wydzielanie omawianych adaptacyjnych cytokin zapalnych, w tym IL-17, IL-22, oraz IFN- γ jest wyraźnie podwyższone w niezdolnych do autofagii jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC) w odpowiedzi na *B. burgdorferi*. Cytokiny

IL-1 β i IL-23 są niezbędne do indukowania odpowiedzi Th17. Natomiast zależny od autofagii wzrost IL-1 β w PBMC jest specyficzny dla *Borrelia*, nie ma on miejsca w przypadku innych patogenów, typu *Candida albicans*.

Tabela 3.1.5. Najczęściej akceptowane kryteria diagnostyczne zespołu choroby z Lyme po leczeniu (PTLDS) – na podstawie wytycznych Towarzystwa Chorób Zakaźnych Ameryki z 2006 roku (Baarsam i wsp. 2024; Wormser i wsp. 2006; Eldin i wsp. 2019)

Kryteria diagnostyczne
rozpoznany i udokumentowany epizod boreliozy
leczenie według zalecanego schematu antybiotykoterapii, skutkujące ustąpieniem lub stabilizacją objawnych objawów choroby zasadniczej
- wystąpienie któregośkolwiek z wymienionych objawów w okresie sześciu miesięcy od pierwotnego rozpoznania choroby: - zmęczenie - rozległy ból mięśniowo-szkieletowy - zaburzenia poznawcze
objawy prowadzące do znacznego stopnia obniżenia poprzednich aktywności: zawodowej, edukacyjnej, społecznej i/lub osobistej
- żadne z poniższych nie ma zastosowania: - aktywne, dobrze udokumentowane i nieleczone współzakażenie - rozpoznanie fibromialgii lub zespołu przewlekłego zmęczenia przed rozpoznaniem LD - w długim okresie czasu niezdiagnozowane lub niewyjaśnione objawy somatyczne - obecność innej choroby, która może wyjaśniać objawy kliniczne lub laboratoryjno-obrazowe sugerujące LD - objektywne objawy mogące sugerować dolegliwości związane z poprzednim epizodem LD, np. ból spowodowany opornym na antybiotykoterapię zapaleniem stawów wywołanym przez boreliozę

Leptospiroza

Leptospiroza (*Leptospirosis*) jest wywołana przez gatunek *Leptospira interrogans* (*L. interrogans*), należący do rodzaju *Leptospira* (*Leptospira* spp.) – bakterii wchodzących w skład grupy krętków, która obejmuje co najmniej dwanaście gatunków patogennych i cztery saprofityczne. Wśród gatunków patogennych istnieje ponad 250 serotypów mogących wywoływać zakażenia zarówno

u ludzi, jak i u zwierząt domowych i dzikich. Leptospiry są obligatoryjnymi tlenowcami, rosnącymi optymalnie w temperaturze 28–30°C. Są to cienkie, spiralne krętki wyposażone w haczyk na jednym lub obu końcach, co nadaje bakteriom charakterystyczny kształt znaku zapytania. Leptospiry wykazują zdolność ruchu przy pomocy dwóch periplazmatycznych wici (endoflagella),

rozciągających się na całą długość bakterii i zakotwiczonych na jej końcach.

Leptospira spp. posiadają powierzchnniowe struktury o cechach zarówno Gram-ujemnych (obecność LPS oraz błony zewnętrznej), jak i Gram-dodatnich (ściśły związek błony cytoplazmatycznej z mureiną ścian komórkowej). Krętki z rodzaju *Leptospira*, tak chorobotwórcze, jak i niechorobotwórcze, mają zdolność do tworzenia biofilmu.

Leptospiroza jest uznawana za najbardziej rozpowszechnioną ogólnoswiatową zoonozę oraz dominującą chorobę społeczności w nierozwiniętych regionach tropikalnych. Krętki są przenoszone na ludzi przez bezpośredni kontakt z zakażonymi zwierzętami lub poprzez zanieczyszczone moczem wody powierzchniowe. Leptospiry tworzą bowiem stabilną kolonizację w proksymalnych kanalikach nerkowych, co powoduje, że zostają wydalane z moczem przez całe życie zwierzęcia, przez co przyczyniają się do rozprzestrzeniania się zoonozy. Najważniejszym źródłem zakażeń u ludzi jest szczur wędrowny (*Rattus norvegicus*), stąd choroba występuje często u osób żyjących w miejskich slumsach.

Krętki przedostają się przez uszkodzoną skórę lub błony śluzowe do krwiobiegu, a następnie rozprzestrzeniają się na wszystkie tkanki organizmu. Objawy kliniczne leptospirozy mogą wykazywać daleko idące zróżnicowanie: od łagodnych i niespecyficznych, w tym grypopodobnych, do – obejmującej 5–10% przypadków – zagrażającej życiu niewydolności wielonarządowej, w tym niewydolności wątroby i nerek, krwotoku płucnego, zapalenia opon mózgowych oraz wstrząsu septycznego.

Okres wylęgania choroby to średnio od 7 do 12 dni, może jednak wynosić od 2 do 29 dni. Pierwsze objawy są niespecyficzne – nagły początek, dreszcze, bóle głowy – często silne, pulsujące, dwuskroniowe lub czołowe. Ponadto występują bóle łydek i dolnej części pleców. Bólowi głowy towarzyszy ból zaoczołowy i światłowstręt. Objawem patognomonicznym jest wysięk spojówkowy. Poza tym objawy oczne obejmują krwotoki podspojówkowe oraz cechy żółtaczki. Objawy skórne występują rzadko i przeważnie w okresie ostrej fazy gorączkowej. Jest to wysypka rumieniowata, obejmująca obszary przedgoleniowe obu kończyn dolnych. Objawy skórne mogą sugerować gorączkę denga.

Głównym celem w przypadku leptospirozy jest nerka; u chorych objawy wahają się od nieprawidłowego osadu moczu do ostrej niewydolności nerek wymagającej leczenia nerkozastępczego. W ciężkich przypadkach leptospirozy ostra niewydolność nerek obejmuje 40–60% chorych. Uszkodzenie hepatocytów oraz przerwanie ciągłości między nimi może prowadzić do wycieku bilirubiny z kanalików żółciowych, w wyniku czego dochodzi do hiperbilirubinemii wraz z zaburzeniami krzepnięcia. Częstymi objawami są dolegliwości żołądkowo-jelitowe. U od 20 do 70% chorych dochodzi do zajęcia płuc z objawami duszności i krwioplucia.

Ciężki przebieg choroby wynika z czynników wirulencji patogenu, podatności żywiciela oraz warunków epidemiologicznych (Rycina 3.1.3.). Wysokie ryzyko jest związane z osobami po 60. roku życia. Wielonarządowa leptospiroza o najcięższym przebiegu jest klasycznie określana jako choroba Weila.

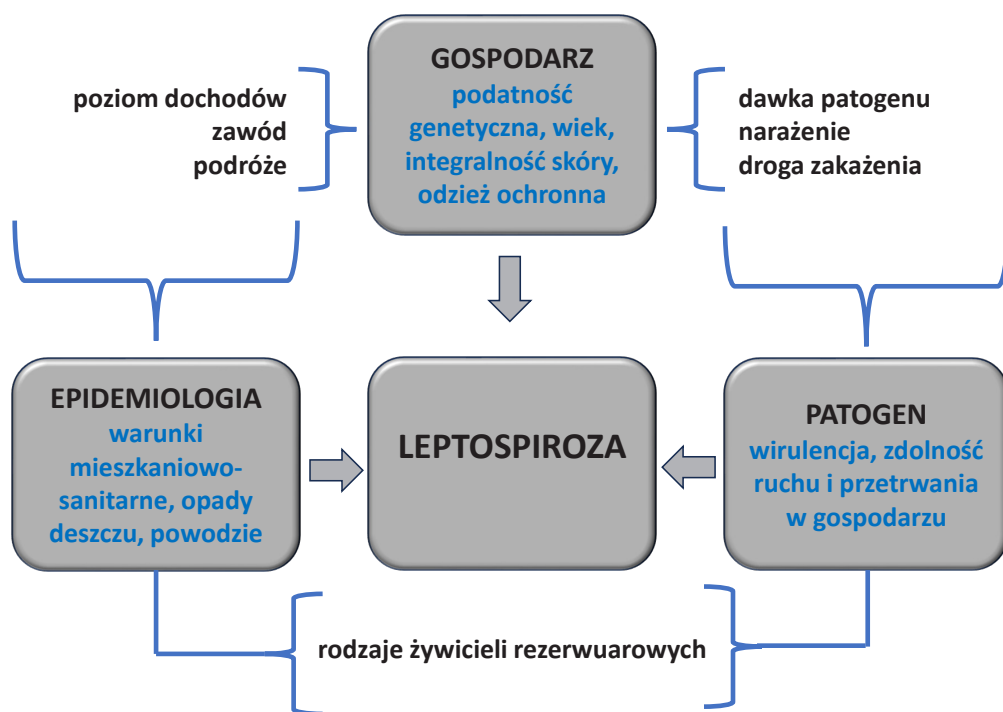
Chorzy z ciężką leptospirozą charakteryzują się wysokimi poziomami IL-6, TNF- α i IL-10. Z kolei bardziej narażeni na chorobę są osoby z allelem HLA DQ6, co sugeruje rolę stymulacji limfocytów przez superantygen leptospiralny.

Autofagia

Po zakażeniu zostaje uruchomiony układ immunologiczny organizmu ludzkiego w zakresie zarówno składników humoralnych, jak i komórkowych, takich jak układ dopełniacza, immunoglobuliny oraz fagocyty. Wykrywanie związanych z drobnoustrojami wzorców molekularnych (MAMP) przez receptory rozpoznające wzorce (PRR) aktywuje makrofagi. W związku z posiadanymi lipoproteinami leptospiry aktywują komórki poprzez mechanizm zależny od receptora TLR2 (są agonistami receptora). Białka należące do TLR2 są głównymi składnikami wrodzonej odporności na zakażenia *Leptospira*. Ligandy dla TLR2 zawierają konserwatywne wzorce, takie jak cząsteczki lipidacji, domeny powtórzeń bogatych w leucynę (LRR), motywy wiążące TLR2 oraz struktura wiążąca TLR2; wymienione białka aktywują inflammasom NLRP3 – poprzez zmniejszenie aktywacji pompy Na/K-ATPazy. Bakterie posiadają jednak unikalne mechanizmy patogenów ukrytych (*stealth pathogens*), poprzez które unikają rozpoznania przez receptory NOD, a także przez TLR5. Ponadto centralny czynnik wirulencji *L. interrogans*, jakim jest lipopolisacharyd leptospiralny, nie aktywuje ludzkiego TLR4. Poza unikaniem rozpoznania przez PRR leptospiry unikają także niektórych funkcji fagocytarnych.

Leptospiry aktywnie wnikają do makrofagów, jednak nie pozostają w ich wnętrzu i nie są celem ksenofagii, która stanowi specyficzną formę autofagii aktywującą degradację wewnątrzkomórkowych patogenów; patogenne i saprofityczne leptospiry mogą wchodzić i wychodzić z ludzkich makrofagów bez replikacji wewnątrzkomórkowej.

Z kolei wiele białek zaangażowanych w autofagię oddziałuje na różne, pozornie niepowiązane ze sobą cechy fenotypowe (efekt pleiotropowy), które – poza wpływem na autofagiczną degradację – działają na skrzyżowaniu autofagii, śmierci komórki, stresu komórkowego oraz stanu zapalnego. Adaptory autofagii jak p62 oraz NOP52, poza łąčeniem ładunku z autofagosomem w celu specyficznej degradacji, są powiązane z różnymi, niezależnymi od ksenofagii modulacjami zapalnymi – w tym pośredniczącą w translokacji jądrowej czynników transkrypcyjnych NF κ B i Nrf2 zaangażowanych w stan zapalny, a także stres komórkowy. Ponadto akumulacja p62 występuje również w odpowiedzi na stymulacje za pomocą pozakomórkowych, zabitych ciepłem leptospor lub oczyszczonych PLS przez TLR2/TLR4, co wskazuje, że aktywne promowanie tworzenia punktów p62 zachodzi nie tylko przy udziale leptospor wewnątrzkomórkowych. A zatem leptospiry – w odróżnieniu od innych bakterii patogennych, które aktywnie modulują autofagię i dla których p62 gromadzi się na powierzchni bakterii wewnątrzkomórkowych – nie posiadają tradycyjnych systemów wydzielniczych uczestniczących w modulacji autofagii i nie zmieniają przebiegu autofagicznego w makrofagach.



Rycina 3.1.3. Etiopatogeneza leptospirozy (adaptacja z Haake i wsp. 2015)

Kiła

Kiła (*Syphilis*) jest chorobą przenoszoną drogą płciową (*sexually transmitted disease* – STD) lub wertykalną. Czynnikiem etiologicznym kiły jest krętek błądy – *Treponema pallidum* (Tp). Choroba charakteryzuje się okołonaczyniowym naciekiem komórek zapalnych, przeciekiem naczyniowym, obrzękiem oraz proliferacją komórek śródbłonka (EC). Głównym celem Tp jest wyścielający naczynia krwionośne i limfatyczne śródbłonek. Mechanizm oddziaływania Tp na EC jest złożony i wieloraki. Tp wiąże się z receptorami śródbłonka naczyniowego przez białka adhezyjne bakterii, głównie adhezyny Tp0751, Tp0136

i Tp0155, co pozwala przeniknąć patogenowi przez bariery tkankowe, w tym błonę wewnętrzną śródbłonka naczyniowego. Następnie Tp rozprzestrzenia się po całym organizmie, wykorzystując krążenie krwi przez tkanki i bariery śródbłonka naczyniowego, takie jak bariera krew–mózg lub bariera łożyska. Późniejszą transmisję zwiększa również dotarcie Tp do skóry i błon śluzowych. Typowe cechy histologiczne kiły obejmują uszkodzenie naczyń oraz nieprawidłowość komórek śródbłonka.

W okresie początkowym białka Tp bezpośrednio oddziałują na komórki śródbłonka naczyniowego gospodarza. Następnie proces zakażenia Tp wywołuje zmiany

lipidów we krwi oraz wydzielanie cytokin, a także pośredniczy w interakcjach między komórkami odpornościowymi. Po infekcji Tp dochodzi do dysfunkcji EC, w tym zapalenia komórek śródbłonna, uszkodzenia oraz nieprawidłowej naprawy EC.

W przebiegu klinicznym kiły wyróżnić można nakładające się stadia, klasyfikowane na podstawie objawów oraz czasu od pierwszego zakażenia (Rycina 3.1.4.) (Tabela 3.1.6.). W tych kategoriach wyróżnia się kiłę wczesną (pierwotną, wtórną lub utajoną) oraz kiłę późną (trzeciorzędową lub utajoną). W kile wczesnej zakażenie Tp nastąpiło w okresie poprzedniego roku, natomiast w kile późnej objawy występują w okresie przekraczającym rok, a nawet trwającym dekady od pierwotnego zakażenia. Z kolei kiła utajona odnosi się do zakażenia Tp z reaktywnymi wynikami serologicznymi kiły, ale bez klinicznych objawów choroby; kiła utajona obejmuje zarówno kiłę wczesną utajoną, jak i kiłę późną utajoną.

Po właściwym leczeniu miana serologiczne przeciwciał niekrętkowych powinny spadać w stabilnym wzorze. W kile wczesnej odpowiedź serologiczna na leczenie powinna następować po sześciu miesiącach, natomiast w przypadkach kiły utajonej – po 12–24 miesiącach. Jednak część chorych może pozostać seropozytywna (tzw. stan serofast), również z wczesną kiłą układu nerwowego.

Autofagia

Krętek błądy posiada wysoką zdolność unikania układu odpornościowego gospodarza,

co czyni go zdolnym do inwazji na różne komórki mięszkowe i mezenchymalne, w tym makrofagi oraz komórki glejowe. Rozprzestrzenianiu się Tp do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wywołuje kiłę układu nerwowego. Obronę OUN przed patogenami sprawują komórki mikroglejowe (*microglia*). Mikroglej stanowi odrębną populację komórek w OUN; są to nieneuronalne, tkankowo specyficzne i rezydentne makrofagi uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej. Jako rezydujące makrofagi OUN mikroglej uczestniczy w różnych funkcjach dla rozwijającego się oraz dorosłego mózgu, zarówno w homeostazie, jak i chorobie. W tym celu komórki mikroglejowe posiadają skomplikowane dwukierunkowe połączenia z innymi komórkami mózgowymi, a także – w warunkach patologii – z naciekającymi obwodowymi komórkami odpornościowymi.

Makrofagi mikrogleju są najważniejszymi składnikami układu odpornościowego biorącymi udział w eliminacji Tp. Chorzy z kiłą układu nerwowego wykazują hipointensywność w korowym obrazowaniu wyrażonym podatnością (*susceptibility-weighted imaging* – SWI), może to wskazywać na nieprawidłową funkcję mikrogleju u chorych z sygnalizacją korową o niskiej gęstości. Z kolei w obrębie wewnątrzczaszkowych guzów kiłowych (kilaków) występuje zwiększona gęstość mikrogleju M2a/M2c, co leży u podłoża mechanizmów umożliwiających ucieczkę Tp z układu odpornościowego gospodarza; ze względu na zdolność Tp do unikania układu odpornościowego jest on określany mianem

„patogenu (niewidzialnego) ukrytego”. Ucieczka immunologiczna odgrywa ważną rolę w przetrwaniu Tp.

Krętek blady promuje apoptozę komórek mikroglejowych i – poprzez blokowanie przepływu autofagicznego – zapobiega samooczyszczaniu się z mikrogleju. Tp obniża ekspresję genów związanych z autofagią w ludzkich komórkach mikroglejowych HMC3, co jest negatywnie związane z ekspresją genów apoptotycznych. Za upośledzeniem autofagii przez Tp przemawia także akumulacja białka adaptorowego p62. Poza tym Tp hamuje biogenezę lizosomalną oraz fuzję autofagosomu z lizosomem.

Omawiany krętek hamuje autofagię mikrogleju poprzez zakłócenie procesu fuzji autofagosomu z lizosomem. Głównym regulatorem biogenezy lizosomów jest czynnik transkrypcyjny EB (TFEB). Tp hamuje

translokację jądrową TFEB poprzez aktywację sygnalizacji kompleksu rapamycyny 1 (mTORC1). Z kolei wchodzący w skład mTORC1 szlak sygnałowy kinazy mTOR Tp dereguluje monocyty i promuje ekspresję IL-1 β oraz migrację komórek linii komórkowej THP1 narażonych na Tp. W następstwie dochodzi do zmniejszenia biogenezy lizosomów i nagromadzenia autofagosomów. Akumulacja autofagosomów stanowi kluczowy mechanizm promowania apoptozy i zapobiega usuwaniu Tp przez ludzkie komórki mikroglejowe.

Upośledzona autofagia jest związana ze starzeniem się układu odpornościowego, ale także z przewlekłym stanem zapalnym autofagosomów. Natomiast stymulacja autofagii oraz indukcja śmierci komórek ludzkich w komórkach mikroglejowych HMO6 zachodzi poprzez udział białka błonowego



Rycina 3.1.4. Fazy kliniczne kiły

Tp47 *T. pallidum* w szlaku mechanistycznego celu wspomnianego kompleksu rapamycyny 1 (mTORC1). Tp47 promuje także fagocytozę komórek HMC3 poprzez autofagię indukowaną przez stres siateczki endoplazmatycznej w ludzkich komórkach mikroglejowych HMC3. Indukowana przez Tp47 oksydaza NADPH zwiększa wewnątrzkomórkową produkcję ROS z wykorzystaniem mitochondrialnych ROS oraz promuje angiogenezę z użyciem autofagii pośredniczonej

przez ROS. Białko błonowe Tp47 jest uznawane za główny czynnik indukujący inicjację i rozwój stanu zapalnego. Z kolei indukowana przez Tp patologiczna angiogeneza jest istotnym objawem kiły, bowiem zapalenie naczyń jest złożonym i wieloczynnikowym procesem patofizjologicznym, który odgrywa kluczową rolę we wszystkich stadiach kiły i jest odpowiedzialny za uszkodzenie tkanek. Dysregulacja autofagii oraz stany neurozapalne skutkują rozwojem neurodegeneracji.

Tabela 3.1.6. Stadia kiły według objawów oraz czasu ich występowania od pierwotnego zakażenia (adaptacja z Clement i wsp. 2014)

Stadia kiły	Czas wystąpienia od pierwotnego zakażenia		Objawy
kiła wczesna	< 12 miesięcy		
	pierwotna	2–4 tygodnie	• ustępujący samoistnie objaw pierwotny typowy (narządy płciowe) lub nietypowy (krocze, odbyt, gardło, dłonie), • możliwy przebieg bezobjawowy, • rozsiew krętków
	wtórna	2–8 tygodni po ustąpieniu objawu pierwotnego	• objawy ogólnoustrojowe: wysypka plamista (tułów), wysypka plamisto-grudkowa (dłonie i podeszwy), gorączka, zapalenie i ból gardła oraz limfadenopatia, • możliwe kłykciny, głównie na błonie śluzowej narządów płciowych, • możliwy przebieg bezobjawowy
	wczesna utajona	udokumentowane zachowanie na kiłę w okresie poprzedniego roku	brak

Stadia kiły	Czas wystąpienia od pierwotnego zakażenia		Objawy
	≥ 12 miesięcy do dziesięcioleci po pierwotnym zakażeniu		
	sercowo-naczyniowa		zapalenie wstępującej aorty piersiowej, poszerzenie aorty, niedomykalność aorty lub zwężenie ujścia tętnicy szyjnej
kiła późna	trzeciorzędowa	układu nerwowego	- wczesna kiła układu nerwowego: < 1 rok po pierwotnym zakażeniu (często w okresie kilku tygodni). Obejmuje zapalenie naczyń i opon mózgowych, wady nerwów czaszkowych lub udar. Możliwe jednoczesne występowanie z kiłą pierwotną lub wtórną, - późna kiła układu nerwowego: > 1 rok po pierwotnym zakażeniu (nawet dziesiątki lat po pierwotnym zakażeniu); obejmuje: mózg i rdzeń kręgowy; zaburzenia: ogólny niedowład, ośpienie umysłowe, wiał rdzenia (<i>tabes dorsalis</i>)
		kilaki	zmiany ziarniniakowe mogące obejmować kości, narządy wewnętrzne i/lub skórę
	późna utajona		- rozpoznanie kiły > 1 rok po zakażeniu lub o nieznanym okresie trwania - objawy: brak, - przypadki niespełniające kryteriów dla kiły wczesnej oraz przypadki zakażenia o nieokreślonym momencie czasowym
stan serofast			- nastąpiło wyleczenie kliniczne, - przeciwciała niekrętkowe zanikają, bez osiągnięcia stanu niereaktywnego, - wdrożenie następnego leczenia

ZAKAŻENIA YERSINIA

Rodzaj *Yersinia*, należący do rodziny *Yersiniaceae* i rzędu *Enterobacteriales*, obejmuje patogeny ludzkie, zwierzęce, owadzie i roślinne, a także rozmaite symbionty i bakterie nieszkodliwe. Do patogenów ludzkich należących do rodzaju *Yersinia* należą *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*), *Yersinia pseudotuberculosis* (*Y. pseudotuberculosis*) i *Yersinia pestis* (*Y. pestis*).

Y. enterocolitica stanowi heterogenną grupę szczepów, które są klasyfikowane: 1) na podstawie cech fenotypowych – na sześć biogrup; 2) na podstawie serotypowania – na ponad 57 serogrup O w oparciu o ich antygen powierzchniowy O (LPS). Spośród

wymienionych sześciu biogrupy 1B, 2,3,4 i 5 są uznawane za patogeny wywołujące zakażenia u ludzi lub zwierząt. Z kolei najważniejszymi serogrupami w wielu krajach Europy jest serogrupa 0.3, a następnie 0.9, podczas gdy w USA – serogrupa 0.8. *Y. enterocolitica* wywołuje samoograniczające się choroby żołądkowo-jelitowe.

W skład *Y. pseudotuberculosis* wchodzi cztery gatunki o wysokim stopniu podobieństwa na poziomie DNA, takie jak *Y. pseudotuberculosis*, *Y. similis*, *Y. wautersii* i *Y. pestis* – wszystkie patogenne dla ludzi. Poza *Y. pestis* szczepy *Y. pseudotropicalis* wywołują również samoograniczające się choroby żołądkowo-jelitowe.

Dżuma

Dżuma (*plaque* – czarna śmierć, mór, zaraza morowa) jest endemiczną, ostrą bakteryjną chorobą zakaźną wywoływaną przez gatunek *Yersinia pestis* (*Y. pestis*), który stanowi 80–90% z ponad 500 sekwencji całego genomu izolatów patogenicznych *Yersinia*.

Y. pestis jest nieruchomą, Gram-ujemną pałeczką wyizolowaną po raz pierwszy przez szwajcarsko-francuskiego lekarza Aleksandra Yersina z pałeczek u ofiar epidemii dżumy dymienicznej w Hongkongu. Głównymi rezerwuarami *Y. pestis* w przyrodzie są gryzonie. Ludzie stają się przypadkowymi żywicielami po kontakcie z zakażonymi pchłami.

Y. pestis jest klasyfikowana jako patogen priorytetowy kategorii A ze względu na niewłaściwe wykorzystanie patogenu i jego niszczycielską rolę w trzech pandemiach w historii. Mimo obecnie rzadkiego występowania dżumy *Y. pestis* prezentuje potencjał do możliwego wykorzystania jako broni biologicznej, co wynika z wysokiej śmiertelności zakażenia oraz możliwości aerozolu.

Choroba występuje w trzech formach w zależności od drogi transmisji i postępu zakażenia: dżuma dymieniczna, posocznicowa i płucna. Dżuma posocznicowa obejmuje 1–25% przypadków. Natomiast dżuma płucna rozwija się wtórnie do dżumy posocznicowej lub dymienicznej (wtórna dżuma płucna), lub jest przenoszona w następstwie wdychania aerozolu bakteryjnego (pierwotna dżuma płucna).

Po zakażeniu i okresie inkubacji, wynoszącym od dwóch do sześciu dni, występują objawy grypopodobne, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, złe samopoczucie oraz bolesność dotkniętej okolicy; następuje

rozprzestrzenianie się bakterii w organizmie człowieka. Komórka przechodzi ze stadium wewnątrzkomórkowego w stadium pozakomórkowe, które polega na gromadzeniu się komórek odpornościowych w węzłach chłonnych i wywołuje ostre zapalenie węzłów chłonnych, charakteryzujące się klinicznie widocznym obrzękiem, który tworzy charakterystyczne dymienice. Przy braku leczenia przeciwbakteryjnego od 30 do 60% zakażeń dymienicznych kończy się śmiercią.

Współcześnie dżuma zaczyna się najczęściej od formy dymienicznej po transmisji przez ukąszenie pchły. Natomiast do najbardziej śmiertelnych postaci choroby, w których od zakażenia do zejścia śmiertelnego dzieli jedynie kilka dni, należy zaszczepienie płucne lub bezpośrednie dożylnie *Y. pestis*.

Najpoważniejszą formą jest dżuma płucna, która – bez leczenia – jest w 100% śmiertelna. W tej postaci *Y. pestis* tłumy odpowiedź immunologiczną gospodarza na wczesnym etapie zakażenia – to powoduje infekcję. W późniejszych etapach infekcji rozwija się odpowiedź hiperzapalna, która ma charakter śmiertelny.

Autofagia

Do obrony gospodarza przed zakażeniem i przetrwaniem patogenów w komórkach niezbędne jest manipulowanie homeostazą mitochondriów. Infekcja *Y. pestis* powoduje uszkodzenie mitochondriów, co prowadzi do niezależnej od Pink1/Parkina aktywacji mitofagii w makrofagach. Wymieniony proces wymaga efektora YopH z układu wydzielniczego typu III. Uszkodzone mitochondria generują mitochondrialne reaktywne formy tlenu w fagocytach (mROS), których

głównymi efektami są indukcja wybuchu oksydacyjnego oraz generacja kwasu podchlorynowego. W efekcie dochodzi do zwiększenia aktywności przeciwbakteryjnej makrofagów przeciwko *Y. pestis*, a także promowania apoptozy zakażonych komórek.

Z kolei patogeny stosują różne strategie, których istotę stanowi zakłócenie wymienionej homeostazy mitochondriów poprzez uszkodzenie ich dynamiki i modulację metabolizmu, a także zaburzenia kontroli jakości mitochondriów. Te mechanizmy prowadzą do śmierci komórek i uszkodzenia tkanek, a z drugiej strony – do promocji przeżycia i proliferacji *Y. pestis*. Ponadto patogen dzumi jest zaopatrzony w szereg białek *Yersinia* (YopH). Białka te mogą być dostarczane do cytozolu komórek gospodarza za pośrednictwem układu wydzielniczego typu III (*type III secretion system* – T3SS), gdzie odgrywają rolę czynników wirulencji niwelujących obronę gospodarza i ułatwiających przeżycie bakterii. Wśród YopH wymienia się szczególnie silnie działającą fosfatazę tyrozynową – enzym defosforylujący rozmaite funkcjonalnie zbędne substraty. Białko YopH – poprzez hamowanie aktywacji limfocytów T i B – blokuje również adaptacyjną odpowiedź immunologiczną.

Poza powyższym strategią *Y. pestis* jest aktywacja i/lub rekrutacja plazminy gospodarza – enzymu fibrynolitycznego, który jest również aktywny na elementach macierzy pozakomórkowej. *Y. pestis* wyraża wielofunkcyjną proteazę powierzchniową Pla, kodowaną przez plazmid pPla, która aktywuje plazminę oraz inaktywuje inhibitory fibrynolizy. Po śródskórnej inokulacji patogen ma zdolność do namnażania

się oraz prowadzenia do niszczenia węzła chłonного odprowadzającego miejsce wejścia. W przebiegu dymienicy procesy niszczenia tkanek i przeżycie/mnożenie bakterii są rozdzielone. Podstawowe działanie Pla polega na ochronie bakterii przez zniszczeniem, natomiast nie ma wpływu na zmianę środowiska tkankowego w celu umożliwianym rozmnażanie *Y. pestis* w żywicielu.

Szlak autofagii jest przynajmniej częściowo aktywowany podczas infekcji wewnątrzkomórkowej i może odgrywać istotną rolę w specyficznych dla niszy interakcjach gospodarz–patogen, obejmujących wewnątrzkomórkowe *Yersinia*. *Yersinia* są zdolne do aktywowania autofagii zarówno w komórkach fagocytycznych, jak i nabłonkowych. Ten proces zakłóca tworzenie się autofagosomów, co prowadzi do tworzenia niszy wspierającej wewnątrzkomórkową replikację bakterii. Replikacja bakterii zachodzi w obrębie przedziału fagolizosomalnego. Dzikie typy *Y. pestis* KIM5+ mnożą się wydajnie w makrofagach pochodzących ze szpiku kostnego (*bone marrow-derived macrophages* – BMDM), a subpopulacje bakterii występują w przedziałach z podwójną błoną. Ponadto po zakażeniu BMDM przez *Y. pestis* zostaje zwiększona konwersja LC3 I w kierunku LC3 II. W początkowym okresie infekcji wakuole zawierające *Y. pestis* są ściśle dopasowanymi przedziałami, natomiast w miarę upływu czasu powiększają się i w późnych punktach czasowych infekcji stają się przestronne, co sprzyja replikacji bakterii, zwłaszcza że – dodatkowo – patogen unika zakwaszenia swojego przedziału. Jednakże *Y. pestis* przeżywa równie dobrze w BMDM sprawnych (typ dziki) lub niedostatecznych (mutant ATG5) po kątem autofagii;

zatem omawiany patogen może nie wymagać autofagii do przetrwania w makrofagach.

W unikaniu zabicia *Y. pestis* przez makrofagi pomagają, pełniące rolę kluczowych efektorów, małe GTPazy z rodziny Rab, spośród których Rab 1 jest związany z transportem ER do aparatu Golgiego, natomiast izoforma Rab1b jest specyficznie zaangażowana w tworzenie autofagosomu. Inaktywacja małego interferującego RNA (siRNA) Rab1b znacząco zmniejsza przeżywalność *Y. pestis*, natomiast nie wpływa na wnikanie bakterii. Rab 1b jest wymagany także do zablokowania przez *Y. pestis* zakwaszenia przedziału przebywania patogenu, a także fuzji z przedziałami pozytywnymi LAMP-1. Do przeżycia *Y. pestis* w makrofagach przyczyniają się także małe GTPazy Rab4 i Rab1b: Rab4 współpracuje z Rab1b na wczesnych etapach infekcji, co przyczynia się do przeżycia *Y. pestis* w makrofagach.

INNE CHOROBY BAKTERYJNE

Listerioza

Listerioza (*Listeriosis*) jest chorobą wywołaną przez *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) – powszechnie występującą w środowisku, fakultatywnie beztlenową, oportunistyczną, Gram-dodatnią i wewnątrzkomórkową bakterią w kształcie pałeczki.

Bakteria wykazuje niezwykle wysoką zdolność adaptacji do ekstremalnych warunków środowiskowych, takich jak różnicowane temperatury (od 0 do 45°C), kwasowość (pH od 4,7 do 9,6) i wysokie stężenie soli (do 30,5% w temperaturze 4°C). W celu regulacji adaptacyjnej, prowadzącej do włączenia się w określone warunki

środowiskowe, bakteria wykorzystuje 7% swojego genomu.

Do zakażenia dochodzi przez spożycie skażonej żywności lub wody. Listerioza występuje także częściej u osób po 65 r.ż., a także u osób z obniżoną odpornością. Patogen może być również zaangażowany we wtórne zakażenie bakteryjne u osób z chorobą koronawirusową 2019 (COVID-19) lub u osób z chorobą nerek w stadium końcowym (*end-stage kidney disease* – ESKD) poddawanych długotrwałej dializie. Zachorowalność jest stosunkowo niska; w 2010 r. wynosiła 23 150 przypadków w skali świata. Natomiast wskaźnik śmiertelności wśród zakażonych – od 20 do 30%.

Listeria monocytogenes wnika do komórek gospodarza poprzez białka powierzchniowe InIA i InIB. InIA wchodzi w interakcję z E-kadheryną, stanowiącą zależną od wapnia cząsteczkę adhezji powierzchniowej komórki. Natomiast InIB wiąże się z receptorem czynnika wzrostu hepatocytów, określanego również mianem kinazy tyrozynowej c-Met.

Listerioza u ludzi ma przebieg zróżnicowany – od podklinicznych i niepowikłanych gorączkowych zapaleń żołądka i jelit, po ciężkie postaci inwazyjne. Jeśli bakteria przedostanie poza jelita może wywołać inwazyjną listeriozę, przybierającą trzy główne formy kliniczne, takie jak: 1) listerioza związana z ciążą i noworodkiem – postać występuje u 14% przypadków listeriozy u ludzi: ciężarne kobiety narażone są głównie na poronienia, urodzenia martwego dziecka, a noworodki na zakażenia w okresie okołoporodowym i posocznice; 2) bakterie mia lub listerioza posocznicza, dotycząca

52% przypadków; 3) zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN), określane jako neurolisterioza – występuje u 31% przypadków i charakteryzuje się zapaleniem opon mózgowych oraz zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

Do rzadszych lokalizacji klinicznych zakażenia listeriozą należą jama otrzewnowa, tkanka stawowo-szkieletowa, płuca i jama opłucnej, układ sercowo-naczyniowy, drogi moczowe, drogi żółciowe i oko – każda z wymienionych dotyczy poniżej 1% całkowitej liczby przypadków listeriozy. Poza powyższymi występuje również nietypowa postać listeriozy skórnej, charakteryzująca się wysypką krostkowo-grudkowo-ziarniniakową, zlokalizowaną głównie w obrębie ramion i dłoni; ta postać występuje szczególnie jako choroba zawodowa rolników i weterynarzy.

Autofagia w zakażeniach

Listeria monocytogenes

Komórki gospodarza pochlaniają *Listeria monocytogenes* poprzez fagocytozę oraz tworzenie fagosomów, które mogą łączyć się z lizosomami, co prowadzi do eliminacji patogenu.

Wrodzona odporność na atakujące patogeny, poza wytwarzaniem energii, należy do głównych funkcji mitochondriów. Mitochondria koordynują wiele zadań odpornościowych. Uwolnione z mitochondriów molekularne wzorce związane z uszkodzeniem (DAMP) aktywują komórki odporności wrodzonej. W aktywacji immunologicznej oraz w zabijaniu bakterii uczestniczą także niektóre mitochondrialne enzymy, takie jak dehydrogenaza bursztynianowa, a także gen

odpornościowy 19 i pośrednie metabolity mitochondrialne.

Poza powyższym w miejscach kontaktu mitochondriów z siateczką śródplazmatyczną są tworzone błony izolacyjne do tworzenia autofagosomów. Po inwazji bakterii zachodzą reakcje między fagosomami a mitochondriami, w szczególności w zakresie sygnalizacji pochodzącego z fagosomów receptora typu Toll (TLR); ten proces promuje rekrutację mitochondriów do fagosomów oraz ułatwia zabijanie bakterii. Do fagosomów zawierających bakterie, w celu ich zabijania, mitochondria mogą również uwalniać pęcherzyki z reaktywnymi formami tlenu (ROS).

Fagosomy zawierające patogen bakteryjny *L. monocytogenes* mogą być atakowane przez dwie niekanoniczne ścieżki autofagii, takie jak: 1) niekanoniczna ścieżka autofagii zwana fagocytozą związaną z LC3 (LAP), która w istotnym stopniu przyczynia się do aktywności przeciwlisterialnej makrofagów oraz odporności; 2) niekanoniczna ścieżka autofagii indukowanej toksyną tworzącą pory (*pore-forming toxin induced non-canonical autophagy* – PINCA). Ta ścieżka autofagii ukierunkowana na fagosomy zawierające *L. monocytogenes* jest indukowana przez uszkodzone błony fagosomu; do ich destrukcji prowadzi toksyna wydzielana przez *L. monocytogenes* – listeriolizynę O (LLO), tworząca pory w błonie fagosomu. Listeriolizyna O jest głównym czynnikiem wirulencji *L. monocytogenes* z kluczowym wpływem na regulację patogeniczności omawianej bakterii. LLO może bezpośrednio albo pośrednio aktywować rozmaite procesy patofizjologii

infekcyjnej komórek gospodarza, jak apoptoza, piroptoza, autofagia, martwica i nekroptooza. Istnieje pięć potencjalnych ścieżek wewnątrzkomórkowych, którymi mogą przemieszczać się makrofagi z *L. monocytogenes* w fagosomie.

Wymieniona jako druga niekanoniczna ścieżka autofagii jest jedyną ścieżką autofagiczną wywołaną w makrofagach tkankowych pozbawionych oksydazy NADPH CYBB/NOX2 wytwarzającej reaktywne formy tlenu (ROS), które są niezbędne do indukcji LAP.

W odróżnieniu od kanonicznej ścieżki autofagii, określanej jako ksenofagia, niekanoniczne ścieżki autofagii, które są ukierunkowane na inwazyjne patogeny, wykorzystują wybrane składniki mechanizmu autofagicznego na potrzeby pęcherzyków jednomembranowych LC3 (LAP). LAP jest indukowana przez aktywację specyficznych receptorów powierzchniowych makrofagów, co skutkuje tworzeniem struktur określanych jako LAPosomy. W przeciwieństwie do konwencjonalnych fagosomów LAPosomy współdziałają z LC3 w sposób zależny od ROS wytwarzanych przez kompleks NADPH CYBB/NOX2. Poza tym w porównaniu do konwencjonalnych fagosomów LAPosomy wykazują zwiększoną fuzję z lizosomami i w następstwie zwiększone tworzenie cząsteczek mikrobójczych zwiększających eliminację patogenów.

Z kolei w kanonicznej ścieżce autofagii, określanej jako ksenofagia, makrofagi odzyskują mikroorganizmy, które uniknęły niekanonicznych ścieżek autofagii PINCA oraz LAP. Początkowym krokiem ksenofagii jest znakowanie ubikwitynacyjne bakterii

cytoplazmatycznych. Ubikwitynowany ładunek jest wykrywany przez białka adaptora autofagicznego i oznaczany na niedojrzałych błonach autofagicznych. Następnie niedojrzałe błony przekształcają się w autofagosomy. W kolejnym kroku autofagosomy łączą się z lizosomami i *L. monocytogenes* jest rozkładany oraz niszczone przez lizosomy – ten proces wymaga aktywacji kompleksu ULK. W procesie ksenofagii makrofagi mogą również atakować mikroorganizmy wewnątrzkomórkowe, także uciekające do cytoplazmy.

L. monocytogenes po zakażeniu komórek gospodarza może wywołać różne formy śmierci tych komórek – martwicę, a także formy programowe, w tym autofagię, apoptozę oraz piroptozę.

Unikanie degradacji autofagicznej *Listeria monocytogenes*

Listeria monocytogenes, jako wewnątrzkomórkowy patogen bakteryjny, hamuje fagocytozę związaną z LC3 (LAP). Ten proces odbywa się poprzez modulację sygnalizacji mitochondrialnego wapnia ($mtCa^{2+}$), co umożliwia przetrwanie patogenu wewnątrz komórek. Inwazja makrofagów przez *L. monocytogenes* indukuje wychwyt $mtCa^{2+}$ przez uniporter (zwany również nośnikiem substancji rozpuszczalnych lub transporterem ułatwionym – jest to rodzaj białka, które transportuje błonę komórkową pasywnie przenoszącą substancje rozpuszczalne przez błonę komórkową, takie jak małe cząsteczki, jony lub inne) $mtCa^{2+}$ ($mtCa^{2+}$ uniporter – MCU). MCU zwiększa produkcję acetylo-koenzymu A (acetylo-CoA) przez dehydrogenazę pirogronową. Natomiast genetyczna ablacja MCU osłabia

wewnątrzkomórkowy wzrost bakterii z powodu zwiększonego tworzenia LAP.

LAP różni się od kanonicznej autofagii wykorzystywaniem odrębnego kompleksu inicjacyjnego składającego się z kodowanego przez gen *UVRAG* białka genu związanego z odpornością na promieniowanie UV (*UVRAG*), beklinę-1, Vps34, a także regulatora Rubicon (białko domeny RUN jako bogata w cysteinę domena oddziałująca z bekliną-1), promującego aktywność oksydazy NAPH (NOX). *L. monocytogenes* za pośrednictwem MCU promuje produkcję acetylo-CoA, który jest niezbędny do acetylacji Rubicon – negatywnie regulującego tworzenie LAP oraz zabijanie bakterii. Zatem modulacja metabolizmu MCU-acetylo-CoA przez patogeny *L. monocytogenes* stanowi strategię przeżyciową patogenu.

Ucieczka patogenu z fagosomów

Listeria monocytogenes zakłóca mechanizmy obronne komórek gospodarza. W celu uniknięcia zabijania i degradacji w konwencjonalnych fagosomach *L. monocytogenes* charakteryzuje się specjalistycznymi mechanizmami ucieczki. W tym procesie patogen wytwarza składniki wirulencji, takie jak tworząca pory listeriolizynę O (LLO) oraz fosfolipazy C, takie jak *plcA*/*PLCA* i *plcB*/*PLCB*. Wymienione czynniki niszczą błonę fagosomu i pozwalają uciec patogenowi do cytozolu w okresie poprzedzającym połączenie się fagosomu z lizosomem, co skutkuje wytworzeniem cząsteczek mikrobójczych. W cytozolu patogen aktywuje swoje czynniki wirulencji *plcA* i *plcB* oraz *actA*/*ActA*. Ten mechanizm chroni patogeny przez procesami ksenofagii. Poza tym LLO wykazuje

właściwości prozapalne i przyspiesza uszkodzenia tkanek, co ułatwia unikanie odpowiedzi immunologicznej oraz proliferację komórek patogenu.

Bruceloza

Bruceloza (*Brucellosis*) u ludzi, znana również jako „gorączka maltańska” lub „gorączka falująca”, jest jedną z najpowszechniejszych zoonoz o zasięgu ogólnosiowym wywołaną przez bakterie *Brucella* spp. Określenie „gorączka falująca” wywodzi się z możliwości utrwalenia zakażonych makrofagów w określonej lokalizacji wewnątrz ciała, takiej jak kości i śledziona.

Czynnikiem etiopatogenetycznym brucelozy są bakterie z rodzaju *Brucella* – wewnątrzkomórkowe patogeny bakteryjne zdolne do długotrwałego utrzymywania się w gospodarzu, co skutkuje przewlekłymi zakażeniami zwierząt gospodarskich i dzikich. Bakterie należą do podgrupy filogenetycznej alfa-2 Alphaproteobacteria. Wymieniona podgrupa obejmuje różnorodne bakterie będące patogenami zwierzęcymi lub roślinnymi albo też symbiontami; wszystkie przeszły długotrwałą koewolucję z gospodarzami eukariotycznymi, prawdopodobnie prowadzącą do ukształtowania biologii omawianych bakterii. Większość gatunków wywołuje u swoich żywicieli brucelozę, która objawia się poronieniem, bezpłodnością oraz kulawizną u zwierząt, a także wielonarządową patologią u ludzi. Choroba u ludzi następuje poprzez bezpośredni kontakt z zakażonymi zwierzętami, spożycie zakażonych produktów mlecznych oraz poprzez zakażone aerozole. We wczesnej fazie bruceloza u ludzi charakteryzuje się

niespecyficznymi objawami grypopodobnymi. Następnie rozwija się wyniszczająca infekcja przewlekła z nawracającą gorączką, zapaleniem kości i szpiku, zapaleniem stawów, objawami neurologicznymi oraz zapaleniem wsierdza. Istotną cechą choroby jest trwała kolonizacja bakteryjna układu siateczkowo-śródbłonkowego.

Patogeneza brucelozy

Czynniki infekcyjne brucelozy są fakultatywnymi pasożytami wewnątrzkomórkowymi, replikującymi się w komórkach monocytów/makrofagów. Bakterie nie posiadają otoczka, wici, endospor i plazmidów. Gatunki *Brucella* wykazują zdolność unikania zabijania przez neutrofile. Poza tym wymienione patogeny mogą replikować się w komórkach makrofagów oraz „nieprofesjonalnych” komórkach fagocytujących pozostających w stałej interakcji z komórkami ludzkimi, co stwarza możliwość ustanawiania uporczywych infekcji u ludzi – we wczesnej fazie ostrej oraz wyniszczającej fazie przewlekłej, z kolei u zwierząt pod postaciami poronień i bezpłodności.

Obecnie znanych jest 12 gatunków rodzaju *Brucella*, które zakażają szeroką gamę ssaków jako pierwotnych żywicieli. Spośród wymienionych sześć gatunków, wyizolowanych najwcześniej, jest zaliczonych do gatunków klasycznych (rdzeniowych) (Tabela 3.1.7.). Gatunki klasyczne wykazują wysoki stopień podobieństwa na poziomie genetycznym, natomiast są zróżnicowane preferencjami co do gospodarza, ryzyka odzwierzęcego oraz wirulencji. Najbardziej patogennymi czynnikami etiologicznymi są małe tlenowe pałeczki Gram-ujemne

należące do rodzaju *Brucella* (*B. spp.*), w szczególności *B. abortus*, *B. melitensis*, *B. suis*, a także wywołujące dodatkowe przypadki *B. canis* i *B. neotomae*.

Gatunki *Brucella* nie posiadają klasycznych czynników wirulencji, takich jak inwazyjne proteazy, toksyny oraz plazmidy wirulencji, natomiast wyrażają nietypowe czynniki wirulencji, do których należą lipopolisacharyd (LPS), fosfatydylocholina i białka regulujące wirulencję. Według kryteriów fenotypowych w obrębie gatunków *Brucella* wyróżnia się typ „gładki” (*smooth LPS* – S-LPS) i typ „szorstki” (*rough LPS* – R-LPS). Podstawę podziału stanowi struktura lipopolisacharydu (LPS) omawianych komórek, który jest głównym składnikiem zewnętrznej błony bakterii Gram-ujemnych. S-LPS składa się z polisacharydowego łańcucha bocznego O (zwanego również polisacharydem O lub antygenem O), rdzenia oraz lipidu A. Łańcuch O chroni przed czynnikami litycznymi wytwarzanymi przez eukariotyczne komórki gospodarza, a także chroni zainfekowane komórki gospodarza przed apoptozą. Natomiast R-LPS posiadają budowę podobną, z wyjątkiem braku łańcucha bocznego O. W związku z tym R-LPS wykazują zmniejszoną wirulencję, z wyjątkiem *B. canis* i *B. ovis*. Poza tym patogeny tego typu mogą być łatwiej eliminowane przez układ odpornościowy gospodarza.

Patogeniczność gatunków *Brucella* wynika głównie z ich zdolności do wnikania do komórek i unikania systemu obronnego gospodarza oraz długiego przetrwania w wyspecjalizowanych fagocytach, takich jak makrofagi i komórki dendrytyczne, a także komórki trofoblastu łożyska.

*Mechanizmy zakażenia oraz obrona przed patogenami z rodzaju *Brucella**

Do rozwoju brucelozy przyczynia się wiele szlaków molekularnych i komórkowych, a w mechanizmach unikania odpowiedzi immunologicznej odgrywają istotną rolę wzajemne oddziaływania między patogenami rodzaju *Brucella* a regulującymi ekspresję innych genów jednoniciowymi cząsteczkami RNA (miRNA), w szczególności takimi jak miR-125b-5p, miR-21-5p, miR-23b, miR-155, miR-301a-3p, miR-130a-3p, miR-146a, miR-181a-5p, miR-351-5p oraz dojrzałe (*mature*) mmu-miR-183-5p i mmu-miR-199a-3p.

W skład układu odpornościowego wchodzi odporność wrodzona i odporność adaptacyjna. Odporność wrodzona uczestniczy w początkowym okresie inwazji patogenu i opiera się na rozpoznaniu wzorców molekularnych związanych z patogenami (PAMP) przez występujące u gospodarza receptory rozpoznające wzorce (PRR). W efekcie dochodzi do produkcji interferonów (IFN) oraz działających przeciw patogenom cytokin zapalnych. Natomiast odporność adaptacyjna jest wtórnym mechanizmem odporności wrodzonej. U jej podłoża leży aktywacja komórek prezentujących antygeny, w tym komórek dendrytycznych, fagocytów, limfocytów cytotoksycznych, a także promowanie produkcji przeciwciał.

Pierwszą linię obrony przed zakażeniem patogenami z rodzaju *Brucella* stanowią mechanizmy związane z fagocytozą PMN, makrofagami, komórkami dendrytycznymi, komórkami NK, chemokinami, receptorami rozpoznającymi wzorce oraz białkami układu dopełniacza. Specyficzna odpowiedź

immunologiczna wzbudzona przez zakażenia patogenami z rodzaju *Brucella* wykazuje trzy główne mechanizmy (Tabela 3.1.8.). W inicjowaniu mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, swoistej i nieswoistej, istotną rolę odgrywają również cytokiny – IL-12, IFN- γ oraz TNF. Z kolei patogeny z rodzaju *Brucella* uczestniczą w regulacji wrodzonych mechanizmów odpornościowych oraz replikacji wewnątrzkomórkowej. Temu celowi służy hamowanie: szlaków sygnałowych TLR, układu dopełniacza, fagocytów oraz apoptozy.

W następstwie zakażenia gospodarza komórki makroorganizmu mogą promować dojrzewanie oraz wydzielanie specyficznych czynników zapalnych, które inicjują naturalne odpowiedzi immunologiczne oraz stan zapalny, co przyczynia się do obrony immunologicznej gospodarza przed patogenem. Spośród ścieżek odpowiedzi zapalnej wyzwalanych przez inwazję *Brucella* szczególne role odgrywają: 1) VceC – wyzwalacz odpowiedzi zapalną poprzez indukowanie reakcji ER na niezwinięte białko (UPR); 2) odpowiedzi zapalne wyzwalane przez inflammasomy NLRP3 i AIM2; 3) inne wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP) *Brucella*, w tym LPS, główne białka błony zewnętrznej oraz lipoproteiny; lipopolisacharyd (LPS) *Brucella*, działający jako PAMP jest ważnym czynnikiem wirulencji wywołujący przeciwciała ochronne. Wymienione czynniki wyzwalają reakcje zapalne za pośrednictwem szlaku TLR. Poza tym patogeny *Brucella* wykorzystują niektóre czynniki wirulencji, w tej liczbie wyszczególnione niżej BtpA i BtpB, a także – należące do głównych białek błony zewnętrznej – komórki

Brucella Omp25 oraz Omp31; czynniki utrudniając prozapalne ścieżki sygnałowe, co pozwala na unikanie wrodzonej odpowiedzi makroorganizmu. Z kolei białko Omp31 z *Brucella*, odgrywające istotną rolę w rozwoju neurobrucelozy, hamuje szlak sygnałowy NF- κ B p65, indukując autofagię w mikrogleju BV-2 (mysiej linii komórek mikrogleju).

Do głównych komórek docelowych we wczesnej fazie zakażenia przez gatunki *Borrelia*, jako fakultatywne bakterie wewnątrzkomórkowe, należą makrofagi, komórki trofoblastyczne (*trophoblastic cells*) łożyska, komórki dendrytyczne, a także inne komórki fagocytyczne. Makrofagi, jako komórki z funkcją wywoływania reakcji odpornościowych oraz indukowania odpowiedzi immunologicznych, odgrywają kluczową rolę w usuwaniu i kontroli wewnątrzkomórkowych patogenów, mogą również uczestniczyć w etapach pobierania i przetwarzania antygenów w celu inicjacji odpowiedzi swoistej.

W przebiegu brucelozy wyróżnia się trzy fazy (Tabela 3.1.9.). W fazie inkubacji wrodzona odporność nie jest mocno aktywowana. Po okresie inkubacji rozwija się silna odpowiedź adaptacyjna, której wynikiem są wyraźne objawy kliniczne, takie jak ból głowy, bóle mięśni, zapalenie stawów, zapalenie kości i szpiku oraz patologie łożyskowe z zaburzeniami rozrodczymi, w tym poronieniami. W tej fazie patogeny rodzaju *Brucella* rozpoczynają aktywną replikację w makrofagach oraz komórkach dendrytycznych (DC). Mimo ostrego przebiegu klinicznego w wymienionej fazie choroby cechą wyróżniającą zakażenie *Brucella* jest niskie

i przedłużone wydzielanie chemokin i cytokin przez zakażone makrofagi i DC, niskie wydzielanie prozapalnych cytokin przez granulocyty wielojądrzaste (PMN), a także niskie zapotrzebowanie na aktywację komórek NK.

Bruceloza u ludzi rzadko wywołuje skutek śmiertelny. Natomiast wpływa na wiele układów organizmu, takich jak układ rozrodczy, mięśniowo-szkieletowy oraz ośrodkowy układ nerwowy, i może wywoływać długotrwałe następstwa, w tym niepełnosprawność.

Patogeny Brucella a procesy autofagii

Autofagia jest kluczowym elementem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenom wewnątrzkomórkowym, w tym *Brucella*. *Brucella* spp., podobnie jak niektóre bakterie – takie jak *Legionella pneumophila* i *Porphyromonas gingivalis* – rozwinęły jednak różne strategie przetrwania pozwalające na uniknięcie zabicia przez komórki gospodarza; zidentyfikowano także geny gospodarza niezbędne do wewnątrzkomórkowego przeżycia *Brucella*. Do strategii *Brucella* spp., korzystnej dla własnego przetrwania, należy manipulowanie autofagią, w szczególności stymulowanie autofagii po inwazji gospodarza, tworzenie struktur podobnych do autofagosomów oraz zapobieganie fuzji lizosomów – wszystkie umożliwiają proliferację patogenu, wskazując na nierozzerwalny związek autofagii z reprodukcją *Brucella* spp. Poprzez indukcję autofagii *Brucella abortus* moduluje także funkcję osteoblastów; bruceloza kostno-stawowa stanowi najczęstszą lokalizację aktywnej choroby u ludzi.

Drobnoustroje *Brucella* pośredniczą w autofagii, zapaleniu oraz apoptozie. Zdolność wywoływania choroby przez *Brucella* spp. zależy głównie od wewnątrzkomórkowego sposobu życia bakterii w fagocytach. Po wejściu do fagocytujących lub nefagocytujących komórek gospodarza patogeny *Brucella* przechodzą wieloetapowy złożony cykl wewnątrzkomórkowy, w szczególności patogeny zostają zamknięte w przedziale otoczonym błoną, określanym jako wakuola zawierająca *Brucella* (*Brucella-containing vacuole* – BCV); w idiosynkratyczną wakuolę, otoczoną błoną, bakteria modyfikuje funkcjonalnie oryginalny fagosom. Początkowy BCV przemieszcza się wzdłuż szlaku endocytozy, w trakcie czego sekwencyjnie pozyskuje wczesne, a następnie późne markery błony endosomalnej, a także ulega zakwaszeniu, co odpowiada procesowi dojrzewania fagosomu.

Sekwencyjne przemieszczanie się i wykorzystywanie funkcji przedziałów endocytarnych, wydzielniczych oraz autofagicznych zachodzi za pośrednictwem kodowanego przez operon *virB* (*virB1* – *virB12*) systemu kompleksów białkowych typu IV (*type IV secretion system* – T4SS), który jest ważnym czynnikiem wirulencji patogenów *Brucella* poprzez wydzielanie białek efektorowych, takich jak *RicA*, *VceA*, *VecC*, *BtpA*, *BtpB*, *BspJ*, *BspG*, *BspA*, *BspB*, *BspC*, *BspE*, *BspF*, *BPE005*, *BPE123*, *BPE043* i *BPE275* i *SepA*. Białka efektorowe oddziałują na szlaki sygnałowe w komórkach gospodarza, w których indukują odpowiedzi immunologiczne oraz promują replikację patogenu. Spośród wymienionych *VceA* i *BtpB* mogą regulować autofagię poprzez

modulowanie rozmaitych funkcji; *VceA* jest jednym z pierwszych substratów zidentyfikowanych w *Brucella* T4SS i pozostaje wysoce konserwatywny wśród wszystkich sekwencjonowanych genów patogenów *Brucella*. W wyniku zakażenia ludzkich komórek trofoblastu przez zmutowane szczepy *VceA Brucella abortus* dochodzi do zwiększonej ekspresji *ATG5* i *LC3-II* i obniżonej ekspresji *p62* i *LC3-I*. *VceA*, podobnie jak *BtpB*, może zatem wpływać na autofagię hamująco. Natomiast usunięcie efektora *VceA* układu wydzielniczego IV promuje autofagię w ludzkich komórkach trofoblastu zakażonych patogenami *Brucella*. Poza tym T4SS promuje replikację *Brucella* w komórkach gospodarza i wywołuje uporczywe zakażenie.

Wymienione mechanizmy prowadzą do zmniejszenia ładunku ujemnego na powierzchni bakterii. W tym procesie uczestniczą specyficzne lipidowe tratwy, które ułatwiają wnikanie patogenu do makrofagów. Długie łańcuchy węglowodorów alifatycznych zewnętrznej błony komórkowej *Brucella* zostają zastąpione przez wchodzące w skład tej błony fosfolipidy, kwas guanylowy, lipoproteiny oraz niestandardowe LPS. Ponadto lipid A oraz rdzeniowe oligosacharydy (BR-LPS) *Brucella* charakteryzują się niską zawartością cukrów o ładunku ujemnym. Z kolei w skład łańcuchów O oraz powiązanych polisacharydów wchodzi homopolimery, które nie posiadają właściwości redukowania cukrów nadtlennych N-formyłu. Dochodzi do promowania (w pierwszej kolejności) konwersji początkowej wakuoli zawierającej *Brucella* przypominającej endosomy (*endosome-like Brucella-containing vacuole* – eBCV)

do organelli umożliwiającej replikację pochodzącej z siateczki śródplazmatycznej gospodarza (*replicative Brucella-containing vacuole* – rBCV), a następnie do wakuoli związanej z autofagią (*autophagy-related vacuole* – aBCV). W replikacji wewnątrzkomórkowej u *Brucella* bierze udział kilka białek autofagii – i tak, białka WIPI1 i Atg9 uczestniczą w tworzeniu replikacyjnej wakuoli zawierającej *Brucella* (rBCV), z kolei beklina-1 i Atg14L biorą udział w tworzeniu autofagicznego BCV (aBCV).

Jakkolwiek autofagia działa jako wrodzony mechanizm odpornościowy przeciwbakteryjny, w niektórych przypadkach może również być korzystna dla niektórych patogenów. W biogenezie rBCV i replikacji *Brucella* tworzenie autofagosomów może dostarczać błony pochodzące z ER, które z kolei mogą przyczyniać się do konwersji eBCV do rBCV, co występuje głównie w komórkach HeLa.

W ukończeniu wewnątrzkomórkowego cyklu życia *Brucella* pomagają białka związane z autofagią i odgrywające kluczową rolę w tworzeniu replikacyjnej wakuoli *Brucella* pochodzącej rBCV. Z kolei aBCV pośredniczy w wyjściu bakterii.

Wymienione procesy strukturalne oraz funkcjonalne zapewniają warunki wewnątrzkomórkowe promujące wzrost i replikację bakterii. Po replikacji bakterii następuje dodatkowy etap w cyklu wewnątrzkomórkowym *Brucella*, który składa się z progresywnego wychwytywania rBCV przez półksiężycowate struktury błonowe, co prowadzi do tworzenia wielobłonowych wakuoli – strukturalnie przypominających autofagosomy – zawierające małe oraz

duże grupe bakterii; autofagosomy nabywają późne cechy endosomalne/lizosomalne. W rozmaitych funkcjach eBCV, rBCV i aBCV w cyklu wewnątrzkomórkowym *Brucella* wymienione struktury odgrywają zróżnicowane role w cyklu zakaźnym bakterii.

Do głównych mechanizmów unikania układu odpornościowego gospodarza przez patogeny z rodzaju *Brucella* należą: ograniczenie szlaku dopełniacza i szlaków sygnałowych receptorów typu Toll (TLR), zaburzenie skuteczności prezentacji antygenów limfocytom T CD4+, hamowanie stymulacji komórek dendrytycznych i hamowanie fuzji autofagosomów. Poza tym – w celu ustanowienia trwałej infekcji w komórkach gospodarza – bakteria reguluje różne procesy komórkowe, w tym apoptozę, piroptozę i autofagię oraz selektywną subwersję szlaków autofagii. Do autofagii, podobnie jak do reakcji immunologicznych i apoptozy, przyczyniają się – z różnymi ekspresjami – geny docelowe miRNA. W regulacji autofagii i apoptozy uczestniczy 25 genów docelowych, co wskazuje na kluczową funkcję regulacyjną miRNA w interakcji *Brucella* – gospodarz.

Mechanizmy interakcji pomiędzy patogenem i gospodarzem są złożone i obejmują rozmaite czynniki oraz ścieżki biologiczne. Jakkolwiek autofagia jest niespecyficznym procesem odpornościowym opartym na lizosomach mogących rozkładać zbędne komórki lub inwazyjne patogeny na podstawowe składniki komórkowe – co pozwala na promocję przeżycia komórek i zapewnienia im źródeł energii – niektóre patogeny rozwinęły strategię, które z kolei wykorzystują autofagię do przetrwania we wnętrzu

komórek gospodarza. *Brucella* posiada zdolność wykorzystywania autofagii do replikacji wewnątrzkomórkowej, stwarzającej środowisko sprzyjające życiu bakterii. Wymieniony proces obejmuje zdolność szybkiej ucieczki patogenu z ciała fagocytyującego i jego wejście do cytoplazmy. To prowadzi do zaburzenia (głównie opóźnienia) dojrzewania ciała fagocytyującego na różnych etapach procesu. W następstwie dochodzi do hamowania fuzji ciała fagocytyującego z lizosomami. Zdegradowane w ten sposób środowisko fagocytarne umożliwia bakteriom przeżywanie i replikację oraz całkowite lub częściowe unikanie szlaku endocytozy. W wymienionych procesach uczestniczą czynniki mikrobiologiczne, zaburzające funkcjonowanie makrofagów – w szczególności:

- *Brucella* wchodzi w reakcje z wczesnymi endosomami, w wyniku czego uzyskuje małą GTPazę Rab5 oraz wczesny antygen endosomalny (EEA-1), następnie uzyskuje markery późnych endosomów, w tym białka błonowe – rekombinowane białko błonowe związane z lizosomami 1 (LAMP1) i małą GTPazę Rab7.
- Zakwaszenie eBCV do pH 4, co jest warunkiem przeżycia *Brucella* oraz wewnątrzkomórkowej ekspresji – obecnie w błonach komórkowych – bakterii kompleksu białkowego określanego jako bakteryjny system sekrecyjny VirB typu IV (T4SS lub TFSS), który jest kluczowym czynnikiem wirulencji odgrywającym ważną rolę w mediacji wewnątrzkomórkowego przeżycia oraz manipulowania odpowiedzią immunologiczną gospodarza na zakażenie.

- Uniemożliwienie – związanego z wyżej wymienioną strukturą błony komórkowej – łączenia się *Brucella* z takimi elementami jak dopełniacz, zarówno w szlaku klasycznym, jak i lektynowym, pośredniczonym przez białko wiążące mannozę, określane również jako lektyna wiążąca mannozę (*mannose-binding lectin* – MBL) oraz kationowe cząsteczki bakteriobójcze, w tym defensynę lub bacytracynę.
- Odporność struktury komórkowej *Brucella* przeciwko większości substancji bakteriobójczych, takich jak ekstrakty lizosomalne, lizozym, fosfolipaza oraz laktoferyna.

Wczesna lub późna ingerencja w wymienione etapy prowadzi do degradacji enzymatycznej większości zawartości eBCV, które stopniowo tracą swój marker endosomalny i zaczynają stale oddziaływać ze strukturą siateczki endoplazmatycznej (ER) po interakcji z endosomem, w wyniku czego 90% patogenów *Brucella* ulega hydrolizie i zostaje zabitych. Niemniej pozostałe 10% bakterii jest w stanie uniknąć eliminacji przez układ odpornościowy gospodarza, również w procesie unikania fuzji z terminalnie zdegradowanymi lizosomami, co zapewnia wewnątrzkomórkowe przeżycie bakterii. Przedłużone przebywanie *Brucella* w makrofagach wpływa także na złożoną odpowiedź gospodarza, która umożliwia bakterii dostosowanie się do środowiska wewnątrzkomórkowego, a także rozmnażanie się bez niszczenia podstawowej funkcji komórek żywiciela. Wymienione mechanizmy prowadzą ostatecznie do powstania przewlekłej i trwałej infekcji. Nadto wewnątrzkomórkowe

środowisko pozwala bakteriom kontynuować ekspresję genów w trakcie infekcji, co jest także istotnym czynnikiem wirulencji.

Do indukcji autofagii prowadzi rozległa replikacja patogenu. W replikacji wewnątrzkomórkowej *Brucella* oraz w następstwie w genezie autofagii biorą udział białka autofagii, takie jak WIPI1, Atg9 ULK1 i beklina-1.

Komórki obniżające ekspresję białka nukleacji autofagosomu WIPI1 i białka autofagii Atg9 charakteryzują się znacząco niższą produkcją dużych wakuoli pochodzących z błony ER, co wskazuje na udział wymienionych białek w biogenezie rBCV oraz pochodzącej z siateczki śródplazmatycznej natury niszy replikacyjnej *Brucella*. Z kolei białka autofagii ULK1 i beklina-1 uczestniczą w pasożytnictwie wewnątrzkomórkowym bakterii *Brucella*. Spośród zidentyfikowanych pięciu homologów serynowo-treoninowej kinazy białkowej ULK1 (ULK1, ULK2, ULK3, ULK4 i STK36), odgrywających główną rolę w inicjacji autofagii, homologi ULK1 i ULK2 są

zaangażowane w regulację konwencjonalnej ścieżki sygnałowej autofagii.

Beklina-1, jako jeden ze składników klasy III kinazy fosfatydylinozytolu 3 (PI3P), jest istotnym regulatorem inicjacji autofagii. Brak bekliny-1, ULK1 i Atg14 uniemożliwia powstawanie aBCV, natomiast brak Atg5, Atg7, Atg4 lub Ath16L nie wpływa na powstawanie aBCV. Wydajność *Brucella* wykorzystuje autofagię do ukończenia krążenia wewnątrzkomórkowego. W tym procesie aBCV wykazuje cechy zaawansowanych rybosomów, zgodnych z dojrzałym autofagosomem bez markerów ER. Na tym etapie funkcja aBCV jest ściśle związana z uwalnianiem bakterii i ich rozprzestrzenianiem się w przestrzeniach międzykomórkowych gospodarza. Po lokacji do przestrzeni międzykomórkowych patogeny *Brucella* powodują listę komórek, ulegając kolejnym przemianom typów S w typy R i odwrotnie. W następstwie *Brucella* infekuje kolejne makrofagi oraz rozpoczyna kolejny cykl replikacji i dysocjacji.

Tabela 3.1.7. Patogenne dla człowieka gatunki rodzaju *Brucella* (wg Kurmanova i wsp. 2022; Xiao i wsp. 2022)

Gatunek rodzaju <i>Brucella</i>		Typ bakterii	Preferencyjny gospodarz (źródło zakażenia)	Chorobotwórczość dla człowieka
gatunki klasyczne – rdzeniowe (wyizolowane w latach 1893–1968)	<i>Brucella abortus</i> (<i>B. abortus</i>)	gładki	bydło	wysoka
	<i>Brucella melitensis</i> (<i>B. melitensis</i>)	gładki	owca, koza	wysoka
	<i>Brucella suis</i> (<i>B. suis</i>)	gładki	świnia	wysoka
	<i>Brucella canis</i> (<i>B. canis</i>)	szorstki	pies	umiarkowana
	<i>Brucella ovis</i> (<i>B. ovis</i>)	szorstki	owca	brak
	<i>Brucella neotomae</i> (<i>B. neotomae</i>)	gładki	szczur pustynny	umiarkowana

Gatunek rodzaju <i>Brucella</i>		Typ bakterii	Preferencyjny gospodarz (źródło zakażenia)	Chorobotwórczość dla człowieka
gatunki nieklasyczne (wyzolowane w latach 2007–2016)	<i>(Brucella ceti) (B. ceti)</i>	gładki	waleń	umiarkowana
	<i>Brucella pinnipedialis (B. pinnipedialis)</i>	gładki	foka	umiarkowana
	<i>Brucella microti (B. microti)</i>	gładki	nornik, lis, gleba	brak danych
	<i>Brucella inopinata (B. inopinata)</i>	gładki	człowiek	umiarkowana
	<i>Brucella papionis (B. papionis)</i>	gładki	pawian	brak danych
	<i>Brucella vulpis (B. vulpis)</i>	gładki	lis rudy	brak danych

Tabela 3.1.8. Główne mechanizmy specyficznej odpowiedzi immunologicznej wywołanej zakażeniem patogenami z rodzaju *Brucella*

Mechanizmy	Funkcja
wydzielanie interferonu przez: – limfocyty T CD4+ – limfocyty T CD8+ – limfocyty T γδ	aktywacja funkcji bakteriobójczej makrofagów oraz przeciwdziałanie wewnątrzkomórkowemu przetrwaniu patogenów z rodzaju <i>Brucella</i>
działanie cytotoksyczne limfocytów T CD8+	możliwość niszczenia (zabijania) zakażonych makrofagów
podtypy przeciwciał Th1: – IgG2a – IgG3	promocja fagocytozy

Tabela 3.1.9. Fazy Brucelozy

Fazy Brucelozy	Czas od zakażenia	Charakterystyka
faza inkubacji	2 dni	przed pojawieniem się objawów klinicznych
faza ostra	2–3 tygodnie	patogen rozprzestrzenia się w tkance gospodarza
faza przewlekła	od 6 miesięcy do 1 roku lub dłużej	może dochodzić do poważnego uszkodzenia narządów oraz śmierci organizmu gospodarza

ZAKAŻENIA WIRUSOWE

Komórki powłoki skórnej są narażone na zakażenia licznymi wirusami, spośród których wiele może powodować rozwój chorób skóry lub być przenoszonych przez skórę i wywoływać choroby ogólnoustrojowe (Tabela 3.1.10.). W tej grupie wymienia się w szczególności wirusy opryszczki (herpeswirusy), które są klasyfikowane na osiem odrębnych typów (Tabela 3.1.11.), a także wirus brodawczaka ludzkiego.

Mechanizmy infekcji ludzkich wirusów opryszczki obejmują fuzję cząsteczki wirusa z błoną komórki gospodarza, co umożliwia internalizację kapsydów wirusa do cytoplazmy. W procesie fuzji dwuwarstwowych błon lipidowych wirionu i komórki uczestniczy jedna lub więcej powierzchniowych glikoprotein wirusowych do odpowiednich receptorów w komórce gospodarza. Niektóre wirusy mogą wnikać do komórki również w drodze endocytozy.

Tabela 3.1.10. Wirusy związane z chorobami skóry oraz przenoszone przez barierę skórno-śluzówkową i wywołujące zakażenia ogólnoustrojowe

Grupa	Rodzina	Gatunek	Charakterystyka zakażenia
dwuniciowy DNA (dsDNA)	<i>Herpesviridae</i>	HSV-1	infekcja przewlekła: 1. faza aktywna – właściwe zmiany skórne, 2. faza uśpienia (latentna) – wirus jest przechowywany w neuronach, 3. reaktywacja – określone manifestacje kliniczne
		HSV-2	
		VZV	
	<i>Papillomaviridae</i>	HPV	brodawki, choroba Bowena (rak płaskonabłonkowy <i>in situ</i>), rak płaskonabłonkowy
jednoniciowy DNA (ssDNA)	<i>Poxviridae</i>	<i>Molluscum contagiosum</i>	zmiany skórne: pojedyncze lub liczne grudki w kolorze skóry
	<i>Polyomaviridae</i>	<i>Merkel cell polyomavirus</i>	rak komórek Merkla
	<i>Parvoviridae</i>	<i>Human parvovirus B19</i>	szerokie spektrum objawów klinicznych, w tym: łagodna choroba gorączkowa z wysypką lub rumień zakaźny (5, choroba)
jednoniciowy RNA (ssRNA)	<i>Flaviviridae</i>	wirus dengi (DENV), wirus Zachodniego Nilu (WNV), wirus Zika (ZIKV)	wysypka skórna rumieniowo, plamisto, grudkowa; dysfunkcja śródbłonna i przeciek naczyniowy
retrowirusy	<i>Lentivirus</i>	HIV	różne infekcje skóry i błon śluzowych; zmiany skórne plamiste lub grudkowe: małe, okrągłe, odgraniczone, różowe/czerwone; mięsak Kaposiego

Tabela 3.1.11. Klasyfikacja znanych ludzkich herpeswirusów

Ludzkie herpeswirusy	Charakterystyka
wirus opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) – ludzki herpeswirus typu 1	zakażenia są odpowiedzialne za zmiany skórne i śluzówkowe oraz ślepotę; możliwość rozwoju zagrażającego życiu zapalenia mózgu, nawet u osób z prawidłową odpornością; zakażenie jest dożywotnie poprzez ustanowienie latencji w neuronach
wirus opryszczki pospolitej typu 2 (HSV-2) – ludzki herpeswirus typu 2	
wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) – ludzki herpeswirus typu 3	zmiany kliniczne typowe dla ospy wietrznej (rozproszone pęcherzykowe zmiany skórne) lub półpaśca (bolesna wysypka o układzie dermatomowym)
wirus Epsteina-Barr (EBV) – ludzki wirus opryszczki 4	zakażenie wywołuje mononukleozę zakaźną. Wirus jest także związany z rakiem nosogardła, niektórymi chorobami limfoproliferacyjnymi oraz rakiem żołądka
ludzki cytomegalowirus (HCMV)	u osób zdrowych na ogół nie wywołuje objawów klinicznych; u osób z obniżoną odpornością promuje występowanie zapalenia płuc, wątroby i siatkówki, a także owrzodzenia przewodu pokarmowego; wrodzone zakażenie HCMV zwiększa ryzyko rozwoju niedosłuchu odbiorczego oraz niepełnosprawności intelektualnej u dzieci
ludzki herpeswirus typu 6 (HHV-6)	betaherpeswirus genetycznie spokrewniony z ludzkim cytomegalowirusem; wirus obejmuje dwa gatunki: HHV-6A i HHV-6B. Zakażenia są przeważnie bezobjawowe; u osób z obniżoną odpornością (AIDS lub transplantologia) możliwe powikłania w postaci zapalenia mózgu
ludzki herpeswirus typu 7 (HHV-7)	drugi rodza wirusa HHV, rzadko wywołuje objawy kliniczne
wirus opryszczki związany z mięsakiem Kaposiego (KSHV, HHV-8)	u osób z obniżoną odpornością, głównie w przebiegu AIDS, jest związany z mięsakiem Kaposiego

Wirus Epsteina-Barr

Wirus Epsteina-Barr (*Epstein-Barr virus* – EBV), znany również jako ludzki wirus opryszczki 4 (*human herpesvirus 4* – HHV-4), należy do rodziny Herpeswirusów (*Herpesviridae*) i podrodziny Gammaherpeswirusów (*Gammaherpesvirus*) (Tabela 3.1.12.).

Jako pierwszy zidentyfikowany wirus nowotworowy EBV został po raz pierwszy odkryty w 1964 roku w chłoniaku Burkitta,

następnie w innych postaciach chłoniaków. Poza tym wirus wykazuje związki z nowotworami nabłonkowymi, a także z chorobami autoimmunologicznymi (Tabela 3.1.13.). Wspólną cechą wymienionej rodziny wirusów jest ustalanie latencji w komórkach gospodarza.

EBV występuje w dwu podtypach: EBC-1 i EBV-2, które różnią się regionem kodującym antygen jądrowy wirusa Epsteina-Barr

(EBNA). Zakażenie pierwotne zaczyna się w jamie nosowo-gardłowej. Genom EBC jest cząstką linearnego, dwuniciowego DNA, o długości 172 kilopar zasad (kbp), kodującego ponad 85 genów. Genom składa się z sekwencji krótkiej i długiej, zawierających sekwencje wewnętrznie powtórzone i terminalne. Po fuzji z komórką gospodarza nukleokapsyd wirusa jest uwalniany do cytoplazmy, natomiast materiał genetyczny transportowany do jądra komórkowego. W komórce gospodarza, która uległa zakażeniu, genom wirusa przyjmuje głównie formę pozachromosomalnego, kolistego episomu. W rzadszych przypadkach genom ulega integracji z chromosomami w formie linearnego DNA. Spośród wymienionych forma episomalna jest związana z fazą latentną zakażenia, a forma linearna z cyklem litycznym wirusa.

Chorzy z nowotworami związanymi z EBV są nosicielami utajonej infekcji EBV, która charakteryzuje się brakiem replikacji wirusa oraz ekspresją onkogenów wirusowych. Latencję EBV ułatwiają zmiany komórkowe porównywalne do promowanych przez HPV. Ponadto utajone zakażenie

komórek przez HPV zmniejsza ekspresję genu litycznego EBV oraz zwiększa ekspresję małego RNA, niekodowanego przez wirus Epsteina-Barr (EBER1); EBER1 i EBER2 są dwoma niepoliadenylowanymi, niekodującymi białkami małych RNA wyrażanych na wysokim poziomie we wszystkich formach utajonych zakażeń EBV. Z kolei w proliferację komórek zakażonych wirusem EBV wydają się być zaangażowane aktywacja mitochondria oraz komórkowy szlak wapniowy.

Jama ustna jest trwałym rezerwuarem EBV, gdzie dożywotnio infekuje rezydentne komórki nabłonkowe oraz limfocyty B. W wyniku tego zakażenia dochodzi do odrębnych wzorców ekspresji genu EBV, co jest regulowane przez modyfikacje epigenetyczne obejmujące metylację DNA oraz strukturę chromatyny. Wirusowa manipulacja epigenetyczna mechanizmów gospodarza może przeprogramować komórki nabłonkowe i doprowadzić do rozwoju fenotypowych nowotworów, które powstają po utracie genomów EBV z komórek. Komórki nabłonkowe – trwale lub przejściowo – zakażone EBV charakteryzują się opóźnionym różnicowaniem oraz zwiększoną inwazyjnością.

Tabela 3.1.12. Cechy wirusa EBV

Genom	Kapsyd	Otoczka	Onkogeny wirusowe	Tropizm	Cele
dsDNA	ikozaedryczny	tak	LMP1 LMP2 BHRF1/BALF1 EBNA-3C Rta – czynnik transkrypcyjny EBV	nabłonek limfatyczny, limfocyty B	czynnik jądrowy NF-κB, szlak sygnałowy białek JAK/STAT, czynnik transkrypcyjny c-MYC

Tabela 3.1.13. Złośliwe i niezłośliwe choroby związane z zakażeniem EBV oraz typy latencji w nowotworach

Choroby związane z wirusem Epsteina-Barr		Typ latencji ^(*)
Osoby zdrowe		0
chłoniaki	chłoniak Burkita (<i>Burkitt lymphoma</i> – BL)	I
	chłoniak Hodgkina (<i>Hodgkin lymphoma</i> – HL)	II
	chłoniak komórek NK/T (<i>NK/T cell lymphoma</i> – NKTL)	II
	chłoniak rozlany z dużych komórek B (<i>diffuse large B cell lymphoma</i> – DLBCL)	II lub III
	chłoniaki związane z HIV (<i>HIV-associated lymphomas</i> – HIVAL)	III
łagodne zaburzenia limfoproliferacyjne	choroba limfoproliferacyjna po przeszczepie (<i>post transplant lymphoproliferative disorder</i> – PTLD)	III
nowotwory nabłonkowe	rak nosogardła (<i>nasopharyngeal carcinoma</i> – NPC)	II
	rak żołądka (<i>gastric carcinoma</i> – GC)	I lub II
choroby niezłośliwe	mononukleaza zakaźna (<i>infectious mononulceosis</i> – IM)	
	leukoplakia włochata jamy ustnej (<i>oral hairy leukoplakia</i> – OHL)	
	toczeń rumieniowaty układowy (<i>systemic lupus erythematosus</i> – SLE)	
	stwardnienie rozsiane (<i>multiple sclerosis</i> – MS)	

(*) Typy latencji w zależności od ekspresji antygenów:

- Typ O – większość limfocytów spoczynkowych pamięci nie wykazuje ekspresji żadnych antygenów wirusowych; limfocyty pozostają niewidoczne dla systemu immunologicznego gospodarza.
- Typ I – jest związany z ekspresją antygenu jądrowego 1 EBV – EBNA-1 i małych RNA kodowanych przez wirus Epsteina-Barr (*EBV-encoded small RNAs* – EBERs) i występuje w krążących komórkach B podczas ich podziału.
- Typ II – jest związany z ekspresją antygenu jądrowego 1 EBV – EBNA-1 i EBERs, a także z ekspresją utajonego białka membranowego 1 (*latent membrane protein 1* – LMP-1) i ekspresją utajonego białka membranowego 2 (*latent membrane protein 2* – LMP-2).
- Typ III – typ najbardziej immunogenny, zawierający dodatkowo białka z rodziny EBNA-3 (-3A, -3B oraz -3C).

Wirus opryszczki zwykłej

Wirus opryszczki zwykłej (*Herpes simplex virus* – HSV) obejmuje dwa główne podtypy neurotropowe: HSV-1 i HSV-2 – obydwa są ludzkimi wirusami należącymi do rodziny *Herpesviridae* i podrodziny *Alpha-herpesviridae*. Genom HSV składa się z zawartej w kapsydzie liniowej dwuniciowej cząsteczki DNA (dsDNA) o długości około 150 kb. HSV koduje około 80 genów, z których większość jest haploidalna, natomiast część – diploidalna (kodowanie w powtórzeniach odwróconych). Genom, kapsyd i powłoka są zamknięte w otoczce wirusa, na której występują licznie glikoproteiny wyspecjalizowane w wiązaniu się wirusa z komórkami gospodarza, łączeniu z błonami oraz unikaniu odpowiedzi immunologicznej.

Do większości zakażeń HSV dochodzi w okresie dojrzewania, gdy rozpoczyna się intymność interpersonalna, natomiast częstość występowania wirusa wzrasta wraz z wiekiem. HSV wnika do organizmu przez błony śluzowe, replikuje się we wrotach zakażenia, takich jak jama ustna oraz narządy płciowe, a jednocześnie ulega transportowi wstecznemu do neuronów obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w których ustanawia utajoną (latentną, ciłą) dożywną infekcję. Charakteryzująca wirus zdolność modelowania latencji obejmuje możliwość manipulacji genetyką gospodarza i szlakami biologicznymi, a także naśladowanie odpowiedzi immunologicznej. Po reaktywacji, do której mogą prowadzić różne bodźce, wirus jest przenoszony anterogradowo (odśrodkowo) do miejsca we wrotach zakażenia (portalu wejścia) w celu transmisji poprzez kontakt fizyczny

między zakażonymi a niezakażonymi tkankami innych osób. Ryzyko zakażenia zwiększa uszkodzony naskórek lub błona śluzowa.

HSV-1 wywołuje głównie opryszczkę wargową (*herpes labialis*), zapalenie gardła (*pharyngitis*) lub zapalenie rogówki (*keratitis*), natomiast HSV-2 jest głównie patogenem opryszczki narządów płciowych (*herpes genitalis*). Infekcja wirusowa może aktywować liczne odpowiedzi immunologiczne gospodarza, w tym jedną z odpowiedzi podstawowych, czyli przerwanie syntezy białek wirusa, realizowane przez dwuniciową kinazę białkową zależną od RNA.

Wirusy opryszczki są odpowiedzialne za szerokie spektrum chorób. Większość zakażeń HSV manifestuje się w postaci opryszczkowych zmian skórnych, ale może dochodzić także do rozwoju innych patologii, takich jak ostry zespół martwicy siatkówki (*acute retinal necrosis syndrome*), zapalenie rogówki (*corneal keratitis*) i neowaskularyzacja, zapalenie mózgu (*Herpes simplex virus encephalitis*) i opon mózgowych (*meningitis*). W pełni poznany mechanizm wirusowej onkogenezy skórnej jest zakażenie ludzkim wirusem opryszczki w mięsaku Kaposiego (*Kaposi sarcoma* – KS).

Wirus ospy wietrznej i półpaśca

Wirus ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella zoster virus* – VZV) należy do rodziny *Herpesviridae* i podrodziny *Alpha-herpesviridae*. VZV jest wirusem z dwuniciowym genomem DNA (dsDNA), silnie związanym z komórkami oraz rozwijającym się wyłącznie w komórkach ludzkich. Genom VZV zawiera prawie 125 000 par zasad oraz 68 otwartych ramek odczytu (*open reading frames* – ORF).

VZV występuje globalnie, jest wysoce zaraźliwy i rozprzestrzenia się drogą powietrzną, wykazując wysoki wskaźnik transmisji w krajach o klimacie umiarkowanym. Częstość zachorowań na ospę wietrzną wynosi 13–16 przypadków na 1000 osób rocznie. Zachorowania wykazują wyraźny wzorzec sezonowy, ze szczytem zachorowań zimą i wiosną lub w chłodnym i suchym okresie roku. Większość wirusów pochodzi ze skóry, gdzie wirus jest wysoce skoncentrowany w pęcherzykach i komórkach skóry, ale może być zgromadzony bezkomórkowo. Głównymi celami wirusa są limfocyty T, komórki nabłonkowe oraz zwoje nerwowe.

Replikacja wirusa ospy wietrznej (*varicella*) i półpaśca (*herpes zoster*) w skórze ma kluczowe znaczenie dla patogenezy i rozprzestrzeniania się wirusa. Ospa wietrzna jest wynikiem zakażenia pierwotnego, które charakteryzuje się centralnie rozmieszczonymi pęcherzowymi zmianami skórnymi bogatymi w zakaźnego wirusa. W zmianach skórnych wirus rozprzestrzenia się, powodując kolejne przypadki, ale także infekuje jądra neuronów zwojów czuciowych, co prowadzi do ustanowienia dożywotniego utajenia w zwojach czuciowych i autonomicznych.

Po przeniesieniu na podatnego gospodarza VZV namnaża się w jamie ustnej i gardle (migdałki), następnie zakaża limfocyty T, które wraz z krwiobiegami rozprzestrzeniają wirusa na skórę oraz – prawdopodobnie – na inne narządy. W początkowym okresie zakażenia jest kontrolowane przez czynniki odporności wrodzonej, co pozwala na rozwój odporności adaptacyjnej.

Natomiast przezwyciężenie przez wirusa odporności wrodzonej w skórze następuje wzrost jego replikacji, w wyniku czego dochodzi do rozwoju wysypki ospy wietrznej.

Ospa wietrzna jest zwykle chorobą samoograniczającą się, jednak może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak posocznica bakteryjna (*bacterial sepsis*), zapalenie płuc (*pneumonia*), zapalenie mózgu (*encephalitis*) i objawy krwotoczne (*haemorrhage*). U około 1% dotkniętych cięż, w których zakażenie nastąpiło w pierwszych dwóch trymestrach, dochodzi do poważnych wad wrodzonych u noworodków. U osób z poważnym upośledzeniem odporności może prowadzić do zejścia śmiertelnego.

Z kolei półpasiec występuje w wyniku ponownej (wtórnej) aktywacji (reaktywacji) wirusa, po czasowo zmiennym okresie utajenia (latencji) trwającym do kilku lat. Do reaktywacji dochodzi w jednej trzeciej przypadków występującej pierwotnie ospy wietrznej, zwłaszcza w krajach rozwiniętych o długiej oczekiwanej długości życia.

W okresie reaktywacji dochodzi do replikacji wirusa, która prowadzi do rozwoju półpaśca w tkankach unerwionych przez zaatakowane neurony, stanu zapalnego i śmierci komórek. W odróżnieniu od klinicznego obrazu ospy wietrznej – poza osobami z obniżoną odpornością, u których przebieg kliniczny choroby może być ciężki – półpasiec charakteryzuje się bolesną wysypką pęcherzykową zlokalizowaną w obrębie określonego dermatomu czuciowego. W tej fazie choroby najpoważniejszym powikłaniem jest nerwoból popółpaścowy (*postherpetic neuralgia* – PHN), który występuje u około 15% przypadków, z przewagą

u osób po 50. roku życia. Z kolei w okresach latencji wirusowej VZV pozostaje w neuronach wszystkich zwojów obwodowych (*peripheral ganglia*), w szczególności w zwojach korzeni grzbietowych (*dorsal root ganglia*) oraz zwojach nerwu trójdzielnego (*trigeminal ganglia*). Poza tym utajony VZV może także przebywać w obwodowych zwojach autonomicznych. W okresie latencji VZV występuje w neuronach w konfiguracji episomalnej (jako element genetyczny, stanowiący autonomiczną cząsteczkę DNA wykazującą zdolność do replikacji lub integracji z genomem gospodarza); w tym okresie nie są wytwarzane żadne cząsteczki wirusa i nie dochodzi do widocznych uszkodzeń neuronów. Natomiast w okresie reaktywacji zwoje nerwowe, unerwiające miejsca wysypki skórnej półpaśca, ulegają martwicy – wtórnej do zapalenia naczyń lub miejscowego krwawienia.

Zapalenie zwojów charakteryzuje się podwyższoną ekspresją białek MHC klasy I i II – głównie w obrębie satelitarnych komórek glejowych – oraz naciekiem komórek T CD4+ (w mniejszej liczbie), a także naciekiem cytolitycznych komórek T CD8+, wydzielających ziarna cytolityczne, które poprzez utworzenie kanału w błonie komórki docelowej powodują wnikanie jonów sodowych (Na+), co prowadzi do apoptozy. Poza tym w nacieku występują komórki B, komórki NK i makrofagi, natomiast brak jest komórek dendrytycznych. Zapalenie zwojów nerwowych wraz z wymienionym naciekiem komórek T CD8+ mogą utrzymywać się po ustąpieniu klinicznych objawów półpaśca. Wszystkie białka związane z okresem latencji mają lokalizację cytoplazmatyczną,

natomiast stają się jądrowe w okresie zakażenia produktywnego.

Reaktywacja VZV może następować spontanicznie lub na skutek oddziaływania czynników wyzwalających takich jak infekcje, procesy złośliwienia, wiek gospodarza, napromieniowanie rentgenowskie, a także immunosupresja – chorobowa lub polekowa. Podczas reaktywacji z latencji spośród dwóch transkryptów wirusa szeroką ekspresję genów wirusowych w czasie reaktywacji z latencji neuronalnej indukuje transkrypt fuzyjny wirusa ospy wietrznej i półpaśca VLT-ORF 63.

Do najczęstszych powikłań półpaśca należy neuralgia postherpetyczna (PHN) definiowana jako ból utrzymujący się co najmniej trzy miesiące od wystąpienia wysypki skórnej. Mogą jednak także występować zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie nerwów czaszkowych, zapalenie opon mózgowych, udar (waskulopatia), martwice zapalenie siatkówki, zmiany żołądkowo-jelitowe, takie jak owrzodzenie, zapalenie trzustki i zapalenie wątroby, a także wywołane przez VZV zapalenie naczyń. Powikłania mogą przybierać charakter porażenny, manifestujący się osłabieniem obręczy ramiennej lub przepony po półpaścu szyjnym, osłabieniem obręczy barkowej po półpaścu lędźwiowo-krzyżowym oraz zatrzymanie moczu po półpaścu krzyżowym. Poza tym może wystąpić półpasiec bez wysypki (*zoster sine herpete*).

Rokowanie półpaśca jest niejednoznaczne. Około połowa chorych powraca do zdrowia.

Wirus brodawczaka ludzkiego

Wirus brodawczaka ludzkiego (*Human papillomavirus* – HPV) należy do rodziny *Papillomaviridae*. HPV mają kolistę,

małe, około 7,9 kb genomu dwuniciowego DNA. Genom składa się z górnego regionu regulacyjnego (*upstream regulatory region* – URR), międzygenowego regionu niekodującego (*noncoding region* – NCR) z poly-T powtórzeniami, a także z ośmiu głównych, ekspresjonowanych i otwartych ramek odczytu kodujących białka (ORF), spośród których wszystkie ORF-y zajmują nić sensowną (do przodu) i są wyrażane jako policistronowe (wielo-ORF) mRNA (Tabela 3.1.14.).

HPV preferencyjnie zakażają błony śluzowe i skórę, a głównymi celami są keratynocyty. Zakażenie HPV naskórka (skóra) i błony śluzowej (szyjka macicy) wymaga ekspozycji długo żyjących komórek podstawnych (warstwy rozrodczej), w tym komórek macierzystych. W miejscach początkowo zainfekowanych HPV utrzymuje stabilną liczbę kopii, a dopiero w następnym okresie wytwarza zakaźne cząsteczki wirusa w górnych (powierzchnowych) warstwach różnicującego się naskórka/nabłonka. Po skutecznym zakażeniu warstwy podstawnej dochodzi do lokalizacji genomów w jądrze komórkowym, a następnie do replikacji do około 50–200 kopii na komórkę. W miarę różnicowania się migracji komórek potomnych w kierunku powierzchni naskórka następuje pośrednia i późna ekspresja genów wirusa oraz powstają cząstki wirusa. Ta faza rozwoju wirusa postępuje bez wiremii oraz stanu zapalnego, a tym samym bez odpowiedzi układu immunologicznego gospodarza.

Zakażenia szczepami wirusa HPV mogą prowadzić do rozwoju zmian klinicznych – od łagodnych, takich jak papillomatoza

jamy ustnej (*oral papillomatosis* – OS), brodawki zwykłe (*verrucae vulgares*) oraz kłyczyny kończyste (*condylomata acuminata*), po zmiany przednowotworowe ze zwiększoną skłonnością do przekształcania się w nowotwory, w części przypadków z lokalizacją w gardle i krtani, lub raki anogenitalne z lokalizacją obejmującą między innymi szyjkę macicy, srom, odbyt i prącie (*malignancies cervix, vulva, anus, penis*).

Do związanych z chorobami skóry typów HPV stosunkowo łagodnych są zaliczane: 1) należące do rodzaju alfa – typy 2, 3, 10, 27 i 57; 2) należące do rodzaju gamma – typy 4, 60 i 65; 3) należące do rodzaju Mu – typy 1 i 63. Wszystkie występują stosunkowo powszechnie, szczególnie u dzieci z obniżoną odpornością. W zależności od miana infekcji okres inkubacji może wynosić od trzech tygodni do ośmiu miesięcy. Spośród wymienionych typy 2, 27 i 57 rodzaju alfa oraz typ 1 rodzaju Mu są najbardziej rozpowszechnione w brodawkach zwykłych (*common warts*) odpowiednio: >65% oraz około 30% przypadków. W większości przypadków wymienione zmiany charakteryzują się spontaniczną regresją.

W odniesieniu do człowieka HPV są jednak również jednymi z najczęstszych czynników rakotwórczych, mimo że większość typów (genotypów) związków z nowotworami nie wykazuje. Spośród 448 udokumentowanych typów HPV około 90% wywołuje zakażenia przebiegające bezobjawowo i ustępujące samoistnie. Natomiast 12 typów HPV jest klasyfikowanych jako onkogenne, są to typy: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59. Około 80% z nich jest likwidowanych przez układ odpornościowy

w ciągu trzech lat, a tylko około 3% rozwija się w stan przedrakowy/rak szyjki macicy w ciągu lat siedmiu. W tym świetle rak jest raczej przypadkową konsekwencją niż celem zakażenia HPV. Niemniej jednak za około 71% przypadków raka szyjki macicy oraz praktycznie za wszystkie nowotwory związana z HPV u mężczyzn odpowiadają dwa najczęstsze typy rakotwórcze, do których należą HPV16 i HPV18.

Poza powyższym ponad 90% chorych z płaskonabłonkowym rakiem gardła i krtani (*oropharyngeal squamous cell carcinoma* – OSCC) jest zakażonych wirusem HPV16 (HPV-pozytywnych). Jednym z potencjalnych kofaktorów w przypadkach HPV-pozytywnych OSCC jest onkogenny wirus Epsteina-Barr (EBV), co wynika z faktu, że gardło stanowi swoisty habitat EBV, ponieważ wirus infekuje limfocyty B oraz komórki nabłonkowe w bogatych w limfocyty migdałkach i podstawie języka; w obydwu miejscach anatomicznych jest zlokalizowana większość OSCC. Spośród OSCC HPV-pozytywnych koinfekowanych EBV jest 25% nowotworów zlokalizowanych w migdałkach oraz 70% – w okolicy podstawy języka. Zróżnicowanie naturalnej ewolucji zakażenia

HPV jest zależne od sprawności wrodzonego układu odpornościowego.

Choroby wywołane przez HPV dotyczą skóry oraz błon śluzowych narządów płciowych i pozagenitalnych. HPV wykazuje związki z rakiem skóry innym niż czerniak (*nonmelanoma skin cancer* – NMSC), który jest najczęstszą postacią kliniczną nowotworu złośliwego w populacji o jasnej karnacji. W tej grupie HPV (szczone beta) wykazuje rolę w onkogenezie płaskonabłonkowego raka skóry (*cutaneous squamous cell carcinoma* – cSCC) wraz z promieniowaniem ultrafioletowym (*ultraviolet radiation* – UVR) oraz innymi czynnikami środowiskowymi lub genetycznymi. Poza tym HPV wykazuje związki epidemiologiczne z rakiem podstawnkomórkowym (*basal cell carcinoma* – BCC) i/lub z melanocytowymi nowotworami skóry, w tym z czerniakiem (*melanoma* – MM). Omawiane wirusy wykazują także związki z innymi chorobami skóry, takimi jak liszaj twardzinowy (*lichen sclerosus*), rogowacenie łojotokowe (*seborrheic keratoses*), rogowacenie słoneczne (*actinic keratoses*), torbiele naskórkowe (*epidermal cysts*) oraz zmiany łuszczycowe (*psoriatic plaques*). HPV może także występować na zdrowej skórze.

Tabela 3.1.14. Cechy wirusa HPV

Genom	Kapsyd	Otoczka	Onkogeny wirusowe	Tropizm	Cele
kolisty dsDNA	ikoza-hedryczny	nie	E5 E6 E7	skóra błona śluzowa	białko – czynnik transkrypcyjny p53; białko siatkówczaka (pRb)

PROCESY AUTOFAGII
W ZAKAŻENIACH WIRUSOWYCH

Autofagia w patogenezie
zakażenia wirusowego

Autofagia jest procesem, którym dysponują komórki gospodarza do obrony przed infekcją wirusową. Uwięziony ładunek wirusowy jest dostarczany przez pęcherzyki o podwójnej błonie, zwane autofagosomami, do lizosomu w celu ostatecznej degradacji. W mechanizmie molekularnym fuzji autofagosomu i lizosomu działają należące do podrodziny małych GTPaz białka Rab, które kontrolują komórkowy transport pęcherzykowy do późnych endosomów poprzez przełączenie między formami nieaktywnymi a aktywnymi związanymi z nukleotydami GDP lub GTP – odpowiednio; mechanizm jest zaangażowany w biogenezę okołojądrowego przedziału lizosomu. Białka Rab oddziałują wraz z powiązanymi czynnikami (Tabela 3.1.15.). Deregulacja fuzji autofagosomów i lizosomów wykazuje związki z rozwojem niektórych chorób człowieka,

takich jak choroby neurodegeneracyjne, miopatie, posocznica, encefalopatia oraz infekcje wirusowe.

W związku z tym, że infekcja wirusowa oraz replikacja powodują stres komórkowy, autofagia jest częstym produktem ubocznym infekcji. Funkcję głównych komórek skladowych bariery naskórkowej pełnią keratynocyty. Autofagia w tych komórkach przyczynia się do obrony gospodarza przed patogenami zewnętrznymi, co współdziała z wrodzoną obroną immunologiczną w procesach eliminacji wewnątrzkomórkowych drobnoustrojów, w tym wirusów. Jednak obrona przed zakażeniem wirusowym komórki stanowi wypadkową pomiędzy uruchomieniem procesu autofagii do kontrolowania replikacji wirusa, niszczenia cząstek wirusowych oraz aktywowania sygnalizacji immunologicznej, a mechanizmami ominięcia autofagicznych odpowiedzi gospodarza przez mutanty niektórych drobnoustrojów poprzez unikanie aktywacji kaspazy 1 oraz inflamasomu, co powoduje zmniejszenie roli „oczyszczania” przez keratynocyty.

Tabela 3.1.15. Rola białek rodziny Rab oraz powiązanych z nimi czynników w fuzji autofagosomu i lizosomu

Białko/czynnik	Funkcje biologiczne
Rab2	regulacja powstawania w komórkach autofagosomów i autolizosomów
Rab2A	wyciszenie genu Rab2A w linii komórkowej MDA-MB-231 prowadzi do powstawania amfisosomów (pośrednich/hybrydowych organelli wytwarzanych w procesie fuzji endosomów z autofagosomami w komórkach) LC3 i LAMP1
Rab2 i Rab39A	konstytutywna aktywacja genu C9orf72 może naprawić defekty autofagii; oś gen C9orf72-Rab39A-HOPS odgrywa kluczową rolę w regulacji fuzji autofagosomu i lizosomu
Rab7	Rab7 kolokalizuje się z wakuolami autofagicznymi; funkcjonalny Rab7 odgrywa istotną rolę w prawidłowym procesie autofagii; aktywność Rab7 jest niezbędna do późnego etapu formowania wakuoli autofagicznej

Białko/czynnik	Funkcje biologiczne
Rab7 i Rubikon	rubicon wchodzi w interakcję z Rab7 za pośrednictwem domeny wiążącej Rab7; rubicon, jako białko wiążące beclinę-1, negatywnie reguluje szlak endocytarny/autofagiczny oraz za pośrednictwem domeny wiążącej Rab7 hamuje fuzję między autofagosomami i lizosomami
Rab7 i PLEKHM1	PLEKHM1 wchodzi w interakcję z Rab 7; PLEKHM1 reguluje fuzję autofagosomu z lizosomem poprzez wiązanie się z kompleksem HOPS i białkami LC3/GABARAP
Rab7 i PLEKHM1	ostra konwersja endosomalnego PI4P do PI(4,5)P2 indukuje dysocjację RAB7 od późnych endosomów i uwalnia regulator fuzji autofagosom–lizosom, PLEKHM1, z błony; uwalnianie PLEKHM1 hamuje fuzję autofagosomów i lizosomów
Rab7 i NRBF2	NRBF2 jest efekтором Rab7; NRBF2 aktywuje RAB7 i promuje fuzję autofagosomu z lizosomem
Rab7 i UVRAG	UVRAG wiąże beclinę-1; UVRAG zwiększa aktywność Rab7 GTPazy i wzmacnia kolokalizację Rab7 z autofagosomem; UVRAG koordynuje dojrzewanie autofagosomów i transportu endocytów; UVRAF ułatwia fuzję autofagosomu i lizosomu
Rab24 i Rab7	Rab24 kolokalizuje się z Rab7 w późnych endosomach i lizosomach; Rab24 oddziałuje z kompleksem białkowym Rab7/Rab, co skutkuje regulacją degradacji endosomów
Rab21 i VAMP8	białko VAMP8 jest regulowane wywołaną głodem aktywnością genu MTMR13 i białka Rab21; aktywność MTMR13 i Rab21 promuje fuzję autofagosomu z lizosomem
Rab33B i OATL1	OATL1 jest rezydentem autofagosomu Rab33B-GAP; OATL1 reguluje dojrzewania autofagosomów

Autofagia i wrodzona odporność przeciwwirusowa

Rola receptorów rozpoznawania wzorców oraz interferonu

Pierwszą linię obrony przed wirusami stanowi wrodzony układ odpornościowy. W tym procesie zasadniczą rolę odgrywają receptory rozpoznające wzorce (PRR), które są kodowane przez linię zarodkową. PRR rozpoznają wzorce molekularne związane z patogenami (PAMP), w tym specyficzne dla wirusa. PAMP aktywują szlak interferonu (IFN) typu I, co stwarza środowisko nieprzyjazne dla inwazyjnych wirusów. Wirusy znajdujące się w różnych lokalizacjach subkomórkowych receptorów PRR umożliwiają

wrodzonemu układowi odpornościowemu oddziaływanie na infekcje wirusowe w okresie całego cyklu życiowego wirusa. Do głównych detektorów wirusowych PAMP należą wewnątrzkomórkowe endosomalne receptory typu Toll (TLR), spośród których: TLR3 wykrywa dwuniciowy RNA (dsRNA), TLR7 i TLR8 – jednoniciowy RNA (ssRNA), natomiast TLR9 – DNA z niemetylowanymi miejscami CpG. Receptory rekrutują odpowiednie białka adaptorowe, które aktywują jądrowy czynnik κB (NF- κB) do syntezy zapalnych cytokin oraz czynników regulujących IFN (*IFN regulatory factors* – IRF), wyzwalaających produkcję IFN. Większość stymulowanych TLR indukuje adaptorowe białko odpowiedzi na różnicowanie

mieloidalne 88 (*myeloid differentiation primary response 88* – MyD88), natomiast TLR3 i TLR4 rekrutują, zawierający domenę TIR, adaptor indukujący interferon β (*TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon β* – TRIF), znany również jako TICAM1 do białka spustowego autofagii – bekliny-1. Wymienione mechanizmy zakładają białka z rodziny Bcl-2 i ostatecznie aktywują autofagię.

Z kolei autofagia może hamować sygnalizację TLR poprzez promowanie selektywnej degradacji TRIF17. Zależną od TRIF17 produkcję INF podczas zakażenia wirusami mogą również zmniejszać plazmocytoidalne komórki dendrytyczne (pDC), w których występuje niedobór białka autofagii 5 (Atg5).

Poza powyższym w spowodowanych przez zakażenie wirusowe defektach mitochondrialnych w komórkach NK autofagia indukowana przez białko forkhead box O1 (FoxO1) usuwa uszkodzone mitochondria oraz ROS, co umożliwia przeżycie komórek NK oraz wrodzoną odporność zależną od tych komórek. Od pierwotnych odpowiedzi, pośredniczonych głównie przez komórki NK, zależy stopień nasilenia infekcji wirusowej – aż do zaostrzeń do raka.

Autofagia i replikacja wirusa

Autofagia działa jako istotna wrodzona odpowiedź przeciwwirusowa. Podstawę tego działania stanowią mechanizmy wirowagii, czyli autofagicznej degradacji wirionów, jako kompletnych cząstek wirusa, zdolnych do przetrwania poza komórką i zakażenia jej, a także możliwość degradacji składników lub cząstek wirusa, a nawet wymaganych do replikacji wirusa czynników gospodarza.

W odniesieniu do poszczególnych wirusów wymienione mechanizmy przebiegają ścieżkami niejednoznacznymi.

Pikornawirusy, w tym wirus polio, ogranicza galaktyna, należąca do podklasy powtórzeń tandemowych superrodziny galaktyn. Galaktyna działa poprzez inicjowanie autofagicznej degradacji genomu wirusowego RNA. W trakcie przebicia przez poliovirusa błony endosomalnej i uwalniania genomu do cytoplazmy dochodzi do uwalniania galaktyny 8, która wykrywa endosomy oraz oznacza je do autofagicznej degradacji.

Przewlekłe zakażający wirus zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV) ma zdolność do indukowania autofagii. Indukowane interferonem białko transbłonowe ER (SCOTIN) oddziałuje z wirusowym białkiem niestrukturalnym 5A (*non-structural protein 5A* – NS5A), co prowadzi do jego strukturalnej degradacji i tłumi replikację wirusa.

Degradacji autofagicznej podlega także ludzki wirus niedoboru odporności typu 1 (HIV-1). W procesie pokonywania odporności wrodzonej HIV-1 wykorzystuje czynnik zakaźności wirionu Vif, indukujący degradację czynnika restrykcyjnego HIV-1 (APOBEC3G), z którym tworzy kompleks deacetylazy histonowej 6 (HDAC6). HDAC6 pośredniczy w zależnej od autofagii degradacji Vif, co prowadzi do hamowania replikacji HIV-1. Do autofagicznej degradacji HIV-1 prowadzi również, występujące w komórkach Langerhansa, białko zawierające motyw trójdzielnego czynnika restrykcyjnego 5 α (*tripartite motif-containing protein 5 α* – TRIM5 α), które pośredniczy w montażu

kompleksów aktywujących autofagię, w wyniku czego kieruje związany z langeryną i pochłonięty przez komórkę HIV-1 do degradacji autofagicznej.

Autofagia może też wykazywać działanie przeciwwirusowe, w tym hamować replikację wirusa, niezależnie od jego degradacji. Przykładem jest norowirus (*norovirus* – NoV), który jest czynnikiem etiologicznym ludzkiego niebakteryjnego epidemicznego zapalenia żołądka i jelit, w tym w interakcji z genem podatności – o fenotypie podobnym do nieswoistego zapalenia jelit – choroby Leśniowskiego-Crohna.

Autofagia i prezentacja antygenu wirusowego

Autofagia selektywnie degradowuje związane z cząsteczkami wirusa składniki odpornościowe, a po ich degradacji ułatwia przetwarzanie antygenów, co indukuje adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Ten rodzaj odpowiedzi immunologicznej jest inicjowany przez prezentację fragmentów białek na cząsteczki głównego układu zgodności tkankowej (MHC) w komórkach prezentujących antygen (APCs). W kolejnym etapie APCs jest prezentowane limfocytom T i przez nie rozpoznawane.

Prezentowanie antygenów przez cząsteczki MHC ma charakter dwojaki: 1) cząsteczki MHC klasy I prezentują antygeny wewnątrzkomórkowe po uprzednim ich przetworzeniu przez proteasom oraz po przetransportowaniu do siateczki śródplazmatycznej (ER) przez transporter peptydu antygenowego (*antigen peptide transporter* – TAP); 2) cząsteczki MHC klasy II ładują antygeny zewnątrzkomórkowe, które

uprzednio podlegają degradacji lizosomalnej w późnych przedziałach endosomalnych, zawierające MHC klasy II.

Poza dwoma przedstawionymi sposobami prezentacji antygenów możliwy jest dodatkowy proces, określany jako prezentacja krzyżowa, która polega na ładowaniu antygenów zewnątrzkomórkowych na cząsteczki MHC klasy I. W tym mechanizmie autofagia przyczynia się do dostarczania i przetwarzania antygenów pozakomórkowych w celu prezentacji krzyżowej przez cząsteczki MHC klasy I w sposób specyficzny dla komórki. Proces autofagii w szczególności moduluje endosomy w celu zintensyfikowania prezentacji krzyżowej, co sprzyja pakowaniu antygenów do uwolnienia – przez komórki dawcy – do sąsiadujących komórek dendrytycznych. Przenoszenie antygenów pozakomórkowych w pęcherzykach pokrytych PC3 z komórek dawcy do komórek dendrytycznych odbywa się w procesie egzocytozy zależnej od autofagii. Wymieniony sposób dotyczy komórek zakażonych wirusem, nowotworowych lub obumierających.

Mechanizmy autofagii w zakażeniach wirusowych

W zakażeniach wirusowych autofagia charakteryzuje się mechanizmami złożonymi i często wykazującymi przeciwstawne efekty.

W obronę gospodarza przed infekcją wirusową mogą być zaangażowane następujące mechanizmy:

- degradacja składników patogenu wirusowego – w mechanizmach ksenofagii lub mitofagii;
- promocja przeżycia lub śmierci zakażonych komórek poprzez aktywację

wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w czym uczestniczy proces dostarczania do endosomów ligandów receptora Toll-podobnego (TLR);

- aktywacja odporności adaptacyjnej poprzez modulację relokacji antygenów do przedziałów głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I i II.

Jednakże złożone mechanizmy autofagii w zakażeniach wirusowych wykazują często efekty przeciwstawne.

Mitofagia, jako wyselekcjonowana forma selektywnej autofagii, zapobiega nadmiernej aktywacji inflamasomu NLRP3 podczas infekcji wirusowej. Domena pirynowa rodziny receptorów podobnych do NOD (NLR), zawierająca białko 3 (*NLR family pyrin domain containing protein 3* – NLRP3), jest białkiem kodowanym u ludzi przez gen *NLRP3* zlokalizowany na ramieniu długim chromosomu 1. Jako białko trójdzielne domena NLRP3 składa się z trzech domen: pirynowej na końcu aminowym (PYD), centralnej domeny oligomeryzacji nukleotydów (NOD), zwanej także domeną NACHT, oraz bogatej w leucynę domeny C-końcowej (LRR). NLRP3 ulega ekspresji głównie w makrofagach i jako składnik inflamasomu wykrywa produkty uszkodzonych komórek, w tym zewnątrzkomórkowy ATP oraz krystaliczny kwas moczowy. Aktywowany NLRP3 wyzwała odpowiedź immunologiczną. Z kolei mutacje w genie *NLRP3* wykazują związki z niektórymi narządowymi chorobami autoimmunologicznymi. Domena pirynowa NLRP3 oddziałuje z białkiem adaptorowym – domeną rekrutacji kaspazy (ASC), inicjując składanie inflamasomów. Domena NOD wykazuje aktywność ATPazy, wymagając od oligomeryzacji NLRP3

po aktywacji. Inflamasom NLRP3 wykazuje kluczowe znaczenie w obronie immunologicznej gospodarza przed infekcjami wirusowymi, a także bakteryjnymi i grzybiczymi. Poza tym istnieją powiązania między możliwością rozpoznawania wirusów a mechanizmem autofagii, czego przykładem jest indukcja autofagii poprzez kodowane przez wirusy powolne (lentiwirusy) białko Nef wiążące beklinę-1.

Mechanizm autofagii może koordynować procesy określane mianem wirofagii, czyli wychwytywania składników wirusa w celu ich usunięcia, co dotyczy zarówno wirusów RNA, jak i DNA.

Autofagiczne ładunki wirusowe oraz antygeny mogą także uzyskać dostęp do mechanizmu prezentacji MHC klasy I. Autofagia ogranicza prezentację MHC klasy I poprzez udział w internalizacji i degradacji cząsteczek MHC tej klasy. Internalizację ułatwia związek kinazy 1 związanej z AP2 (*AP2-associated kinase 1* – AAK1) i LC3. Białka autofagii kontrolują zaangażowanie MHC klasy I na komórkach dendrytycznych, co kształtuje przeciwwirusowe odpowiedzi komórek T CD8+. Jednak aktywacja komórek T CD8+ może być aktywowana przez komórki dendrytyczne, w których występuje niedobór Atg5, Atg7 lub Vps34, co prowadzi do zwiększonej ekspresji powierzchniowej MHC klasy I.

Autofagia w odniesieniu do omawianych wirusów

Wirus Epsteina-Barr

EBV jest czynnikiem etiologicznym trwałego zakażenia, co utrzymuje stan infekcji

utajonej w komórkach pamięci B. Antygen jądrowy 1 EBV (*EBV nuclear antigen 1* – EBNA1), jako dominujący antygenem komórek T CD4+ utajonego zakażenia wirusem EBV i rozpoznawany przez komórki T CD4+, jest włączany do autofagosomów i degradowany przed prezentacją na cząsteczkach MHC klasy II13. Klasycznie komórki T CD4+ rozpoznają antygeny endocytowane i przetwarzane w lizosomach w celu prezentacji na cząsteczkach MHC klasy II. Wymieniony endogenne EBNA1 uzyskuje dostęp do tej ścieżki poprzez autofagię. Z kolei proces ten może być hamowany przez stosowanie supresora autofagii 3-metyladeniny (*autophagy suppressor 3-methyladenine* – 3-MA) lub wyciszanie związanego z autofagią genu ATG12 przez mały interferujący RNA (*small interfering RNA* – siRNA). W wyniku zahamowania zakwaszenia lizosomalnego EBNA1 dominujący antygen komórek T CD4+ utajonego zakażenia EBV gromadzi się w autofagosomach cytozolowych. Poza tym hamowanie autofagii zmniejsza rozpoznawanie przez specyficzne dla EBNA1 klony komórek T CD4+. Zatem autofagia może eliminować EBV poprzez promowanie komórek T CD4+ do rozpoznawania antygenów przez MHC klasy II.

Wirus opryszczki zwykłej (pospolitej)

Zachowawczy proces autofagii, za pomocą którego ładunek cytoplazmatyczny jest dostarczany do układu endosomalnego, stanowi centralny mechanizm koordynacji odpowiedzi gospodarza na patogeny wewnątrzkomórkowe, w tym wirusy. W wewnątrzkomórkowych odpowiedziach przeciwvirusowych, chroniących komórki przed patogenami, uczestniczy

ścieżka specyficznej formy selektywnej autofagii znanej jako ksenofagia. Ten typ autofagii wchodzi w interakcję z wirusem opryszczki pospolitej typu 1, gdzie pełni rolę w kontrolowaniu przejmowania wirusa oraz silnej obronie gospodarza przed replikacją HSV-1, promocji przeżycia komórek, prezentacji antygenów, regulacji inicjacji odpowiedzi cytokin zapalnych oraz kierowaniu patogenów do degradacji.

Autofagia odgrywa rolę przeciwwirusową podczas niektórych infekcji wirusem opryszczki pospolitej (HSV). Mechanizmy autofagii są powiązane także z procesami degeneracyjnymi i śmiercią komórek. Do wykrywania ludzkiego wirusa opryszczki, a także do wyzwalania autofagii w komórkach prezentujących antygen niezbędne są receptory wirusowe, w tym endosomalne receptory Toll-podobne (TLR3,7,9) lub cytozolowe czujniki kwasu nukleinowego (DAI, STING, RIG-I).

W neuronach autofagia uczestniczy w replikacji HSV-1 oraz w reaktywacji infekcji utajonej. W okresach reaktywacji w neuronach HSV-1 może przemieszczać się do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie ekspresja inhibitora autofagii ICP34.5 stanowi potencjalny czynnik rozwoju zapalenia mózgu, najczęściej o przebiegu śmiertelnym. Kluczowym etapem regulacyjnym patogenezy HSV-1 w ośrodkowym układzie nerwowym jest hamowanie zależnej od białka beklina-1 autofagii przez ICP34.5, które zmniejsza ekspresję głównych białek adaptorowych autofagii, sekwestromu 1 oraz opineuryny we wczesnych stadiach zakażenia wirusem HSV-1. Selektowna autofagia zależna od opineuryny zapobiega neurodegeneracji spowodowanej zakażeniem omawianym wirusem.

U chorych zakażonych wirusem opryszczki pospolitej typu 1 (HSV-1) rolę patogenną odgrywa również indukowana przez TLR9 produkcja IFN α w plazmocytoidalnych komórkach dendrytycznych (pDC); w wymienionym procesie do indukcji TLR9 przyczynia się białko Atg5.

HSV-1, podobnie jak ludzki cytomegalowirus (*human cytomegalovirus* – HCMV), kodują białka transportujące peptyd antygenowy (TAP), co nie obniża jednak możliwości prezentacji antygeny przy udziale autofagii. Chociaż makrofagi zakażone HSV-1 wykorzystują początkowo konwencjonalną ścieżkę prezentacji MHC klasy I, jednak w późniejszym okresie infekcji zostaje wyzwolona druga ścieżka, obejmująca przedział wakuolarny. W prezentacji antygenów HSV-1 na cząsteczkach MHC klasy I pośredniczy w szczególności typ autofagosomu pochodzący z otoczki jądrowej. Specyficzne dla komórek T CD8 $^{+}$ antygeny fosfoproteiny, wspomnianego HCMV, o masie 65 kDa (pp65) są prezentowane krzyżowo przez ludzkie komórki B poprzez szlak obejmujący autofagosomy.

Wirusy brodawczaka ludzkiego

W keratynocytach zakażonych HPV16 autofagia odgrywa rolę mechanizmu obronnego gospodarza, którego celem jest hamowanie lub eliminacja zakażenia. Jednakże na tym etapie autofagia odgrywa także rolę „wspólnika” w procesie prowadzącym do śmierci komórki.

W biogenezie koordynacji autofagosomów istotne znaczenie odgrywa pośrednictwo szlaku transportu endosomalnego Rab5. Rab5 jest jednym z najważniejszych

członków rodziny białek Rab, a te z kolei są największą podrodziną małych GTPaz kontrolujących komórkowy transport pęcherzykowy, co zachodzi na drodze przełączenia między formami nieaktywnymi a aktywnymi związanymi z nukleotydami GDP lub GTP – odpowiednio. Rab5 przekształca się między formą aktywowaną, jako Rab5 związany z trifosforanem guanozyny (GTP-Rab5), a formą nieaktywną, jako Rab5 związany z difosforanem guanozyny (GDP Rab5). Rab5 aktywowany – po wejściu w interakcje ze swoimi efektorami – uczestniczy w transporcie pęcherzykowym i błonowym, a także w szlakach sygnałowych. Udział Rab5 w biogenezie oraz koordynacji autofagosomów sprzyja w przechodzeniu wirionów HPV16 przez autofagosomy podczas wnikania do gospodarza, co prowadzi do kolokalizacji wirionów HPV16 z przedziałami zawierającymi Rab5.

Poza powyższym autofagia zahamowana przez supresor autofagii 3-metyladeniny (3-MA) lub wyciszenie ATG7 może istotnie zwiększyć zakaźność HPV16, a także opóźnić degradację białek kapsydu omawianego wirusa. Ponieważ jednak degradacja białek kapsydu wirusa jest częściowa, transport HPV16 w cytoplazmie gospodarza może odbywać się także drogami alternatywnymi.

Z kolei w sytuacji przedłużającego się procesu autofagii, który przekracza próg tolerancji, następuje śmierć komórek. Do śmierci keratynocytów prowadzi przede wszystkim ekspresja onkoproteiny HPV16 E7, która pośredniczy w zwiększaniu zapotrzebowania na energię; dochodzi do tego w procesach nieprawidłowej proliferacji komórek lub w warunkach stresu

metabolicznego. Z tych powodów do przeżycia zakażonych komórek niezbędne jest zahamowanie autofagii poprzez wyczerpanie wczesnych genów wirusowych.

Na poziomie molekularnym HPV pierwotnie wiąże się z heparynosulfonowanymi proteoglikanami powierzchni komórek. W następnym etapie wirusy przechodzą do receptorów wtórnych w celu internalizacji. Za wykrywanie i przekazywanie sygnałów z zakażenia HPV16 w keratynocytach, w celu aktywacji dalszych etapów autofagii, odpowiadają receptor naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR) oraz receptor czynnika wzrostu keratynocytów (KGFR). Wykrywanie sygnałów odbywa się przed wczesną ekspresją białka wirusowego. Proces zakażenia HPV zależy głównie od hamowania autofagii.

W przypadku wirusa HPV-16, wywołującego raka szyjki macicy, autofagia może być indukowana przez białko – onkoproteinę E7 omawianego wirusa. Ekspresja E7 HPV-16 promuje aberracyjną proliferację komórek. W sytuacji braku równoczesnych bodźców mitogennych proces ten uruchamia wewnątrzkomórkowy mechanizm obronny, tzw. troficzną odpowiedź wartowniczą, które eliminuje powstałe komórki aberracyjne. Poza tym białko E7 może zwiększać lipidację łańcucha lekkiego białka 3 związanego z mikrotubulami (LC3) oraz zwiększać liczbę punktów (wakuoli autofagicznych) LC3 w keratynocytach. Onkoproteina E7 uwrażliwia ludzkie keratynocyty na śmierć komórkową w odpowiedzi na pozabawienie czynnika wzrostu. Ludzkie keratynocyty, wyrażające HPV-16 E7, charakteryzują się wyższymi poziomami LC3-II – markera autofagii, który może zostać zniesiony przez

inhibitor autofagii, czyli 3-metyloadeninę. W związku z tym, że keratynocyty, wyrażające białko E7, wykazują podatność na śmierć komórkową po kontakcie komórka–komórka lub po wyizolowaniu ich z surowicy, autofagia indukowana przez E7 może sprzyjać śmierci komórkowej.

Proces autofagii występuje w zakażonych komórkach macicy oraz pochwy i jest niezbędny w transformacji atypowych komórek w komórki złośliwe w karcynogenezie. Z kolei w kłykcinach kończystych (*condylo-ma acuminatum*), które są wywołane przez wirus brodawczaka ludzkiego o niskim ryzyku (*low-risk human papillomavirus* – hrHPV), zmiany w poziomach autofagii mogą być związane ze zmianami w ekspresji małych, jednoniciowych, niekodujących cząsteczek RNA (miRNA-30a-5p i miRNA-514a-3p).

Wirus ospy wietrznej i półpaśca

Autofagia jest intensywnie wyrażona w komórkach zakażonych VZV przez cały cykl zakaźny, także autofagia indukowana przez VZV, ułatwia biosyntezę i przetwarzanie glikoproteiny VZV. W odróżnieniu od wirusa opryszczki pospolitej typu 1 wirus ospy wietrznej i półpaśca charakteryzuje się brakiem kodowania inhibitorów autofagii, w tym białka neurowirulencji ICP34.5. Natomiast hodowle komórkowe zakażone VZV wykazują ekspresję takich czynników, jak: 1) LC3B – marker błonowy specyficzny dla autofagosomów; 2) białko p62/SQSTM1 – ligand autofagii. Poza tym proces tworzenia się autofagosomów, które stanowią ostateczną lokację wirionów w komórkach zakażonych, jest podobny do występującego po traktowaniu hodowanych komórek

ludzkich tunikamycyną (mieszanina homologicznych antybiotyków nukleozydowych powodujących zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1, indukujących stres ER oraz hamujących powstawanie komórek nowotworowych poprzez inhibicję N-glikozylacji). Stres ER, którego wyznacznikiem jest znaczna ekspansja rozmiaru siateczki śródplazmatycznej, występuje również w komórkach zakażonych VZV, a także w komórkach transfekowanych dominującym kompleksem glikoproteiny VZV gE (E). Glikoproteina E VZV promuje mitofagię zależną od PINK1/Parkina poprzez interakcję z LC3 oraz regulację w górę mitochondrialnych reaktywnych form tlenu, co pozwala uniknąć wodzonej odporności przeciwwirusowej zależnej od oligomeryzacji mitochondrialnego białka sygnalizacji przeciwwirusowej (*mitochondrial antiviral signaling protein* – MAVS) i translokacji białka stymulatora genów interferonu (*stimulator of interferon*

genes – STING). W konsekwencji procesy autofagii są częste w komórkach zakażonych VZV, a także w komórkach narażonych na stres wtórny do nadmiernej biosyntezy glikoproteiny VZV.

Generalnie w kontekście infekcji VZV skutki autofagii są złożone i czasami przeciwstawne (Tabela 3.1.16.). Występuje znacznie nasilona przeciwwirusowa autofagia, szczególnie w odniesieniu do infekcji wirusowej w neuronach, w odpowiedzi na niezłożone białko (UPR), splicing białka wiążącego X-box 1 (*X-box binding protein 1* – XBP1) na skutek narażenia na stres siateczki śródplazmatycznej (ER) oraz zintegrowana odpowiedź na stres. Autofagia prezentuje również mechanizmy promujące przeżycie wirusa. Znacznie nasilona autofagia występuje w komórkach zakażonych VZV przez cały cykl zakaźny, również autofagia indukowana przez VZV ułatwia biosyntezę i przetwarzanie glikoproteiny omawianego wirusa.

Tabela 3.1.16. Pro- i antywirusowa rola autofagii w zakażeniach VZV

Funkcja autofagii w odniesieniu do wirusa	Relacja autofagia- infekcja VZV	Sposób zaangażowania ludzkiego białka komórkowego	Zaangażowana komórka gospodarza
provirusowa	wzmocnienie autofagii prowadzi do zwiększonej syntezy glikoproteiny wirusa; hamowanie autofagii zmniejsza miano wirusa i syntezę jego glikoproteiny	tworzenie punktów LC3	fibroblasty linii komórkowej MRC-5; MeWo – komórki linii komórkowej czerniaka przerzutowego
	zakażenie VZV nie blokuje przepływu autofagicznego	tworzenie punktów LC3	fibroblasty linii komórkowej MRC-5; przeszczepy ksenograficzne ludzkiej skóry

Funkcja autofagii w odniesieniu do wirusa	Relacja autofagia- infekcja VZV	Sposób zaangażowania ludzkiego białka komórkowego	Zaangażowana komórka gospodarza
	autofagia jako sposób egzocytozy dla VZV	konwersja LC3; Rab11 (członek rodziny Rab małych GTPaz); M6PR	fibroblasty linii komórkowej MRC-5
	autofagia jako mechanizm egzocytozy dla VZV	konwersja LC3 LAMP1, LAMP2; Rab6 (członek rodziny Rab małych GTPaz)	fibroblasty linii komórkowej MRC-5
prawdopodobna prowirusowa	zakażenie VZV – wzmocnienie autofagii	degradacja p62; obrót i tworzenie punktów LC3	zainfekowane keratynocyty pęcherzyków półpaśca ludzkiej skóry; fibroblasty linii komórkowej MRC-5; MeWo – komórki linii komórkowej czerniaka przerzutowego
	zakażenie VZV – wzmocnienie autofagii w połączeniu ze stresem ER	tworzenie punktów LC3	komórki HeLa transfekowane glikoproteinami wirusowymi
	zakażenie VZV – wzmocnienie autofagii	tworzenie punktów LC3	zainfekowane keratynocyty z ludzkich pęcherzyków ospy wietrznej i półpaśca
	zakażenie VZV – autofagia związana ze stresem UPR i ER	zwiększona ekspresja CHOP	fibroblasty linii komórkowej MRC-5
	zakażenie VZV – autofagia związana ze stresem UPR i ER	czynniki stresu ER: PERK, ATF6β; białka: CREBH, BIP, DnaJB9, SEC62, ataksyna3; czynniki transkrypcyjne: CTRBH, CHOP, C/EBPβ; enzymy: EDEM3, HTRA4; elementy systemu ubiquityny: VCP/p97; inhibitory STST3: erasyna; IL-6; tworzenie punktów LC3	fibroblasty linii komórkowej MRC-5; komórki HeLa transfekowane glikoproteinami wirusowymi
	autofagia wzmocniona po zakażeniu VZV		komórki hodowli skóry ludzkiej
anty- wirusowa	blokowanie autofagii w późnym stadium zakażenia VZV	konwersja LC3	fibroblasty linii komórkowej MRC-5

Unikanie degradacji autofagicznej przez wirusy

Procesy endocytozy

Wirusy ewoluowały rozmaite strategie antagonizowania oraz potencjalnego wykorzystywania autofagicznego mechanizmu gospodarza. Krytycznym etapem inicjacji cyklu replikacji wirusów oraz uniknięcia przeciwwirusowej gospodarza jest endocytoza – etap wejścia wirusa do komórki gospodarza.

Endocytoza jest procesem transportu błonowego, w wyniku którego komórka internalizuje do środowiska wewnątrzkomórkowego cząstki zewnętrzne. Cząstki te są następnie kierowane do odpowiednich przedziałów, w których są wykorzystywane do procesów fizjologicznych komórki, w tym wspierania pobierania składników odżywczych, wspierania czynników morfogenetycznych oraz regulacji adhezji komórek. Spośród dwóch głównych kategorii procesów endocytarnych – fagocytozy i pinocytozy – właściwością fagocytozy jest pobieranie dużych cząstek, w tym szczątków komórkowych lub patogenów, któremu to celowi służą wyspecjalizowane komórki – makrofagi, komórki dendrytyczne, neutrofile i monocyty.

Niektóre wirusy wykorzystują mechanizm endocytozy w celu zakażenia komórek docelowych. Aspekty immunomodulacyjne autofagii są w części realizowane przez obecne w endosomie receptory typu Toll (TLR) oraz receptory rozpoznające wzorce (patogeny) (PRR). Wymienione receptory należą do szlaku autofagosomu, gdzie indukują rozmaite kaskady sygnałowe. Autofagia przyczynia się do dostarczania komórce pochodzących

z wirusa antygenów, które – ładowane na główne cząsteczki zgodności tkankowej (MHC) – realizują prezentację antygenów immunokompetentnym komórkom T CD8+. Po pochłonięciu ładunku przez autofagosom i dostarczeniu go do degradacji przez lizosomy, następne etapy autofagii zależą od czynności związanych z autofagią białek Atg. Poza powyższym autofagosomy mogą łączyć się z endosomami, w wyniku czego powstają błonowe struktury pośrednie, zwane amfisosomami. W powstawanie amfisosomów są zaangażowane, wytwarzane przez endosomy, reaktywne formy tlenu (ROS) zawierające oksydoreduktazę NADPH.

W zależności od typu wirusa szlak autofagii może przebiegać dwojako – promować lub ograniczać replikację wirusów, co odgrywa kluczową rolę w modulacji stanu zapalnego i przeżycia komórek. Wpływ wirusów na autofagię może również uwrażliwiać komórki na śmierć lub zwiększać ich przeżywalność.

Procesy egzocytozy

Wyjście nowo syntetyzowanych cząstek zakaźnych z zainfekowanej komórki stanowi etap decydujący dla utrwalenia wirusa oraz rozprzestrzeniania go na inne komórki i organizmy. Jest to proces złożony. Składane w jądrze komórkowym kapsydy wirusowe aby wydostać się z nowo utworzonych zakaźnych cząstek wirusa z zakażonych komórek, przechodzą przez przestrzeń okołojądrową, następnie przez wewnętrzną błonę jądrową, zewnętrzną błonę jądrową i aż do cytoplazmy, gdzie zostają otoczone pęcherzykami zawierającymi glikoproteiny wirusowe, które stanowią otoczkę wirusa. Następnie

kapsydy są ponownie otaczane przez pęcherzyki sieci trans-Golgi i przedostają się do pęcherzyków ze szlaku wydzielniczego kompleksu montażowego wirusa (*virus assembly complex* – vAC), skąd zostają uwolnione pozakomórkowo w postaci wirionów wewnątrz pęcherzyków egzocytozy.

Manipulacja wirusów procesami autofagii

Manipulacja molekularnymi determinantami komórkowymi gospodarza jest kluczowym mechanizmem dla utrwalenia wymienionych procesów w odniesieniu do wirusa, jako obligatoryjnego patogenu wewnątrzkomórkowego. W tym celu wirusy, na drodze naturalnej selekcji, współewoluowały ze swoimi gospodarzami, co pozwoliło im wykorzystać na swoją korzyść podstawowe procesy komórkowe. Do wymienionych strategii należą głównie procesy związane z transportem błonowym, w tym szlaki endolizosomalne i wydzielnicze, a także autofagia – wszystkie mogą sprzyjać zakażeniu wirusowemu, ekspansji, a także rozprzestrzenianiu się zakażenia poprzez promowanie lizy komórek. Autofagia jest istotnym procesem zaangażowanym w złożone interakcje z patogenami wirusowymi w przebiegu infekcji. W zależności od kontekstu komórkowego oraz konkretnego wirusa, autofagia może działać w przeciwny sposób: wykazywać rolę prowirusową lub antywirusową.

Niezależnie od roli autofagii w ograniczaniu infekcji wirusowych wraz z rozwojem wieloaspektowej reakcji obronnej gospodarza wirusy wyewoluowały różne strategie unikania lub zahamowania wielu etapów szlaku autofagicznego lub nawet

przystosowania się do oportunistycznego przejścia mechanizmów autofagii do własnych cykli życiowych.

Jeden z rodzajów autofagii – ksenofagia – specyficznie rozpoznaje wewnątrzkomórkowe mikroorganizmy, które kieruje do autofagosomów w celu degradacji. Niektóre wirusy wykazują jednak zdolność przekształcania autofagosomu w swoje miejsce replikacji, do której energię zapewniają, generowane przez autofagię, metabolity lokalizowane w otoczym błonę środowisku autofagosomu.

W innym typie autofagii, zwanym lipofagią, dochodzi do degradacji kropelek lipidowych w komórkach. Dla wirusów kropelki lipidowe są platformą do składania wirionów mogących bezpośrednio aktywować procesy lipofagii w celu uzyskania wymaganego do replikacji wirusa wysokiego poziomu ATP. Z kolei podczas zakażenia VZV białko Drp1 – mające zdolność oligomeryzacji i tworzenia na powierzchni błon mitochondrialnych spiralnych struktur, które poprzez hydrolizę GTP przerywają integralność błon do fragmentacji mitochondriów – wyzwała różne procesy, od dynamiki mitochondriów po mitofagię zależną od PINK1/Parkiny, co ułatwia replikację VZV. Poza tym mitofagię zależną od PINK1/Parkiny promuje glikoproteina VZV gE (E) poprzez interakcję z LC3 oraz regulację w górę mitochondrialnych reaktywnych form tlenu. Podobnie do zwiększonej replikacji VZV prowadzi indukcja mitofagii za pośrednictwem karbonylocyjanku m-chlorofenylohydrazonu. Niezależnie od powyższego mitofagia zależna od PINK1/Parkiny wyzwała mechanizm unikania odpowiedzi immunologicznej przez VZV gE (E).

Wirusowe unikanie autofagii może dotyczyć białka autofagii bekliny-1, które staje się celem czynników zjadliwości kodowanych przez niektóre wirusy, w tym wirusa opryszczki pospolitej (HSV). Białko – czynnik neurowirulencji, kodowane przez wirus opryszczki pospolitej typu 1 (ICP34.5 HSV-1) – odgrywa kluczową rolę w replikacji wirusa oraz odpowiedziach wirusa przeciwko gospodarzowi. Wymieniony czynnik wchodzi w interakcję z bekliną-1.

Udział autofagii w zakażeniu wirusem opryszczki jest dwójaki. Wirusy opryszczki, które podobnie jak inne wirusy są patogenami wewnątrzkomórkowymi, wchodzi w interakcje ze szlakiem autofagii. To indukuje rozwijające się procesy ochronne przeciwko HSV-1, oraz manifestuje się aktywnym przeciwdziałaniem wirusa. Niektóre etapy replikacji HSV opierają się na czynnikach zaangażowanych w transport składników błonowych, takich jak determinanty gospodarza wykorzystywane do lokalizacji genomu wirusa w komórkach, synteza białek wirusowych, a także procesy związane z otoczką lipidową. Wirus opryszczki pospolitej koduje inhibitory autofagii, w tym ICP34.5 oraz US11 (REFS). Białko komórki zakażonej HSV-1 ICP34.5 aktywnie hamuje inicjację autofagii poprzez bezpośrednią interakcję z bekliną-1, co prowadzi do zniesienia degradacji wirusa.

Do funkcji wymienionego białka należy rekrutacja fosfatazy białkowej 1 (PP1) prowadząca do defosforylacji podjednostki α czynnika inicjacji translokacji eIF2 (eIF2 α), która jest inaktywowana przez fosforylację indukowaną infekcją. Składające się z 263 aminokwasów białko ICP34.5 jest

podzielone na trzy domeny: domenę aminokwasową, region łącznikowy powtórzeń ATP (Ala-Thr-Pro) oraz domenę karboksylokończową. Spośród wymienionych domen aminokwasowa uczestniczy w kontroli sygnalizacji, w której pośredniczy kinaza 1 wiążąca TANK – aktywator NF κ B związany z rodziną TRAF (*TRAF family member associated NF κ B activator-binding kinase 1* – TBK1), a także jest związana z autofagią. ICP34.5 HSV-1 wiąże się z białkiem autofagii ssaków bekliną-1 i hamuje jego funkcję w autofagii, gdzie funkcja bekliny-1, za pośrednictwem ICP34.5, jest niezbędna dla obrony przed neurowirulencją wirusową. Z kolei przeciwwirusowa cząsteczka sygnałowa PKR leży genetycznie powyżej Beclin-1 w obronie gospodarza przed HSV-1. W konsekwencji dochodzi do hamowania autofagii, co stanowi jeden z mechanizmów molekularnych, w wyniku którego wirusy unikają wrodzonej odporności i zaostrzają przebieg zakażenia. Celem ICP34.5 jest kinaza wiążąca TANK 1, określana jako aktywator NF κ B związany z rodziną TRAF (TBK1). W celu zakłócenia autofagii białko ICP34.5 HSV uczestniczy w wielu aspektach patogenezы wirusowej: promuje neurowirulencję, hamuje dojrzewanie komórek dendrytycznych (DC), hamuje indukowane przez interferon zatrzymanie syntezy białek, wchodzi w interakcje z antygenem jądrowym proliferującej komórki (*proliferating cell nuclear antigen* – PCNA) oraz TBK1, a także wiąże się z bekliną-1.

TBK1 wpływa na fosforylację receptorów autofagii p62 i opineuryny, co reguluje dojrzewanie autofagosomu. W końcowej fazie cyklu życiowego HSV-1 wiążące RNA

Us11 białko tegumentu (zespójni, syncytium) wiąże się z kinazą białkową R (*protein kinase R* – PKR) i zapobiega fosforylacji eIF2 α . Translacja poprzez regulację fosforylacji czynnika inicjacji podjednostki eIF2 alfa jest kontrolowana poprzez wiele funkcji HSV I. Hamowanie TKG1 przez ICP34.5 stanowi dodatkową strategię HSV-1, która ma na celu stłumienie autofagii.

Autofagii przeciwdziała także ludzki cytomegalowirus (HCMV). W tym procesie uczestniczy funkcjonalny homolog ICP34.5 – ludzkie białko cytomegalowirusa TRS1. Domena wiążąca PKR TRS1 nie uczestniczy w hamowaniu autofagii. Natomiast do hamowania autofagii dochodzi przez wiązania (poprzez swój region N-końcowy) TRS1 z bekliną-1. Do blokowania autofagii dochodzi także poprzez wiązanie z bekliną-1 innego białka HCMV – IRS1.

Podobne mechanizmy prezentują endogenne γ -herpeswirusy, wirus grypy A, a także ludzki wirus niedoboru odporności (*Human immunodeficiency virus* – HIV). Jakkolwiek zakażenie HIV-1 indukuje powstawania autofagosomów, hamowanie autofagii przez HIV-1 odbywa się poprzez zapobieganie sekwestracji białek HIV-1 w autofagosomach oraz ich lizosomalnej degradacji, w czym pośredniczy interakcja z bekliną-1.

Autofagia jest składnikiem cyklu życiowego wirusa ospy wietrznej – półpaśca, należącym do wczesnych zdarzeń w cyklu replikacji VZV. VZV może stymulować ścieżki autofagii i wykorzystywać jej do promowania przeżycia komórek lub wspierania wyjścia wirusa z komórek. U chorych z ospą wietrzną lub półpaścem dochodzi

do wzmożonego tworzenia autofagosomów, które są ostatecznym miejscem składania wirionów. Poza tym, w odróżnieniu od wirusa opryszczki pospolitej typu 1, wirus ospy wietrznej i półpaśca (VZV) charakteryzuje się brakiem kodowania inhibitorów autofagii, w tym ICP34.5, który jest homologiem ludzkiej podjednostki regulacyjnej 15A fosfatazy białkowej 1 (*protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A* – PPP1R15A), biorącej udział w regeneracji po stresie komórkowymi. Powyższe wskazuje, że – w sensie ewolucyjnym – VZV jest minimalistycznym wirusem opryszczki o innej niż wirus opryszczki pospolitej strategii przetrwania. VZV nie hamuje autofagii, ale na niej polega, co sprzyja przedłużeniu życia zakażonej komórki zarówno podczas pierwotnej infekcji, jak i reaktywacji zakażenia. Autofagia w obrębie komórki zakażonej VZV jest znacząco różna od autofagii w obrębie komórki zakażonej HSV, której genom zawiera dwa modyfikatory autofagii, ICP34.5 i US11 – obydwa nieobecne w VZV.

W kolejnym mechanizmie prowirusowym autofagia jest ściśle zaangażowana w internalizację – w której są wykorzystywane naturalne mechanizmy komórkowe służące w warunkach fizjologicznych między innymi do odżywiania się lub odbierania cząsteczek sygnałowych – i przeżycie HPV. W etapie początkowym HPV wiąże się z heparynosulfonowanymi proteoglikanami powierzchni komórki, a w etapie kolejnym przechodzą do receptorów wtórnych w celu wspomnianej internalizacji.

Za wykrywanie i przekazywanie sygnałów z zakażenia HPV16 w keratynocytach odpowiadają receptor naskórkowego

czynnika wzrostu (*epidermal growth factor receptor* – EGFR), a także receptor czynnika wzrostu keratynocytów (*keratinocyte growth factor receptor* – KGFR). Funkcje wymienionych receptorów służą aktywowaniu dalszych szlaków poprzedzających wczesną ekspresję białka wirusowego. Proces infekcji HPV zależy od stanu autofagii; efekt zakażenia może być bezpośrednio zwiększony przez hamowanie mechanizmu autofagii.

W zakażeniu wirusem Epsteina-Barr wyróżnia się dwie fazy: lityczną i latentną. W przeciwieństwie do bardziej ekspresyjnego cyklu litycznego EBV zakażenie latentne charakteryzuje się syntezą jedynie części białek wirusowych, w tym sześciu antygenów jądrowych (RNNA-1, -2, -3A, -3B, -3C i LP), trzech białek membranowych (LMP-1, -2A i -2B) oraz dwóch małych RNA kodowanych przez wirus Epsteina-Barr (EBERs). Ograniczona liczba elementów molekularnych wirusa w fazie latentnej może stanowić jeden z mechanizmów ucieczki wirusa. Wirusy po ominięciu procesu wykrycia przez mechanizm autofagii pozostają ukryte w cytozolu lub wakuolach.

Poza powyższym wirusy posiadają zdolność wykorzystywania przeznaczonych do recyklingu składników cytoplazmatycznych wydzielanych – przy udziale białek Atg – z komórek na drodze egzocytozy, którą wirusy wykorzystują do opuszczania komórek, tworzenia otoczek z materii cytozolu oraz pozyskiwania lipidów do otaczających je błon. Wymienione mechanizmy mogą skutkować zwiększoną odpornością opuszczających komórkę wirusowych wirionów, a także zmianę ich zachowania infekcyjnego. Wirusy ulegające egzocytozie wykorzystują

błony autofagiczne rozmaicie: pikornawirusy opuszczają zakażone komórki w pakietach owiniętych w błony autofagiczne, wirusy opryszczki rekrutują błony autofagiczne do otoczek własnych, natomiast para- i ortomyksowirusy przekierowują błony autofagiczne do błony komórkowej, co zwiększa wytrzymałość nabytej przez nie otoczki. Poza tym należący do pikornawirusów wirus polio (poliowirus) wykorzystuje białka podobne do acylotransferazy lecytyny (retinolu będącego elementem budulcowym tkanki mózgu i otoczki mielinowej komórek układu nerwowego, a także formy witaminy A), które działają jako enzymy metabolizujące fosfolipidy (PLA2G16), prezentujące przełączenie między wejściem a wyjściem wirusa, co pozwala uniknąć wykrycia wirusa i umożliwia dostarczenie genomu. Kolejny pikornawirus – wirus Coxsackie B3 (*Coxsackievirus B3* – CVB3) – wykorzystuje wirusową proteazę 2A, co prowadzi do rozszczepienia adaptora SQSTM1/p62 i zahamowania wirofagi. Autofagiczne niszczenie może także uniknąć, a nawet wykorzystać mechanizm autofagii do własnej korzyści, przewlekłe zakażający hepatocyty wirus zapalenia wątroby typu C (HCV).

Poza powyższym niektóre wirusy są wręcz zależne od komórkowego mechanizmu autofagii, która warunkuje pomyślne zakończenie ich cyklu życiowego. Reprezentantami tej grupy są należące do rodziny *Herpesviridae* gatunki herpeswirusów, w tym wirus pseudowścieklizny (*pseudorabies virus* – PRV) lub wirus zapalenia jelit kaczek (*duck enteritis virus* – DEV). Zakażenia wymienionymi wirusami prowadzą do zwiększonego przepływu autofagicznego, także dodatkowa autofagia wpływa na replikację wirusa, natomiast

hamowanie autofagii replikację utrudni. Podobnymi mechanizmami charakteryzuje się przenoszony przez zakażone komary wirus dengi (*dengue virus* – DENV). Po inokulacji DENV do ludzkiej skóry jednymi z pierwszych komórek, z którymi styka się wirus, są komórki dendrytyczne, które następnie promują systemową dystrybucję wirusa do dodatkowych komórek docelowych. DENV charakteryzuje się daleko idącą manipulacją w odniesieniu do autofagii, szczególnie odnoszącą się do szlaku transportu pęcherzyków, który obejmuje tworzenie cytozolowych autofagosomów.

ZAKAŻENIA GRZYBICZE

Spośród zasiedlających Ziemię 2,2–2,8 miliona gatunków grzybów, kolonizujących różnorodne nisze ekologiczne, w tym powłoki skórno-słuzówkowe i narządy wewnętrzne człowieka, niektóre szczepy mogą stanowić zagrożenie dla zdrowia człowieka – od łagodnego do poważnego oraz od jednostkowego do globalnego. Infekcje skóry obejmują około 25% światowej populacji, natomiast około 75% kobiet w ciągu swojego życia doświadczy co najmniej jednej objawowej infekcji sromu i pochwy. Z kolei grzybicze infekcje układu przyczyniają się do śmiertelności od 10 do 47% dotkniętych osób.

Zgodnie z ogłoszoną przez Światową Organizację Zdrowia listą patogenów grzybiczych główne pozycje zajmują gatunki *Candida*.

Zakażenia wywołane przez grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*

Do ustalonych przez WHO siedmiu gatunków grzybów o wysokim prioryecie cztery

należą do grzybów drożdżopodobnych z rodzaju *Candida* – są to: *Candida albicans* (*C. albicans*), *Candida tropicalis* (*C. tropicalis*), *Candida parapsilosis* (*C. parapsilosis*) i *Nakaseomyces glabratus* (*N. glabratus*) (dawniej *Candida glabrata*). Spośród wymienionych za 80% ludzkiej kandydozy odpowiada *C. albicans* – najczęstszy ludzki patogen grzybiczy, który pod względem częstości stanowi czwartą przyczynę szpitalnych zakażeń krwioobiegu, skutkującego około 40% śmiertelnością, zwłaszcza u osób z obniżoną odpornością oraz z dysbiozą mikrobiologiczną.

Candida, jako gatunki komensalne, kolonizują ludzką jamę ustną, narządy płciowe, przewód pokarmowy oraz skórę. Natomiast w stanach zaburzenia równowagi mikrobiologicznej, w tym neutropenii, przeszczepach narządów oraz terapii nowotworowej, omawiane grzyby mogą prowadzić do infekcji błon śluzowych lub zagrażających życiu zakażeń ogólnoustrojowych.

Najczęściej w mikrobiomie człowieka izolowany jest gatunek *C. albicans* – izolowany zarówno w stanach patogennych, jak i komensalnych. Funkcje patogenetyczne *C. albicans* zapewniają czynniki wirulencji, takie jak morfogeneza (przejście między formą komórkową a strzępkami), przełamanie bariery (W)/nieprzezroczystości (O), wydzielane proteazy asparaginowe (Saps) oraz adhezyny. *C. albicans* zawiera dziesięć wydzielanych Saps, które są kodowane przez geny SAP (*SAP1–SAP10*). Izolaty *C. albicans* od osób zakażonych wirusem HIV z kandydozą jamy ustnej oraz zasiedlania komensalnego osób zdrowych charakteryzują się zróżnicowaną ekspresją genów SAP 4-6. Saps uczestniczą w rozmaitych

funkcjach, w tym w ochronie przed białkami obronnymi gospodarza, tworzeniu biofilmu, a także przyleganiu do powierzchni tkanek. Z kolei do stanów związanych z żywicielem, stwarzających wysokie ryzyko zakażeń przez *C. albicans*, należą dysfunkcja układu odpornościowego, w tym neutropenia, a także uszkodzenie bariery śluzowej oraz dysbioza rezydentnej mikrobioty bakteryjnej.

C. albicans, jako oportunistyczny patogen, u podatnego gospodarza jest w stanie przemieszczać się przez barierę jelitową i rozprzestrzeniać się do innych narządów. Strzępki *C. albicans* wykazują zdolność wnikania do ludzkich komórek nabłonkowych poprzez dwa mechanizmy: endocytozę – stymulowaną przez nabłonek oraz aktywną penetrację – stymulowaną przez omawiany grzyb.

Inwazyjna kandydoza przebiega w trzech głównych etapach: 1) translokacja *C. albicans* przez błony śluzowe do krwiobiegu; 2) przetrwanie *C. albicans* w środowisku krwiobiegu; 3) ucieczka patogenu z krwiobiegu w celu wtórnego zakażenia tkanek i narządów.

C. albicans jest mikroorganizmem wysoce adaptowalnym, charakteryzującym się możliwością przejścia od stanu komensalnego do patogenu, co umożliwia wysoki zestaw czynników wirulencji, w szczególności zmiany morfologii oraz tworzenie biofilmów. Patogen prowadzi do rozwoju wyniszczających chorób błon śluzowych i skóry, a nawet do zakażenia ogólnoustrojowego mogącego zagrażać życiu. W tych przypadkach wskaźnik śmiertelności wynosi od 20 do 49%. Jakkolwiek *C. albicans* kolonizuje powierzchnie

błon śluzowych jamy ustnej lub pochwy, główny portal wejścia patogenu do krwiobiegu stanowi przewód pokarmowy. Mikrobiota jelitowa jest też zasadniczym źródłem rozprzestrzeniania się izolatów patogenu do krwi.

Zakażenia sromu i pochwy

Kolonizacja grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju *Candida*, w szczególności gatunku *C. albicans*, dotyczy ogółu ludzkości. U części osób rozwijają się zakażenia wywołane przez wymienione grzyby. Wśród zakażonych najbardziej powszechne są objawy ze strony układu moczowo-płciowego. Kandydoza sromu i pochwy (*vulvo-vaginal candidiasis* – VVC), nazywana również infekcją drożdżakową, jest powszechną infekcją grzybiczą spowodowaną nadmiernym wzrostem gatunków *Candida*, głównie *C. albicans*.

U kobiet dorosłych w warunkach fizjologicznych gatunki *Candida* zazwyczaj współistnieją z bakteriami ochronnymi w pochwie, w której dominują utrzymujące kwaśne środowisko pałeczki kwasu mlekowego (flora Döderleina), co zapobiega nadmiernemu rozrostowi patogenów grzybiczych. Natomiast czynniki takie jak niekontrolowana cukrzyca, stosowane antybiotyki, zaburzenia hormonalne, chorobowa lub polekowa immunosupresja, a także wybory stylu życia i diety, podeszły wiek oraz okres noworodkowy mogą zaburzać równowagę i zwiększać podatność na VVC. Namnażające się *C. albicans* przylegają do nabłonka pochwy i wykazują zdolność do tworzenia biofilmów, które są ściśle upakowanymi społecznościami komórek przylegającymi do biotycznych i abiotycznych

powierzchni tkanek, powierzchni błon komórkowych lub wszczepionych urządzeń medycznych; biofilmy są uznawane za najczęstszy stan wzrostu wielu gatunków mikroorganizmów, w tym *Candida*. W regulacji rozwoju biofilmu uczestniczy sieć transkrypcyjna. Biofilmy *C. albicans* są wysoce ustrukturyzowane, zawierają komórki drożdżopodobne, komórki pseudostrzępkowe oraz komórki strzępkowe otoczone macierzą pozakomórkową. W porównaniu do drobnoustrojów planktonicznych (swobodnie unoszących się) wykazują właściwości odmienne, w tym większą oporność na leki oraz zaburzenia fizyczne.

Zdolność gatunków rodzaju *Candida* (*Candida* spp.) do tworzenia biofilmów ma zasadnicze znaczenie dla patogenności wymienionych grzybów i jest istotnym czynnikiem wirulencji w VVC. Poza tym do metod nabywania odporności na leki przeciwgrzybicze należy ekspresja genów oporności na leki, która jest związana z wyższą opornością biofilmów *Candida*.

W adhezji komórek grzyba oraz wirulencji biofilmu kluczową rolę odgrywają białka powierzchniowe komórek, w tym Hwp1, Als1 i Als2, a także białka związane ze ścianą komórkową, takie jak Sun41. W kontekście molekularnym do immunopatologii gospodarza przyczynia się również inflamasom NLRP3, a także wydzielane przez strzępki aspartylowe proteinyazy, w szczególności SAP4-6. Z kolei we wzroście *Candida* spp. uczestniczą, występujące w obrębie transkryptomu, transkrypty niekodujące syntezę białek. W efekcie nadmierny rozrost komórek grzyba indukuje reakcję zapalną oraz wyzwała objawy VVC.

Zakażenia mieszków włosowych wywołane przez *Candida*

Zapalenie mieszków włosowych jest stanem zapalnym skóry rozwijającym się w mieszkach włosowych. Większość przypadków rozwija się w wyniku infekcji bakteryjnych. Możliwe jest jednak także zapalenie wywołane przez gatunki *Candida* (*Candida folliculitis*). Ten typ zapalenia należy do dolegliwości występujących rzadko i dotyczących zwłaszcza dorosłych mężczyzn z obniżoną odpornością. Komórki T Vδ1, świeżo wyizolowane od osób zakażonych HIV, proliferują i produkują TNF-α oraz IL-17 w odpowiedzi na zakażenia *C. albicans*, co wskazuje na rolę wymienionych komórek w zakażeniach oportunistycznych. Poza tym zapalenie mieszków włosowych okolicy łonowej może występować u immunokompetentnych kobiet z nawracającą drożdżycą pochwy, szczególnie ze współistniejącą cukrzycą.

Klinicznie *Candida folliculitis* manifestuje się występowaniem małych, swędzących krost na podłożu rumieniowym, zlokalizowanych w okolicy owłosionej skóry głowy, brody, tułowia i łona. Zmiany o ciężkim przebiegu mogą prowadzić do utraty włosów oraz rozwoju blizn.

Autofagia w zakażeniach grzybami drożdżopodobnymi z rodzaju *Candida*

Obrona gospodarza przed zakażeniami grzybiczymi opiera się na wielorakich mechanizmach, które pozwalają komórkom gospodarza rozpoznawać i reagować na inwazję patogenów. Istotną rolę w obronie odgrywa układ odpornościowy monitorujący mikrobiotę rezydentną. Do mechanizmów

obronnych należą: produkcja peptydów przeciwdrobnoustrojowych oraz immunoglobuliny A, wydzielanie śluzu, a także rekrutacja wyspecjalizowanych komórek fagocytyzujących, takich jak makrofagi, neutrofile i komórki dendrytyczne (w naskórku – komórki Langerhansa), w których funkcje pełnią udział receptory rozpoznające wzorce.

Autofagia jest niezbędna dla funkcji bariery skórnej. Jest to jeden z mechanizmów, za pomocą którego komórki gospodarza chronią się przed wewnątrzkomórkowymi zakażeniami grzybiczymi, w tym *C. albicans*. W aktywacji programu autofagii uczestniczy w sposób sekwencyjny ponad 30 białek Atg (genów *ATG* związanych z autofagią), a także dwa systemy koniugacji podobne do ubikwityny, które są reprezentowane przez kompleksy białkowe LC3 (*ATG8*) oraz *ATG5/ATG12/ATG16L1*. Początkowe i wczesne struktury autosomalne wywodzą się z poddomen wzbogaconych w 3-trifosforan 1-fosfatydylinozytolu (PI3P) błony siateczki śródplazmatycznej (omegasomamy). Poddomeny umożliwiają rekrutację białek wiążących PI3P, w tym WIP12, promujących wydłużanie błony autosomalnej oraz stabilizację systemów koniugacji podobnych do ubikwityny.

Bezpośrednim czynnikiem wywołującym autofagię może być sygnalizacja z receptorów, które rozpoznają wzorce (PRR) wykrywające grzyby, natomiast czynnikami pośrednimi – cytokiny prozapalne, w tym TNF- α , IFN- γ oraz IL-6 i IL-1. Zarodniki *Candida*, żywe oraz zabite podwyższoną temperaturą, są silnymi induktorami tworzenia punktów LC3 oraz konwersji LC3-I do LC3-II. Żywe *Candida* mogą

indukować autofagię i/lub fagocytozę związaną z LC3 (LAP), natomiast zabite ciepłem *C. albicans* rekrutują czyste ładunki związane z LC3 wokół zarodników. W ładunkach związanych z LC3 żywe *C. albicans* są pochłaniane słabo. Mimo to autofagia (lub LAP) chronią gospodarzy przed zakażeniem omawianym patogenem grzybiczym. Na ochronną rolę autofagii (lub LAP) w zakażeniu gatunkami *Candida* częściowy wpływ wywiera zwiększona aktywność grzybobójcza w komórkach mieloidalnych gospodarza, w tym ekspresja ROS oraz wydajność fagocytozy.

Autofagię i patogenność wywołaną uszkodzeniem DNA w *C. albicans* reguluje, stanowiąca krytyczny szlak odpowiedzi, sygnalizacja Mec1 (homolog ludzkiego ATR) – Rad53 (homolog ludzkiego Chk2), do czego są wymagane białka Atg, w tym rekrutowane do miejsc montażu fagosomów Atg1 i Atg13, a także dwa regulatory autofagii wywołanej uszkodzeniami DNA – Psp2 i Dcp2. Autofagia może również ułatwiać śmierć komórek poprzez promowanie degradacji białek naprawiających uszkodzenia DNA.

Autofagia odgrywa istotną rolę w usuwaniu patogenów wewnątrzkomórkowych. U kobiet z kandydozą sromu i pochwy (VVC) inwazja *C. albicans* prowadzi do aktywacji autofagii jako mechanizmu obronnego komórek nabłonka pochwy (*vaginal epithelial cells* – VEC) gospodarza, co poprawia przeżywalność komórek pochwy po zakażeniu; komórki pochwy z aktywną autofagią są w stanie przetrwać uszkodzenie spowodowane zakażeniem *C. albicans*, natomiast komórki z autofagią wadliwą ulegają zakażeniu.

Autofagia jest również zaangażowana w tworzenie biofilmu oraz lekooporność *C. albicans*, przy czym aktywność autofagii, w porównaniu do biofilmów przedwcześnie dojrzających, jest wyższa w dojrzających biofilmach. Wraz ze zmianą autofagii zmienia się wrażliwość biofilmów *C. albicans* na środki przeciwrzybicze. Wraz ze stosowaniem środków przeciwrzybiczych wzrasta aktywność fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase* – ALP) i poziom ROS biofilmów *C. albicans*, w których mogą również pojawiać się autofagosomy.

Kluczowymi komórkami fagocytarnymi w odporności wrodzonej, które odgrywają istotną rolę w obronie przed inwazyjnymi patogenami grzybiczymi, w tym inwazyjną kandydozą i aspergilozą, są neutrofile; uczestniczą one w kontroli wczesnych stadiów infekcji grzybiczej poprzez szereg przeciwrzybiczych mechanizmów efektorowych. W skład wymienionych mechanizmów wchodzi produkcja reaktywnych pośredników tlenu, uwalnianie enzymów przeciwdrobnoustrojowych oraz tworzenie pozakomórkowych pułapek neutrofilowych (NET). Wysoką podatność na zakażenia grzybicze wykazują osoby z pierwotnym (pierwotna choroba ziarniniakowa) lub nabytym (terapia immunosupresyjna) niedoborem neutrofilii. Ryzyko inwazyjnej kandydozy zwiększa także długotrwałe stosowanie glikokortykoidów, które hamują wydzielanie cytokin zapalnych przez makrofagi i utrudniają autofagię.

W odpowiedzi na różne patogeny grzybicze ludzkie neutrofile wykazują aktywność transkrypcyjną. Profile transkrypcyjne oraz ścieżki związane ze stresem w neutrofilach

w trakcie zakażeń grzybiczych wykazują różnorodność funkcjonalną, a także zdolność adaptacji. U wszystkich patogenów grzybiczych odpowiedź transkrypcyjna jest w dużej mierze powtarzalna u wszystkich patogenów w kategoriach aktywacji szlaku cytokin. Istnieją natomiast różnice w wielkości różnicowo ekspresjonowanych genów (*differentially expressed genes* – DEG), przy czym *C. albicans* indukuje wysoki efekt transkrypcyjny; indukowana przez *C. albicans* odpowiedź transkrypcyjna w neutrofilach, mierzona ilością i zakresem zmian regulowanych genów, wynosi 1446. Genem regulowanym po stymulacji grzybiczej (również bakteryjnej) jest gen *LRRK1*. Wymieniony gen, regulowany przez *C. albicans* w górę, pełni również rolę ważnego regulatora autofagii wykazującej w zakażeniach grzybiczych efekt ochronny.

Podobna regulacja przez patogeny grzybicze dotyczy specyficznych sygnatur genowych związanych ze śmiercią komórek, co potencjalnie zwiększa podatność neutrofilii na autofagię, piroptozę oraz tworzenie pozakomórkowych pułapek neutrofilii (NET).

Regulacja transkrypcyjna zależy od modyfikacji chromatyny przez deacetylazy histonowe (HDAC). Kluczową rolę w wirulencji *C. albicans* odgrywa kompleks Rpd3 HDAC; składnikiem Rpd3 jest Pho23, u drożdży zidentyfikowany jako główny represor autofagii. Usunięcie Pho23 zmniejsza wydzielanie proteazy i wzrost nitkowaty omawianego grzyba. Poza tym Pho23 odgrywa również ważną rolę w regulacji transkrypcyjnej wielu procesów fizjologicznych, a także jest wymagany do wirulencji *C. albicans*.

Jednakże zależny od ekspresji genu *IRF7* czynnik regulujący interferon 7 (*IFN regulatory factor 7* – *IRF7*) nasila zakażenie *C. albicans* poprzez upośledzenie fagocytozy zależnej od CD209 oraz zabijanie mechanizmu zależnego od autofagii w makrofagach, na który wpływa oś p53-AMPK-mTOR.

Zakażenia pleśniami z rodzajów

Aspergillus i *Penicillium*

Nitkowate pleśnie z rodzaju *Aspergillus* (*A*) obejmują ponad 340 gatunków, spośród których do najbardziej pospolitych należą *A. terreus*, *A. flavipes*, *A. fumigatus* i *A. ochraceus*. Spośród wymienionych *A. fumigatus* jest najczęstszym oportunistycznym patogenem pleśni przenoszonym drogą powietrzną i wywołującym inwazyjne, często śmiertelne choroby. Poza *C. albicans* i *Histoplasma capsulatum* (*H. capsulatum*) *A. fumigatus* jest kolejnym patogenem stanowiącym wyzwanie dla współczesnej medycyny. *H. capsulatum*, jako termicznie dymorficzny grzyb wywołujący mykozę układu, wychodzi poza zakres niniejszego opracowania.

Wyszczególnione gatunki pleśni wytwarzają szeroki i zróżnicowany chemicznie zakres metabolitów, takich jak poliketydy, steroidy, alkaloidy i terpenoidy. Gatunki *Aspergillus* wytwarzają metabolity wykazujące istotne właściwości przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze oraz przeciwzapalne.

Pleśnie z rodzaju *Aspergillus*, podobnie jak pleśnie niedermatofityczne z rodzaju *Penicillium*, mają jednak także zdolność tworzenia biofilmów, które są wyjątkowo odporne na terapię przeciwgrzybicze dzięki szeregowi adaptacyjnych mechanizmów

oporności niezależnych od zdefiniowanych zmian genetycznych. Pleśnie obydwu omawianych rodzajów wytwarzają patulinę (*patulin* – *PAT*). Niezbędna do zakażenia *PAT* jest jedną z najczęstszych mykotoksyn występujących w spleśniałych owocach. Do najbardziej ryzykownych dróg narażenia na *PAT* jest jej kontakt ze skórą.

Autofagia w zakażeniach grzybami pleśniowymi

W celu usunięcia patogenów grzybiczych ze środowiska wewnątrzkomórkowego komórki odporności wrodzonej wykorzystują dwie ścieżki autofagiczne: 1) ścieżkę kanoniczną; 2) ścieżkę niekanoniczną, określaną również jako ścieżkę związaną z mikrotubulami 1A/1B-łańcucha lekkiego 3 (*LC3*) (*LAP*). Kluczową rolę w oczyszczaniu *Aspergillus* przez komórki gospodarza odgrywają łańdunki związane z *LC3*. Zarodniki *A. fumigatus* fagocytowane przez makrofagi indukują powstawanie autofagii związanej z *LC3* (*LAP*). Natomiast autofagia tłumi stan zapalny wywołany przez inflamasom podczas zakażenia wymienionym grzybem. Jednak makrofagi pozbawione *NADPH* oksydazy 2 (*NADPH oxidase 2* – *NOX2*) – białka, które u ludzi jest kodowane przez gen *NOX2* i które jest enzymem generującym nadadtlenek tworzący reaktywne formy tlenu (*ROS*) – nie są zdolne, by translokować *LC3* do fragmentów zawierających *Aspergillus*, podobną dysfunkcję wykazują makrofagi pozbawione bekliny-1, Rubikonu 1 oraz *Atg7*. Brakiem rekrutacji *LC3* wokół fagosomów zawierających *Aspergillus* charakteryzują się chorzy z przewlekłą chorobą ziarniniakową (*chronic granulomatous disease* – *CGD*), u której

podłoża leżą defekty genetyczne w oksydazie NADPH; chorzy wykazują wysoką podatność na aspergilozę. Do kolejnych czynników rozwoju inwazyjnej aspergilozy należą kortykosteroidy blokujące rekrutację białek Atg. Natomiast rolę ochronną przed inwazyjną aspergilozą pełni blokada receptora interleukiny 1 (IL-1R).

Z kolei PAT indukuje funkcje proprzeżyciowe grzyba poprzez hamowanie autofagii oraz akumulację adaptora p62. Funkcja proprzeżyciowa p62 wynika z cytoprotekcyjnej reakcji stresowej siateczki śródplazmatycznej (ER), która jest zależna od aktywnych form tlenu (ROS) w keratynocytach. Do akumulacji p62 oraz autofagii aktywowanej poprzez generację ROS, MyD88 i czynnik 6 związany z receptorem TNF (*TNF receptor-associated factor 6* – TRAF6) prowadzą aktywowane receptory TLR2/6 oraz TLR4. p62 promuje generowanie cytokin zapalnych za pośrednictwem NF- κ B. Z kolei receptory EGFR i KGFR odpowiadają za wykrywanie stymulacji przez HPV. HPV po związaniu z heparanosulfonowanymi proteoglikanami przemieszcza się do receptorów EGFR i KGFR, w czym uczestniczy aktywacja dalszej ścieżki PI3K/Akt/mTOR/. W drodze transportu HPV ulegają asocjacji z Rab5. W konsekwencji dochodzi do zakłócania apoptozy w drodze sygnalizacji Erk 1/2. PAT hamuje również autofagię poprzez zmniejszoną aktywność enzymów lizosomalnych katepsyny B i katepsyny D. Sygnały proprzeżyciowe zainicjowane przez autofagię, hamowaną przez PAT, mogą przyczyniać się do inicjowania karcynogenezy skóry.

W porównaniu do *C. albicans* w odpowiedzi na patogeny *A. fumigatus* występuje niższy

efekt transkrypcyjny dotyczący wielkości różnicowo ekspresjonowanych genów (DEG); kanaliki zarodkowe *Aspergillus* indukują efekt transkrypcyjny na poziomie 429 genów (jak wyżej wykazano – *C. albicans* 1446 genów). Wymieniony efekt wskazuje na zmniejszoną podatnością neutrofilii na autofagię.

Piśmiennictwo

Autofagia w chorobach skóry

1. Cadwell K., Liu J.Y., Brown S.L., Miyoshi H., Loh J., Lennerz J.K. i wsp., *A key role for autophagy and the autophagy gene Atg11611 in mouse and human intestinal Paneth cells*, *Nature* 2008, 456(7219), 259–263, doi: 10.1038/nature07416.
2. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X. i wsp., *Autophagy in skin diseases*, *Dermatology* 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
3. Jin S., White E., *Tumor suppression by autophagy through the management of metabolic stress*, *Autophagy* 2008, 4(5), 563–566, doi: 10.4161/auto.5830.
4. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, *Biomedicines* 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
5. Malicdan M.C., Noguchi S., Nonaka I., Saftog P., Nishino I., *Lysosomal myopathies: an excessive build-up in autophagosomes is too much to handle*, *Neuromuscul. Disord.* 2008, 18(7), 521–529, doi: 10.1016/j.nmd.2008.04.010.
6. Mizushima N., *Autophagy: process and function*, *Genes Dev.* 2007, 21(22), 286–2873, doi: 10.1101/gad.1599207.

7. Orvedahl A., Levine B., *Eating the enemy within: autophagy in infectious diseases*, Cell Death Differ 2009, 16(1), 57–69, doi: 10.1038/cdd.2008.130.
8. Yang Z., Klionsky D.J., *Eaten alive: a history of macroautophagy*, Nat. Cell Biol. 2010, 12(9), 814–822, doi: 10.1038/ncb0910-814.
9. Yen W.-L., Klionsky D.J., *How to live long prosper: autophagy, mitochondria, and aging*, Physiology (Bethesda) 2008, 23, 248–262, doi: 10.1152/physiol.00013.2008.
2. Case E.D.R., Chong A., Wehrly T.D., Hansen B., Child R., Hwang S. i wsp., *The Francisella O-antigen mediates survival in the macrophage cytosol via autophagy avoidance*, Cell. Microbiol. 2014, 16(6), 862–877, doi: 10.1111/cmi.12246.
3. Fiskin E., Bionda T., Dikic I., Behrends C., *Global analysis of host and bacterial ubiquitinome in response to Salmonella Typhimurium infection*, Mol. Cell. 2016, 62(6), 967–981, doi: 10.1016/j.molcel.2016.04.015.
4. Gomes L.C., Dikic I., *Autophagy in antimicrobial immunity*, Mol. Cell 2014, 54(2), 224–233, doi: 10.1016/j.molcel.2014.03.009.
5. Gutierrez M.G., Master S.S., Singh S.B., Taylor G.A., Colombo M.I., Deretic V., *Autophagy is a defense mechanism inhibiting BCG and Mycobacterium tuberculosis survival in infected macrophages*, Cell 2004, 119(6), 753–766, doi: 10.1016/j.cell.2004.11.038.
6. Heath R.J., Goel G., Baxt L.A., Rush J.S., Mohanan V., Paulus G.L.C. i wsp., *RNF166 determines recruitment of adaptor proteins during antibacterial autophagy*, Cell Rep. 2016, 17(9), 2183–2194, doi: 10.1016/j.celrep.2016.11.005.
7. Katsuragi Y., Ichimura Y., Komatsu M., *p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor*, FEBS J. 2015, 282(24), 4672–4878, doi: 10.1111/febs.13540.

Choroby infekcyjne skóry

1. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
2. Pan Y., Cai W., Huang J., Cheng A., Wang M., Yin Z. i wsp., *Pyroptosis in development, inflammation and disease*, Front. Immunol. 2022, 13, doi: 10.3389/fimmu.2022.991044.
3. Schmid D., Dengiel J., Schoor O., Stevanovic S., Münz C., *Autophagy in innate and adaptive immunity against intracellular pathogens*, J. Mol. Med. (Berl.) 2006, 84(3), 194–202, doi: 10.1007/s00109-005-0014-4.
4. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarkar S., Kumar D., *Selective autophagy and xenophagy in infection and disease*, Front. Cell Dev. Biol. 2018, 6, 147, doi: 10.3389/fcell.2018.00147.

Zakażenia bakteryjne skóry

1. Birmingham C.L., Smith A.C., Bakowski M.A., Yoshimori T., Brumell

8. Kelley N., Jeltema D., Duan Y., He Y., *The NLRP3 inflammasome: an overview of mechanisms of activation and regulation*, Int. J. Mol. 2019, 20(13), doi: 10.3390/ijms20133328.
9. Khaminets A., Behl C., Dikic I., *Ubiquitin-dependent and independent signals in selective autophagy*, Trends Cell Biol. 2016, 26(1), 6–16, doi: 10.1016/j.tcb.2015.08.010.
10. Knodler L.A., Celli J., *Eating the strangers within: host control of intracellular bacteria via xenophagy*, Cell. Microbiol. 2011, 13(9), 1319–1327, doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01632.x.
11. Li L., Chen X., Gu H., *The signaling involved in autophagy machinery in keratinocytes and therapeutic approaches for skin diseases*, Oncotarget 2016, 7(31), 50682–50697, doi: 10.18632/oncotarget.9330.
12. Ogawa M., Nakagawa I., Yoshikawa Y., Hain T., Chakraborty T., Sakawa C., *Streptococcus-, Shigella-, and Listeria-induced autophagy*, Methods Enzymol. 2009, 452, 363–381, doi: 10.1016/S0076-6879(08)03622-7.
13. Ogawa M., Yoshimori T., Suzuki T., Sagara H., Mizushima N., Sasakawa C., *Escape of intracellular Shigella from autophagy*, Science 2005, 307(5710), 727–731, doi: 10.1126/science.1106036.
14. Py B.F., Lipinski M.M., Yuan J., *Autophagy limits Listeria monocytogenes intracellular growth in the early phase of primary infection*, Autophagy 2007, 3(2), 117–125, doi: 10.4161/auto.3618.
15. Shahnazari S., Yen W.L., Birmingham C.L., Shiu J., Namolovan A., Zheng Y.T. i wsp., *A diacylglycerol-dependent signaling pathway contributes to regulation of antibacterial autophagy*, Cell Host Microbe. 2010, 8(2), 137–146, doi: 10.1016/j.chom.2010.07.002.
16. Sorbara M.T., Girardin S.E., *Emerging themes in bacterial autophagy*, Curr. Opin. Microbiol. 2015, 23, 163–170, doi: 10.1016/j.mib.2014.11.020.
17. Thurston T.L.M., Ryzhakov G., Bloor S., von Muhlinen N., Randow F. i wsp., *The TBK1 adaptor and autophagy receptor NDP52 restricts the proliferation of ubiquitin-coated bacteria*, Nat. Immunol. 2009, 10(11), 1215–1221, doi: 10.1038/ni.1800.
18. Thurston T.I.M., Wandel M.P., von Muhlinen N., Foeglein A., Randow F., *Galectin 8 targets damaged vesicles for autophagy to defend cells against bacterial invasion*, Nature 2012, 482(7385), 414–418, doi: 10.1038/nature10744.
19. Xiao Y., Cai W., *Autophagy and bacterial infection*, Adv. Exp. Med. Biol. 2020, 1207, 413–423, doi: 10.1007/978-981-15-4272-5_29.

Zakażenia gronkowcowe

1. Amano A., Nakagawa I., Yoshimori T., *Autophagy in innate immunity against intracellular bacteria*, J. Biochem. 2006, 140(2), 161–166, doi: 10.1093/jb/mvj162.
2. Arroyo D.S., Soria J.A., Gaviglio E.A., Garcia-Keller C., Cancela L.M., Rodriguez-Galan M.C. i wsp., *Toll-like receptor 2 ligands promote microglial cell death by inducing autophagy*,

- FASEB J. 2013, 27(1), 299–312, doi: 10.1096/fj.12-214312.
3. Askarian F., Wagner T., Jogannessen M., Nizet V., *Staphylococcus aureus* modulation of innate immune responses through Toll-like (TLR), (NOD)-like (NLR) and C-type lectin (CLR) receptors, FEMS Microbiol. Rev. 2018, 42(5), 656–671, doi: 10.1093/femsre/fuy025.
 4. Adler A., Temper V., Block C.S., Abramson N., Moses A.E., *Panton-Valentine leukocidin-producing Staphylococcus aureus*, Emerg. Infect. Dis. 2006, 12(11), 1789–1790, doi: 10.3201/eid1211.060726.
 5. Baba-Moussa L., Sina H., Scheftel J.M., Moreau B., Sainte-Marie D., Kotchooni S.O. i wsp., *Staphylococcal Panton-Valentine leucocidin as a major virulence factor associated to furuncles*, PLOS One 2011, 6(10), doi: 10.1371/journal.pone.0025716.
 6. Berends E.T.M., Horswill A.R., Haste N.M., Monestier M., Nizet V., Köckritz-Blickwede M., *Nuclease expression by Staphylococcus aureus facilitates escape from neutrophil extracellular traps*, J. Innate. Immun. 2010, 2(6), 576–586, doi: 10.1159/000319909.
 7. Calus L., Derycke L., Dullaers M., Van Zele T., De Ruyck N., Perez-Novo C. i wsp., *IL-21 is increased in nasal polyposis and after stimulation with Staphylococcus aureus enterotoxin B*, Int. Arch. Allergy Immunol. 2017, 174(3–4), 161–169, doi: 10.1159/000481435.
 8. Chen H., Zhang J., He Y., Lv Z., Liang Z., Chen J. i wsp., *Exploring the role of Staphylococcus aureus in inflammatory diseases*, Toxins (Basel) 2022, 14(7), doi: 10.3390/toxins14070464.
 9. Christofferson D.E., Yuan J., *Necroptosis as an alternative form of programmed cell death*, Curr. Opin. Cell Biol. 2010, 22(2), 263–268, doi: 10.1016/j.ceb.2009.12.003.
 10. Cole J., Aberdein J., Jubrail J., Dockrell D.H., *The role of macrophages in the innate immune response to Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus: mechanisms and contrasts*, Adv. Microb. Physiol. 2014, 65, 125–202, doi: 10.1016/bs.ampbs.2014.08.004.
 11. Covas G., Vaz F., Henriques G., Pinho M.G., Filipe S.R., *Analysis of cell wall teichoic acids in Staphylococcus aureus*, Methods. Mol. Biol. 2016, doi: 10.1007/978-1-4939-3676-2_15.
 12. Del Giudice P., *Skin infections caused by Staphylococcus aureus*, Acta Derm. Venerol. 2020, 100(9), doi: 10.2340/00015555-3466.
 13. Del Giudice P., Bes M., Hubiche T., Blanc V., Roudière L., Lina G. i wsp., *Panton-Valentine leukocidin-positive Staphylococcus aureus strains are associated with follicular skin infections*, Dermatology 2011, 222(2), 167–170, doi: 10.1159/000324044.
 14. Demos M., McLeod M.P., Nouri K., *Recurrent furunculosis: a review of the literature*, Br. J. Dermatol. 2012, 167(4), 725–732, doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11151.x.
 15. Doudoulakalis A., Spiliopoulou I., Giormezis N., Syridou G., Nika A., Bozavoutoglou E. i wsp., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*

- transmission and hospital-acquired bacteremia in a neonatal intensive care unit in Greece*, J. Infect. Chemother. 2022, 28(2), 176–180, doi: 10.1016/j.jiac.2021.07.013.
16. DuMont A.L., Yoong P., Surewaard B.G.J., Benson M.A., Nijland R., van Strijp J.A.G. i wsp., *Staphylococcus aureus elaborates leukocidin AB to mediate escape from within human neutrophils*, Infect. Immun. 2013, 81(5), 1830–1834, doi: 10.1128/IAI.00095-13.
 17. Flannagan R.S., Heit B., Heinrichs D.E., *Antimicrobial mechanisms of macrophages and the immune evasion strategies of Staphylococcus aureus*, Pathogens 2015, 4(4), 826–968, doi: 10.3390/pathogens4040826.
 18. Flannagan R.S., Heit B., Heinrichs D.E., *Intracellular replication of Staphylococcus aureus in mature phagolysosomes in macrophages precedes host cell death, and bacterial escape and dissemination*, Cell. Microbiol. 2016, 18(4), 514–535, doi: 10.1111/cmi.12527.
 19. Foster T.J., *The MSCRAMM family of cell-wall-anchored Surface proteins of Gram-positive cocci*, Trends Microbiol. 2019, 27(11), 927–941, doi: 10.1016/j.tim.2019.06.007.
 20. Fox P.G., Schiavetti F., Rappuoli R., McLoughlin R.M., Bagnoli F., *Staphylococcal protein A induces leukocyte necrosis by complexing with human immunoglobulins*, mBio 2021, 12(3), doi: 10.1128/mBio.00899-21.
 21. Frazee B.W., *Diabetic foot infections in the Emergency Department*, Emerg. Med. Clin. North. Am. 2024, 42(2), 267–285, doi: 10.1016/j.emc.2024.01.003.
 22. Gibson J.F., Prajsnar T.K., Hill C.J., Tooke A.K., Serba J.J., Tonge R.D. i wsp., *Neutrophils use selective autophagy receptor Sqstm1/p62 to target Staphylococcus aureus for degradation in vivo in zebrafish*, Autophagy 2021, 17(6), 1448–1457, doi: 10.1080/15548627.2020.1765521.
 23. Gresham H.D., Lowrance J.H., Caver T.E., Wilson B.S., Cheung A.L., Lindberg F.P., *Survival of Staphylococcus aureus inside neutrophils contributes to infection*, J. Immunol. 2000, 164(7), 3713–3722, doi: 10.4049/jimmunol.164.7.3713.
 24. Grosz M., Kolter J., Paprotka K., Winkler A.C., Schäfer D., Chatterjee S.S. i wsp., *Cytoplasmic replication of Staphylococcus aureus upon phagosomal escape triggered by phenol-soluble modulin α* , Cell. Microbiol. 2014, 16(4), 451–465, doi: 10.1111/cmi.12233.
 25. Hayes S.M., Biggs T.C., Goldie S.P., Harries P.G., Walls A.F., Allan R.N. i wsp., *Staphylococcus aureus internalization in mast cells in nasal polyps: characterization of interactions and potential mechanisms*, J. Allergy Clin. Immunol. 2020, 145(1), 147–159, doi: 10.1016/j.jaci.2019.06.013.
 26. Houtak G., Nepal R., Bouras G., Shaghayagh G., Bennett C., Finnie J. i wsp., *Staphylococcus aureus biofilm-secreted factors cause mucosal damage, mast cell infiltration, and goblet cell hyperplasia in a rat rhinosinusitis model*, Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(6), doi: 10.3390/ijms25063402.

27. Imanishi I., Nicolas A., Caetano A.B., Castro T.L.P., Tartaglia N.R., Mariutti R. i wsp., *Exfoliative toxin E, a new Staphylococcus aureus virulence factor with host-specific activity*, Sci. Rep. 2019, 9(1), 16336, doi: 10.1038/s41598-019-52777-3.
28. Ionin B., Hammamieh R., Shupp J.W., Das R., Pontzer C.H., Jett M. i wsp., *Staphylococcal enterotoxin B causes differential expression of Rnd3 and RhoA in renal proximal tubule epithelial cells while inducing actin stress fiber assembly and apoptosis*, Microb. Pathog. 2008, 45(5–6), 303–309, doi: 10.1016/j.micpath.2008.07.002.
29. Jin T., Zhu Y.L., Li J., Shi J., He X.Q., Ding J. i wsp., *Staphylococcal protein A, Panton-Valentine leukocidin and coagulase aggravate the bone loss and bone destruction in osteomyelitis*, Cell Physiol. Biochem. 2013, 32(2), 322–333, doi: 10.1159/000354440.
30. Jorgensen I., Miao E.A., *Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens*, Immunol. Rev. 2015, 265(1), 130–142, doi: 10.1111/imr.12287.
31. Ki V., Rotstein C., *Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care*, Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol. 2008, 19(2), 173–184, doi: 10.1155/2008/846453.
32. Kim T., Chong Y.P., Park K.H., Bang K.M., Park S.J., Kim S.H. i wsp., *Clinical and microbiological factors associated with early patient mortality from methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia*, Korean J. Intern. Med. 2019, 34(1), 184–194, doi: 10.3904/kjim.2016.351.
33. Kitur K., Wachtel S., Brown A., Wickersham M., Paulino F., Peñaloza H.F. i wsp., *Necroptosis promotes Staphylococcus aureus clearance by inhibiting excessive inflammatory signaling*, Cell Rep. 2016, 16(8), 2219–2230, doi: 10.1016/j.celrep.2016.07.039.
34. Kline S.N., Orlando N.A., Lee A.J., Wu M.J., Zhang J., Youn C. i wsp., *Staphylococcus aureus proteases trigger eosinophil-mediated skin inflammation*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2024, 121(6), doi: 10.1073/pnas.2309243121.
35. Kline S.N., Saito Y., Archer N.K., *Staphylococcus aureus proteases: orchestrators of skin inflammation*, DNA Cell Biol. 2024, e2309243121, doi: 10.1089/dna.2024.0134.
36. Kmiecik W., Szewczyk E.M., *Cytolizyny – czynniki zjadliwości Staphylococcus intermedius i Staphylococcus Pseudintermedius*, Post. Mikrobiol. 2015, 54(4), 354–363.
37. Krishna S., Miller L.S., *Host-pathogen interactions between the skin and Staphylococcus aureus*, Curr. Opin. Microbiol. 2012, 15(1), 28–35, doi: 10.1016/j.mib.2011.11.003.
38. Kubica M., Guzik K., Koziel I., Zarebski M., Richten W., Gajkowska B. i wsp., *A potential new pathway for Staphylococcus aureus dissemination: the silent survival of S. aureus phagocytosed by human monocyte-derived macrophages*, PLOS One 2008, 3(1), doi: 10.1371/journal.pone.0001409.

39. Lacey K.A., Geoghegan J.A., McLo-ughlin R.M., *The role of Staphylococcus aureus virulence factors in skin infection and their potential as vaccine antigens*, Pathogens 2016, 5(1), doi: 10.3390/pathogens5010022.
40. Ladhani S., *Understanding the mechanism of action of the exfoliative toxins of Staphylococcus aureus*, FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2003, 39(2), 181–189, doi: 10.1016/S0928-8244(03)00225-6.
41. Le K.Y., Otto M., *Quorum-sensing regulation in staphylococci-an overview*, Front. Microbiol. 2015, 6, doi: 10.3389/fmicb.2015.01174.
42. Levy A.L., Simpson G., Skinner R.B., *Medical pearl: circle of desquamation-a clue to the diagnosis of folliculitis and furunculosis caused by Staphylococcus aureus*, J. Am. Acad. Dermatol. 2006, 55(6), 1079–1080, doi: 10.1016/j.jaad.2006.08.021.
43. Leyva-Castillo J.-M., Das M., Kane J., Strakosha M., Singh S., Wong D.S.H., *Basophil-derived IL-4 promotes cutaneous Staphylococcus aureus infection*, JCI Insight. 2021, 6(21), doi: 10.1172/jci.insight.149953.
44. Liu H., Archer N.K., Dillen C.A., Wang Y., Ashbaugh A.G., Ortines R.V. i wsp., *Staphylococcus aureus epicutaneous exposure drives skin inflammation via IL-36-mediated T cell responses*, Cell Host Microbe. 2017, 22(5), 653–666, doi: 10.1016/j.chom.2017.10.006.
45. Mannschreck D., Feig J., Selph J., Cohen B., *Disseminated bullous impetigo atopical dermatitis: case series and literature review*, Pediatr. Dermatol. 2020, 37(1), 103–108, doi: 10.1111/pde.14032.
46. Marchitto M.C., Dillen C.A., Liu H., Miller R.J., Archer N.K., Ortines R.V. i wsp., *Clonal Vy6+Vδ4+ T cells promote IL-17-mediated immunity against Staphylococcus aureus skin infection*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2019, 116(22), 10917–10926, doi: 10.1073/pnas.1818256116.
47. Mariutti R.B., Souza T.A.C.B., Ullah A., Caruso I.P., de Moraes F.R., Zaphorlin L.M. i wsp., *Crystal structure of Staphylococcus aureus exfoliative toxin D-like protein: structural basis for the high specificity of exfoliative toxins*, Biochem. Biophys. Res. Commun. 2015, 467(1), 171–177, doi: 10.1016/j.bbrc.2015.08.083.
48. Matsumoto M., Nakagawa S., Zhang L., Nakamura Y., Villaruz A.E., Otto M. i wsp., *Interaction between Staphylococcus Agr virulence and neutrophils regulates pathogen expansion in the skin*, Cell Host Microbe. 2021, 29(6), 930–940, doi: 10.1016/j.chom.2021.03.007.
49. Moran G.J., Krishnadasan A., Gorwitz R.J., Fosheim G.E., McDougal L.M., Carey R.B. i wsp., *Methicillin-resistant S. aureus infections among patients in the emergency department*, N. Engl. J. Med. 2006, 355(7), 666–674, doi: 10.1056/NEJMoa055356.
50. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y., Oguma R., Wakabayashi S., Nygaard T. i wsp., *Staphylococcus aureus virulent PSMα peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation*, Cell

- Host. Microbe. 2017, 22(5), 667–677, doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008.
51. Nakamura Y., Oschewitz J., Cease K.B., Chan S.M., Muñoz-Planillo R., Hasegawa M. i wsp., *Staphylococcus δ -toxin induced allergic skin disease by activating mast cells*, Nature 2013, 503(7476), 397–401, doi: 10.1038/nature12655.
 52. Nguyen Q.B.D., Vu M.A.N., Herbert A.A., *Recognizing and managing Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in the emergency department*, Pediatr. Emerg. Care 2022, 38(3), 133–135, doi: 10.1097/PEC.0000000000002564.
 53. Ogunbiyi A., *Pseudofolliculitis barbae; current treatment options*, Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2019, 12, 241–247, doi: 10.2147/CCID.S149250.
 54. O’Keeffe K.M.O., Wilk M.M., Leech J.M., Murphy A.G., Laabei M., Monk I.R. i wsp., *Manipulation of autophagy in phagocytes facilitates Staphylococcus aureus bloodstream infection*, Infect. Immun. 2015, 83(9), 3445–3457, doi: 10.1128/IAI.00358-15.
 55. Oliveira D., Borges A., Simões M., *Staphylococcus aureus toxins and their molecular activity in infectious diseases*, Toxins (Basel) 2018, 10(6), 252, doi: 10.3390/toxins10060252.
 56. Otto M., *Phenol-soluble modulins*, Int. J. Med. Microbiol. 2014, 304(2), 164–169, doi: 10.1016/j.ijmm.2013.11.019.
 57. Pasquina-Lemonche L., Burns J., Turner R.D., Kumar S., Tank R., Mullin N. i wsp., *The architecture of the Gram-positive bacterial cell wall*, Nature 2020, 582(7811), 294–297, doi: 10.1038/s41586-020-2236-6.
 58. Pidwill G.R., Gibson J.F., Cole J., Renshaw S.A., Foster S.J., *The role of macrophages in Staphylococcus aureus infection*, Front. Immunol. 2021, 11, doi: 10.3389/fimmu.2020.620339.
 59. Pitocco D., Spanu T., Di Leo M., Vitiello R., Rizzi A., Tartaglione L. i wsp., *Diabetic foot infections: a comprehensive overview*, Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2019, 23 (suppl. 2), 26–37, doi: 10.26355/eurev_201904_17471.
 60. Pollitt E.J.G., Szkuta P.T., Burns N., Foster S.J., *Staphylococcus aureus infection dynamics*, PLOS Pathog. 2018, 14(6), doi: 10.1371/journal.ppat.1007112.
 61. Prajsnar T.K., Serba J.J., Dekker B.M., Gibson J.F., Masud S., Fleming A. i wsp., *The autophagic response to Staphylococcus aureus provides an intracellular niche in neutrophils*, Autophagy 2021, 17(4), 888–902, doi: 10.1080/15548627.2020.1739443.
 62. Richardson A.R., *Virulence and metabolism*, Microbiol. Spectr. 2019, 7(2), doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0011-2018.
 63. Saez A., Gomez-Bris R., Herrero-Fernandez B., Mignorance C., Rius C., Gonzalez-Granado J.M., *Innate lymphoid cells in intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease*, Int. J. Med. Sci. 2021, 22(14), 7618, doi: 10.3390/ijms22147618.
 64. Shopsisin B., Kreiswirth B.N., *Molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, Emerg. Infect. Dis. 2001, 7(2), 323–326, doi: 10.3201/eid0702.010236.

65. Smagur J., Guzik K., Magiera L., Bzowska M., Gruca M., Thegerssen I.B. i wsp., *A new pathway of staphylococcal pathogenesis: apoptosis-like death induced by Staphopain B in human neutrophils and monocytes*, J. Innate. Immun. 2009, 1(2), 98–108, doi: 10.1159/000181014.
 66. Soe Y.M., Bedoui S., Stinear T.P., Hachani A., *Intracellular Staphylococcus aureus and host cell death pathways*, Cell. Microbiol. 2021, 23(5), doi: 10.1111/cmi.13317.
 67. Syed A.K., Reed T.J., Clark K.L., Boles B.R., Kahlenberg J.M., *Staphylococcus aureus phenol-soluble modulins stimulate the release of proinflammatory cytokines from keratinocytes and are required for induction of skin inflammation*, Infect. Immun. 2015, 83(9), 3428–3437, doi: 10.1128/IAI.00401-15.
 68. Tam K., Torres V.J., *Staphylococcus aureus secreted toxins and extracellular enzymes*, Microbiol. Spectr. 2019, 7(2), doi: 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018.
 69. Tan L., Li S.R., Jiang B., Hu X.M., Li S., *Therapeutic targeting of the Staphylococcus aureus accessory gene regulator (agr) system*, Front. Microbiol. 2018, 9(55), doi: 10.3389/fmicb.2018.00055.
 70. Ullah A., Khan A., Harrasi A.A., Ullah K., Shabbir A., *Three-dimensional structure characterization and inhibition study of exfoliative toxin D from Staphylococcus aureus*, Front. Pharmacol. 2022, 13, doi: 10.3389/fphar.2022.800970.
 71. von Eiff C., Becker K., Machka K., Stammer H., Peters G., *Nasal carriage as a source of Staphylococcal aureus bacteremia. Study Group*, N. Engl. J. Med. 2001, 344(1), 11–16, doi: 10.1056/NEJM200101043440102.
 72. Wang H., Rohrscheidt J., Roehrbein J., Peters T., Sinddrilaru A., Kess D. i wsp., *Extracellular adherence protein of Staphylococcus aureus suppresses disease by inhibiting T-cell recruitment in a mouse model of psoriasis*, J. Invest. Dermatol. 2010, 130(3), 743–754, doi: 10.1038/jid.2009.310.
 73. Waters E.M., Rowe S.E., O’Gara J.P., Conlon B.P., *Convergence of Staphylococcus aureus persister and biofilm research: Can biofilms be defined as communities of adherent persister cells?*, PLOS Pathog. 2016, 12(12), doi: 10.1371/journal.ppat.1006012.
 74. Wertheim H.F.L., Melles D.C., Vos M.C., van Leeuwen W., van Belkum A., Verbrugh H.A. i wsp., *The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections*, Lancet Infect. Dis. 2005, 5(12), 751–762, doi: 10.1016/S1473-3099(05)70295-4.
 75. Yu X., Yuan J., Shi L., Dai S., Yue L., Yan M., *Necroptosis in bacterial infections*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1394857.
 76. Zang H., Qian S., Li J., Zhou Y., Zhu Q., Cui L. i wsp., *The effect of selenium on the autophagy of macrophages infected by Staphylococcus aureus*, Int. Immunopharmacol. 2020, 83, doi: 10.1016/j.intimp.2020.106406.
- Zakażenia paciorkowowe**
1. Amano A., Nakagawa I., Yoshimori T., *Autophagy in innate immunity against*

- intracellular bacteria*, J. Biochem. 2006, 140(2), 161–166, doi: 10.1093/jb/mvj162.
2. Brouwer S., Rivera-Hernandez T., Curren B.F., Harbison-Price N., De Oliveira D.M.P., Jespersen M.G. i wsp., *Pathogenesis, epidemiology and control of Group A Streptococcus infection*, Nat. Rev. Microbiol. 2023, 21(7), 431–447, doi: 10.1038/s41579-023-00865-7.
 3. Carapetis J.R., Steer A.C., Mulholland E.K., Weber M., *The global burden of group A streptococcal diseases*, Lancet Infect. Dis. 2005, 5(11), 685–694, doi: 10.1016/S1473-3099(05)70267-X.
 4. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, Dermatology 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
 5. Kabeya Y., Mizushima N., Ueno T., Yamamoto A., Kirisako T., Noda T. i wsp., *LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing*, EMBO J., 2000, 19(21), 5720–5728, doi: 10.1093/emboj/19.21.5720.
 6. Lee Y.-K., Lee J.-A., *Role of mammalian ATG8/LC3 family in autophagy: differential and compensatory roles in the spatiotemporal regulation of autophagy*, BMB Rep. 2016, 49(8), 424–430, doi: 10.5483/bmbrep.2016.49.8.081.
 7. Mammedova J.T., Sokolov A.V., Burova L.A., Karaseva A.B., Grudinina N.A., Gorbunov N.P. i wsp., *Streptococcal arginine deiminase regulates endothelial inflammation, mTOR pathway and autophagy*, Immunobiology 2023, 228(2), doi: 10.1016/j.imbio.2023.152344.
 8. Mammedova J.T., Sokolov A.V., Freiglin I.S., Starikova E.A., *The mechanisms of L-arginine metabolism disorder in endothelial cells*, Biochemistry (Mosc.) 2021, 86(2), 146–155, doi: 10.1134/S0006297921020036.
 9. McMillan D.J., Drèze P.A., Vu T., Besse D.E., Guglielmini J., Steer A.C. i wsp., *Updated model of group A Streptococcus M proteins based on a comprehensive worldwide study*, Clin. Microbiol. Infect. 2013, 19(5), 222–229, doi: 10.1111/1469-0691.12134.
 10. Nakagawa I., Amano A., Mizushima N., Yamamoto A., Yamaguchi H., Kamimoto T. i wsp., *Autophagy defends cell against invading group A Streptococcus*, Science 2004, 306(5698), 1037–1040, doi: 10.1126/science.1103966.
 11. Nguyen M.C., Park J.T., Jeon Y.G., Jeon B.H., Hoe K.L., Kim Y.M. i wsp., *Arginase inhibition restores peroxynitrite-induced endothelial dysfunction via L-arginine-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation*, Yonsei Med. J. 2016, 57(6), 1329–1338, doi: 10.3349/ymj.2016.57.6.1329.
 12. Steer A.C., Law I., Matatolu L., Beall B.W., Carapetis J.R. i wsp., *Global emm type distribution of group A streptococci: systematic review and implications for vaccine development*, Lancet Infect. Dis. 2009, 9(10), 611–616, doi: 10.1016/S1473-3099(09)70178-1.
 13. von Muhlinen N., Thurston T., Ryzhakov G., Bloor S., Randow F., *NDP52, a novel autophagy receptor for ubiquitin-decorated cytosolic bacteria*,

- Autophagy 2010, 6(2), 288–289, doi: 10.4161/auto.6.2.11118.
14. Walker M.J., Barnett T.C., McArthur J.D., Cole J.N., Gillen C.M., Henningham A. i wsp., *Disease manifestations and pathogenic mechanisms of Group A Streptococcus*, Clin. Microbiol. Rev. 2014, 27(2), 264–301, doi: 10.1128/CMR.00101-13.
 15. Yoshimori T., Amano A., *Group A Streptococcus: a loser in the battle with autophagy*, Curr. Top Microbiol. Immunol. 2009, 335, 217–226, doi: 10.1007/978-3-642-00302-8_10.

Zakażenia mieszane, gronkowcowo-paciorkowcowe

1. Amagai M., Yamaguchi T., Hanakawa Y., Nishifuji K., Sugai M., Stanley J.R., *Staphylococcal exfoliative toxin B specifically cleaves desmoglein 1*, J. Invest. Dermatol. 2002, 118(5), 845–850, doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.01751.x.
2. Bowen A.C., Mahé A., Hay R.J., Andrews R.M., Steer A.C., Tong S.Y.C. i wsp., *The global epidemiology of impetigo: a systematic review of the population prevalence of impetigo and pyoderma*, PLOS One 2015, 10(8), doi: 10.1371/journal.pone.0136789.
3. Del Giudice P., *Skin infections caused by Staphylococcus aureus*, Acta Derm. Venerol. 2020, 100(9), doi: 10.2340/00015555-3466.
4. Hanakawa Y., Schechter N.M., Lin C., Garza L., Li H., Yamaguchi T. i wsp., *Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome*, J. Clin.

Invest. 2002, 110(1), 53–60, doi: 10.1172/JCI15766.

5. Korte L.M., Bowen A.C., Draper A.D.K., Davis K., Steel A., Teodora I. i wsp., *Scabies and impetigo in Timor-Leste: a school screening study in two districts*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2018, 12(5), doi: 10.1371/journal.pntd.0006400.
6. Salah L.A., Faergemann J., *A retrospective analysis of skin bacterial colonisation, susceptibility and resistance in atopic dermatitis and impetigo patients*, Acta Derm. Venereol. 2015, 95(5), 532–635, doi: 10.2340/00015555-1996.
7. Sumitomo T., Mori Y., Nakamura Y., Honda-Ogawa M., Nakagawa S., Yamaguchi M. i wsp., *Streptococcal cysteine protease-mediated cleavage of desmogleins is involved in the pathogenesis of cutaneous infection*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2018, 8(10), doi: 10.3389/fcimb.2018.00010.

Zakażenia mikobakteriami

1. Alenazi T.H., Alanazi B.S., Alsaedy A., Khair A., Solomon R., Al Johani S.M., *Mycobacterium riyadhense as the opportunistic infection that lead to HIV diagnosis: a report of 2 cases and literature review*, J. Infect. Public. Health 2019, 12(2), 285–288, doi: 10.1016/j.jiph.2018.05.006.
2. Boritsch E.C., Supply P., Honoré N., Seemann T., Stinear T.P., Brosch R., *A glimpse into the past and predictions for the future: the molecular evolution of the tuberculosis agent*, Mol. Microbiol. 2014, 93(5), 835–852, doi: 10.1111/mmi.12720.

3. Brown-Elliot B.A., Simmer P.J., Trovato A., Hyle E.P., Droz S., Buckwalter S.P. i wsp., *Mycobacterium decipiens* sp. nov., a new species closely related to the *Mycobacterium tuberculosis* complex, Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2018, 68(11), 3557–3562, doi: 10.1099/ij-sem.0.003031.
4. Choi J.I., Lim J.H., Kim S.R., Lee S.H., Park J.S., Seo K.W. i wsp., *Lung infection caused by Mycobacterium riyadhense confused with Mycobacterium tuberculosis: the first case in Korea*, Ann. Lab. Med. 201, 32(4), 298–303, doi: 10.3343/alm.2012.32.4.298.
5. Doig K.D., Holt K.E., Fyfe J.A.M., Lavender C.J., Eddyani M., Portaels F. i wsp., *On the origin of Mycobacterium ulcerans, the causative agent of Buruli ulcer*, BMC Genomics. 2012, 13(258), doi: 10.1186/1471-2164-13-258.
6. Forbes B.A., Hall G.S., Miller M.B., Novak S.M., Rowlinson M.C., Salfinger M. i wsp., *Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria*, Clin. Microbiol. Rev. 2018, 31(2), doi: 10.1128/CMR.00038-17.
7. Franco-Paredes C., Marcos L.A., Henao-Martinez A.F., Rodriguez-Morales A.J., Villamil-Gómez W.E., Gotuzzo E. i wsp., *Cutaneous Mycobacterial infections*, Clin. Microbiol. Rev. 2018, 32(1), doi: 10.1128/CMR.00069-18.
8. Garchitorena A., Guégan J.F., Léger L., Ryangoh S., Marsoller L., Roche B., *Mycobacterium ulcerans* dynamics in aquatic ecosystems are driven by a complex interplay of abiotic and biotic factors, eLife 2015, 4, doi: 10.7554/eLife.07616.
9. Goudreauil S., Marchandin H., Michon A.L., Ponsada M., Chyderiotis G., Brisou P. i wsp., *Mycobacterium riyadhense pulmonary infection, France and Bahrain*, Emerg. Infect. Dis. 2012, 18(1), 176–178, doi: 10.3201/eid1801.110751.
10. Guan Q., Garbati M., Mfarrej S., AlMutairi T., Laval T., Singh A. i wsp., *Insights into the ancestry evolution of the Mycobacterium tuberculosis complex from analysis of Mycobacterium riyadhense*, NAR Genom. Bioinform. 2021, 3(3), doi: 10.1093/nargab/lqab070.
11. Merritt R.W., Walker E.D., Small P.L.C., Wallace J.R., Johnson P.D.R., Benbow M.E. i wsp., *Ecology and transmission of Buruli ulcer disease: a systematic review*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2010, 4(12), doi: 10.1371/journal.pntd.0000911.
12. Röltgen K., Stinear T.P., Pluschke G., *The genome, evolution and diversity of Mycobacterium ulcerans*, Infect. Genet. Evol. 2012, 12(3), 522–529, doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.018.
13. Saad M.M., Alshukairi A.N., Qutuh M.O., Elkhizzi N.A., Hilluru H.M., Omrani A.S., *Mycobacterium riyadhense* infections, Saudi. Med. J. 2015, 36(5), 620–625, doi: 10.15537/smj.2015.5.11226.
14. Saito H., Alshukairi A.N., Qutuh M.O., Elkhizzi N.A., Hilluru H.M., Omrani A.S. i wsp., *Mycobacterium shinjukuense* sp. nov., a slowly growing, non-chromogenic species isolated from human clinical specimens, Int.

- J. Syst. Evol. Microbiol. 2011, 61(8), 1927–1932, doi: 10.1099/ijs.0.025478-0.
15. Santos J.B.D., Figueiredo A.R., Ferraz C.E., de Oliveira M.H., da Silva P.G., de Medeiros V.L.S., *Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects – part I*, An. Bras. Dermatol. 2014, 89(2), 219–228, doi: 10.1590/abd1806-4841.20142334.
 16. Scollard D.M., Dacso M.M., Abad-Venida M.L., *Tuberculosis and leprosy: Classical granulomatous diseases in the twenty-first century*, Dermatol. Clin. 2015, 33(3), 541–562, 10.1016/j.det.2015.03.016.
 17. Seneczko F., *Białka nadrodziny pen-traksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023.
 18. Simmer P.J., Hyle E.P., Buckwalter S.P., Branda J.A., Brown-Elliot B.A., Franklin J. i wsp., *Tenosynovitis caused by a novel nontuberculous Mycobacterium species initially misidentified as a member of the Mycobacterium tuberculosis complex*, J. Clin. Microbiol. 2014, 52(12), 4414–4418, doi: 10.1128/JCM.00967-14.
 19. Szymanski E.P., Leung J.M., Fowler C.J., Haney C., Hsu A.P., Chen F. i wsp., *Pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. A multisystem, multigenic disease*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2015, 192(5), 618–628, doi: 10.1164/rccm.201502-0387OC.
 20. Takeda K., Ohahima N., Nagai H., Sato R., Ando T., Kusaka K. i wsp., *Six cases of pulmonary Mycobacterium shin-jukuense infection at a single hospital*, Intern. Med. 2016, 55(7), 787–791, doi: 10.2169/internalmedicine.55.5460.
 21. Taoka T., Shinohara T., Halakeyama N., Iwamura S., Murase Y., Mitarai S. i wsp., *Mycobacterium shinjukuense pulmonary disease progressed to pleuritis after iatrogenic pneumothorax: a case report*, J. Clin. Tuberc. Other Myobact. Dis. 2020, 19, doi: 10.1016/j.jctube.2020.100160.
 22. Turenne C., Chedore P., Wolfe J., Jamieson F., Broukhanski G., May K. i wsp., *Mycobacterium lacus sp. nov., a novel slowly growing, non-chromogenic clinical isolate*, Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2002, 52(6), 2135–2140, doi: 10.1099/00207713-52-6-2135.
 23. Van Ingen J., Al-Hajoj S.A.M., Boeree M., Al-Rabiah F., Enaimi M., de Zwaan R. i wsp., *Mycobacterium riyadhense sp. nov., a non-tuberculous species identified as Mycobacterium tuberculosis complex by a commercial line-probe assay*, Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 2009, 59(5), 1049–1053, doi: 10.1099/ijs.0.005629-0.
 24. Varghese B., Enani M.A., Althawadi S., Johani S., Fernandez G.M., Al-Ghaffi H. i wsp., *Mycobacterium riyadhense in Saudi Arabia*, Emerg. Infect. Dis. 2017, 23(10), 1732–1734, doi: 10.3201/eid2310.161430.
 25. Wang S.-H., Pancholi P., *Mycobacterial skin and soft tissue infection*, Curr. Infect. Dis. Rep. 2014, 16(11), 438, doi: 10.1007/s11908-014-0438-5.
 26. Wu U.-I., Holland S.M., *Host susceptibility to non-tuberculous mycobacterial infection*, Lancet Infect. Dis. 2015,

15(8), 968–980, doi: 10.1016/S1473-3099(15)00089-4.

27. Yotsu R.R., Murase C., Sugawara M., Suzuki K., Nakanaga K., Ishii N. i wsp., *Revisiting Buruli ulcer*, J. Dermatol. 2015, 42(11), 1033–1041, doi: 10.1111/1346-8138.13049.

Gruźlica

1. Blischak J.D., Tailleux L., Myrthil M., Charlois C., Bergot E., Dinh A. i wsp., *Predicting susceptibility to tuberculosis based on gene expression profiling in dendritic cells*, Sci. Rep. 2017, 7(1), 5702, doi: 10.1038/s41598-017-05878-w.
2. Cemama M., Brumell J.H., *Interactions of pathogenic bacteria with autophagy systems*, Curr. Biol. 2012, 22(13), 540–545, doi: 10.1016/j.cub.2012.06.001.
3. Chandra P., Kumar D., *Selective autophagy gets more selective: Uncoupling of autophagy flux and xenophagy flux in Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages*, Autophagy 2016, 12(3), 608–609, doi: 10.1080/15548627.2016.1139263.
4. Cliff J.M., Lee J.S., Constantinou N., Cho J.E., Clark T.G., Ronacher K. i wsp., *Distinct phases of blood gene expression pattern through tuberculosis reflect modulation of the humoral immune response*, J. Infect. Dis. 2013, 207(1), 18–29, doi: 10.1093/infdis/jis499.
5. Dai Y., Zhu C., Xiao W., Chen X., Cai Y., *Mycobacterium tuberculosis induces host autophagic ferritin degradation for enhanced iron bioavailability and bacterial growth*, Autophagy 2024, 20(4), 943–945, doi: 10.1080/15548627.2023.2213983.
6. Daido-Horiuchi Y., Kikuchi Y., Kobayashi S., Fujii T., Oshima S., Kondo T., *Tuberculosis cellulitis in a patient with chronic kidney disease and polymyalgia rheumatica*, Intern. Med. 2012, 51(22), 3203–3206, doi: 10.2169/internalmedicine.51.8494.
7. Franco L.H., Nair V.R., Scharn C.R., Xavier R.J., Torrealba J.R., Shiloh M.U. i wsp., *The ubiquitin ligase Smurf1 functions in selective autophagy of Mycobacterium tuberculosis and anti-tuberculous host defense*, Cell Host Microbe. 2017, 21(1), 59–72, doi: 10.1016/j.chom.2016.11.002.
8. Franco-Paredes C., Marcos L.A., Henao-Martinez A.F., Rodriguez-Morales A.J., Villamil-Gómez W.E., Gotuzzo E. i wsp., *Cutaneous Mycobacterial infections*, Clin. Microbiol. Rev. 2018, 32(1), doi: 10.1128/CMR.00069-18.
9. Glaziou P., Floyd K., Raviglione M.C., *Global epidemiology of tuberculosis*, Semin. Respir. Crit. Care Med. 2018, 39(3), 271–2085, doi: 10.1055/s-0038-1651492.
10. Houben R.M.G.L., Dodd P.J., *The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modeling*, PLOS Med. 2016, 13(10), doi: 10.1371/journal.pmed.1002152.
11. Huang J., Brumell J.H., *Bacteria-autophagy interplay: a battle for survival*, Nat. Rev. Microbiol. 2014, 12(2), 101–114, doi: 10.1038/nrmicro3160.
12. Ketata W., Rekik W.K., Ayadi H., Kammoun S., *Extrapulmonary tuberculosis*, Rev. Pneumol. Clin. 2015,

- 71(2–3), 83–92, doi: 10.1016/j.pneumo.2014.04.001.
13. Kimmey J.M., Haynh J.P., Weiss L.A., Park S., Kambal A., Debnath J. i wsp., *Unique role for ATG5 in neutrophil-mediated immunopathology during M. tuberculosis infection*, *Nature* 2015, 528(7583), 565–569, doi: 10.1038/nature16451.
14. Matthews K., Wilkinson K.A., Kalsdorf B., Roberts T., Diacon A., Walzl G. i wsp., *Predominance of interleukin-22 over interleukin-17 at the site of disease in human tuberculosis*, *Tuberculosis (Edinb.)* 2011, 91(6–3), 587–593, doi: 10.1016/j.tube.2011.06.009.
15. Mehta P.K., Raj A., Singh N., Khuller G.K., *Diagnosis of extrapulmonary tuberculosis by PCR*, *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012, 66(1), 20–36, doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00987.x.
16. Nagdev P.K., Agnivesh P.K., Roy A., Sau S., Kalia N.P., *Exploring and exploiting the host cell autophagy during Mycobacterium tuberculosis infection*, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2023, 42(11), 1297–1315, doi: 10.1007/s10096-023-04663-0.
17. Orgeur M., Sous C., Madacki J., Brosch R. i wsp., *Evolution and emergence of Mycobacterium tuberculosis*, *FEMS Microbiol. Rev.* 2024, 48(2), doi: 10.1093/femsre/fuae006.
18. Qiu Y., Wang J., Li H., Yang B., Wang J., He Q. i wsp., *Emerging views of OPTN (optineurin) function in the autophagic process associated with disease*, *Autophagy* 2022, 18(1), 73–85, doi: 10.1080/15548627.2021.1908722.
19. Raja A., *Immunology of tuberculosis*, *Indian J. Med. Res.* 2004, 120(4), 213–232.
20. Sandgren A., Hollo V., van der Werf M.J., *Extrapulmonary tuberculosis in the European Union and European Economic Area, 2002 to 2011*, *Euro-surveillance* 2013, 18(12), doi: 10.2807/ese.18.12.20431-en.
21. Santos J.B.D., Figueiredo A.R., Ferraz C.E., de Oliveira M.H., da Silva P.G., de Medeiros V.L.S., *Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects – part I*, *An. Bras. Dermatol.* 2014, 89(2), 219–228, doi: 10.1590/abd1806-4841.20142334.
22. Scriba T.J., Penn-Nicholson A., Shankar S., Hraha T., Thompson E.G., Sterling D. i wsp., *Sequential inflammatory processes define human progression from M. tuberculosis infection to tuberculosis disease*, *PLOS Pathog.* 2017, 13(11), doi: 10.1371/journal.ppat.1006687.
23. Seshadri C., Thuong N.T.T., Yen N.T.B., Bang N.D., Chau T.T.H., Thwaites G.E. i wsp., *A polymorphism in human CD1A is associated with susceptibility to tuberculosis*, *Genes. Immun.* 2014, 15(3), 195–198, doi: 10.1038/gene.2014.5.
24. Sevgi D.Y., Derin O., Alpay A.S., Gündüz A., Konuklar A.S., Bayraktar B. i wsp., *Extrapulmonary tuberculosis: 7 year-experience of a tertiary center in Istanbul*, *Eur. J. Intern. Med.* 2013, 24(8), 864–867, doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.704.
25. Singhania A., Verma R., Graham C.M., Lee J., Tran T., Richardson M. i wsp., *A modular transcriptional signature identifies phenotype heterogeneity of*

- human tuberculosis infection*, Nat. Commun. 2018, 9(1), 2308, doi: 10.1038/s41467-018-04579-w.
26. Suliman S., Nieto-Caballero V.E., Asgari S., Lopez K., Iwany S.K., Luo Y. i wsp., *History of tuberculosis disease is associated with genetic regulatory variation in Peruvians*, medRxiv (preprint) 2023, doi: 10.1101/2023.06.20.23291558.
 27. Tobin D.M., Roca F.J., Oh S.F. McFarland R., Vickery T.W., Ray J.P. i wsp., *Host genotype-specific therapies can optimize the inflammatory response to mycobacterial infections*, Cell 2012, 148(3), 434–446, doi: 10.1016/j.cell.2011.12.023.
 28. VanderVen B.C., Huang L., Rohde K.H., Russell D.G., *The minimal unit of infection: Mycobacterium tuberculosis in the macrophage*, Microbiol. Spectr. 2016, 4(6), doi: 10.1128/microbiolspec.tbtb2-0025-2016.
 29. Watson R.O., Manzanillo P., Cox J.S., *Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway*, Cell 2012, 150(4), 803–815, doi: 10.1016/j.cell.2012.06.040.
 30. White J., Suklabaidya S., Vo M.T., Choi Y.B., Harhaj E.W., *Multifaceted roles of TAX1BP1 in autophagy*, Autophagy 2023, 19(1), 44–53, doi: 10.1080/15548627.2022.2070331.
 31. Yu X., Yuan J., Shi L., Dal S., Yue L., Yan M., *Necroptosis in bacterial infections*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1394857.
 32. Zumla A., Chakaya J., Centis R., D'Ambrosio L., Mwaba P., Bates M. i wsp., *Tuberculosis treatment and management-an update on treatment regiments, trials, new drugs, and adjunct therapies*, Lancet Respir. Med. 2015, 3(3), 220–234, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00063-6.
 33. Zuñiga J., Torres-Garcia D., Santos-Mendoza T., Rodriguez-Reyna S., Granados J., Yunis E.J., *Cellular and humoral mechanisms involved in the control of tuberculosis*, J. Immunol. Res. 2012, doi: 10.1155/2012/193923.

Gruźlica skóry

1. Almaguer-Chávez J., Ocampo-Candiani J., Rendón A., *Current panorama in the diagnosis of cutaneous tuberculosis*, Actas Dermosifiliogr. 2009, 100(7), 562–570, doi: 10.1016/S1578-2190(09)70124-6.
2. Anes E., Küchnel M.P., Bos E., Pereira J.M., Habermann A., Griffiths G., *Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria*, Nat. Cell Biol. 2003, 5(9), 793–802, doi: 10.1038/ncb1036.
3. Angiolillo A.L., Sgadari C., Taub D.D., Liao F., Farber J.M., Maheshwari S. i wsp., *Human interferon-inducible protein 10 is a potent inhibitor of angiogenesis in vivo*, J. Exp. Med. 1995, 182(1), 155–162, doi: 10.1084/jem.182.1.155.
4. Azzurri A., Sow O.Y., Amedei A., Bah B., Diallo S., Peri G. i wsp., *IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection*,

- Microbes Infect. 2005, 7(1), 1–8, doi: 10.1016/j.micinf.2004.09.004.
5. Barbagallo J., Tager P., Ingleton R., Hirsch R.J., Weinberg J.M., *Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment*, Am. J. Clin. Dermatol. 2002, 3(5), 319–328, doi: 10.2165/00128071-200203050-00004.
 6. Barclay A.N., *Signal regulatory protein alpha (SIRPalpha)/CD47 interaction and function*, Curr. Opin. Immunol. 2009, 21(1), 47–52, doi: 10.1016/j.coi.2009.01.008.
 7. Barclay A.N., Van den Berg T.K., *The interaction between signal regulatory protein alpha (SIRPα) and CD47: structure, function, and therapeutic target*, Annu. Rev. Immunol. 2014, 32, 25–50, doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120142.
 8. Booth V., Keizer D.W., Kamphuis M.B., Clark-Lewis I., Sykes B.D., *The CXCR3 binding chemokine IP-10/CXCL10: structure and receptor interactions*, Biochemistry 2002, 41(33), 10418–10425, doi: 10.1021/bi026020q.
 9. Bottai D., Stinear T.P., Supply P., Brosch R., *Mycobacterial pathogenomics and evolution*, Microbiol Spectr. 2014, 2(1), doi: 10.1128/microbiolspec.MGM2-0025-2013.
 10. Bravo F.G., Gotuzzo E., *Cutaneous tuberculosis*, Clin. Dermatol. 2007, 25(2), 173–180, doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.05.005.
 11. Cai Y., Gao W., Wang P., Zhang G., Wang K., Jiang L. i wsp., *Comparative proteome analysis revealed the differences in response to both Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis infection of bovine alveolar macrophages*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2023, 13, doi: 10.3389/fcimb.2023.1266884.
 12. Chai Q., Wang L., Liu C.H., Ge B., *New insights into the evasion of host innate immunity by Mycobacterium tuberculosis*, Cell Mol. Immunol. 2020, 17(9), 901–913, doi: 10.1038/s41423-020-0502-z.
 13. Champagne E., *γδ T cell receptor ligands and modes of antigen recognition*, Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.) 2011, 59(2), 117–137, doi: 10.1007/s00005-011-0118-1.
 14. Chen Q., Chen W.C., Hao F., *Cutaneous tuberculosis: A great imitator*, Clin. Dermatol. 2019, 37(3), 192–199, doi: 10.1016/j.clindermatol.2019.01.008.
 15. Chua J., Deretic V., *Mycobacterium tuberculosis reprograms waves of phosphatidylinositol 3-phosphate on phagosomal organelles*, J. Biol. Chem. 2004, 279(35), 36982–36992, doi: 10.1074/jbc.M405082200.
 16. Dai Y., Shan W., Yang Q., Guo J., Zhai R., Tang X. i wsp., *Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in Mycobacterium tuberculosis infection*, Thorax 2019, 74(12), 1161–1167, doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212557.
 17. Dai Y., Zhu C., Xiao W., Chen X., Cai Y., *Mycobacterium tuberculosis induces host autophagic ferritin degradation for enhanced iron bioavailability and bacterial growth*, Autophagy 2024, 20(4), 943–945, doi: 10.1080/15548627.2023.2213983.
 18. Dai Y., Zhu C., Xiao W., Huang K., Wang X., Shi C. i wsp., *Mycobacterium*

- tuberculosis hijacks host TRIM21- and NCOA4- dependent ferritinophagy to enhance intracellular growth*, J. Clin. Invest. 2023, 133(8), doi: 10.1172/JCI159941.
19. Degitz K., *Zakażenia mikobakteriami*, [w:] *Braun-Falco's Dermatology*, red. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler, O. Braun-Falco, wyd. II polskie, red. W. Gliški, M. Czarnecka-Operacz, D. Krasowska, A.B. Serwin, H. Wolska, t. 2., Lublin: Wydawnictwo Czelej sp. z o.o., 2010, 181–202.
 20. del Giudice P., Bernerd E., Perrin C., Bernardin G., Fouché R., Boissy C. i wsp., *Unusual cutaneous manifestations of miliary tuberculosis*, Clin. Infect. Dis. 2000, 30(1), 201–204, doi: 10.1086/313587.
 21. Dengjel J., Schoor O., Fischer R., Reich M., Kraus M., Müller M. i wsp., *Autophagy promotes MHC class II presentation of peptides from intracellular source proteins*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102(22), 7922–7927, doi: 10.1073/pnas.0501190102.
 22. Deretic V., *Autophagy in inflammation, infection, and immunometabolism*, Immunity 2021, 54(3), 437–453, doi: 10.1016/j.immuni.2021.01.018.
 23. Dikic I., *Proteasomal and autophagic degradation system*, Annu. Rev. Biochem. 2017, 86, 193–224, doi: 10.1146/annurev-biochem-061516-044908.
 24. Drain P.K., Mayeza L., Bartman P., Hurtado R., Moodley P., Varghese S. i wsp., *Diagnostic accuracy and clinical role of rapid C-reactive protein testing in HIV-infected individuals with presumed tuberculosis in South Africa*, Int. J. Tuberc. Lung. Dis. 2014, 18(1), 20–26, doi: 10.5588/ijtld.13.0519.
 25. Farr K., Ravindran R., Strnad L., Chang E., Chaisson L.H., Yonn C. i wsp., *Diagnostic performance of blood inflammatory markers for tuberculosis screening in people living with HIV*, PLOS One 2018, 13(10), doi: 10.1371/journal.pone.0206119.
 26. Finley D., *Recognition and processing of ubiquitin-protein conjugates by the proteasome*, Annu. Rev. Biochem. 2009, 78, 477–513, doi: 10.1146/annurev.biochem.78.081507.101607.
 27. Forbes B.A., Hall G.S., Miller M.B., Novak S.M., Rowlinson M.C., Salfinger M. i wsp., *Practical guidance for clinical microbiology laboratories: Mycobacteria*, Clin. Microbiol. Rev. 2018, 31(2), doi: 10.1128/CMR.00038-17.
 28. Fratti R.A., Chua J., Vergne I., Deretic V., *Mycobacterium tuberculosis glycosylated phosphatidylinositol causes phagosome maturation arrest*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100(9), 5437–5442, doi: 10.1073/pnas.0737613100.
 29. Ganley I.G., *Autophagosome maturation and lysosomal fusion*, Essays Biochem. 2013, 55, 65–78, doi: 10.1042/bse0550065.
 30. Garg S.K., Volpe E., Palmieri G., Mattei M., Galati D., Martino A. i wsp., *Sphingosine 1-phosphate induces antimicrobial activity both in vitro and in vivo*, J. Infect. Dis. 2004, 189(11), 2129–2138, doi: 10.1086/386286.
 31. Grosset J., *Mycobacterium tuberculosis in the extracellular compartment: an*

- underestimated adversary*, Antimicrob. Agents Chemother. 2003, 47(3), 833–836, doi: 10.1128/AAC.47.3.833-836.2003.
32. Guallar-Garrido S., Soldati T., *Exploring host-pathogen interactions in the Dictyostelium discoideum- Mycobacterium marinum infection model of tuberculosis*, Dis. Model Mech. 2024, 17(7), doi: 10.1242/dmm.050698.
 33. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, Dermatology 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
 34. Harari A., Rozot V., Bellutti Enders F., Perreau M., Mazza Stalder J., Nicod L.P. i wsp., *Dominant TNF- α Mycobacterium tuberculosis-specific CD4⁺ T cell responses discriminate between latent infection and active disease*. Nat. Med. 2011, 17(3), 372–376, doi: 10.1038/nm.2299.
 35. Harris J., Hartman M., Roche C., Zeng S.D., O'Shea A., Sharp F.A. i wsp., *Autophagy controls IL-1 beta secretion by targeting pro-IL-1beta for degradation*, J. Biol. Chem. 2011, 286(11), 9587–9597, doi: 10.1074/jbc.M110.202911.
 36. Harris J., Hope J.C., Keane J., *Tumor necrosis factor blockers influence macrophages responses to Mycobacterium tuberculosis*, J. Infect. Dis. 2008, 198(12), 1842–1830, doi: 10.1086/593174.
 37. Haschka D., Hoffmann A., Weiss G., *Iron in immune cell function and host defense*, Semin. Cell Dev. Biol. 2021, 115, 27–36, doi: 10.1016/j.semcdb.2020.12.005.
 38. Hmama Z., Peña-Díaz S., Joseph S., Av-Gay Y., *Immuno-evasion and immunosuppression of the macrophages by Mycobacterium tuberculosis*, Immunol. Rev. 2015, 264(1), 220–232, doi: 10.1111/imr.12268.
 39. Jasmer R.M., Nahid P., Hopewell P.C., *Clinical practice. Latent tuberculosis infection*, N. Engl. J. Med. 2002, 347(23), 1860–1866, doi: 10.1056/NEJMcp021045.
 40. Jiang Z., Zhen J., Anulikna Y., Gao C., Huang L., Huang T. i wsp., *Mycobacterium tuberculosis VII secretion system effector molecule RV2347c blocks the maturation of phagosomes and activates the STING/TBK1 signaling pathway to inhibit cell autophagy*, Microbiol. Spectr. 2024, 12(11), doi: 10.1128/spectrum.01188-24.
 41. Jo E.-K., Silwal P., Yuk J.-M., *AMPK-targeted effector networks in Mycobacterial infection*, Front. Microbiol. 2019, 10, doi: 10.3389/fmicb.2019.00520.
 42. Jung B.G., Wang X., Yi N., Ma J., Turner J., Samten B., *Early secreted antigenic target of 6-kDa of Mycobacterium tuberculosis stimulates IL-6 production by macrophages through activation of STAT3*, Sci. Rep. 2017, 7, doi: 10.1038/srep40984.
 43. Kaimal S., Aithal V., Kumaran M.S., Abraham A., *Cutaneous tuberculosis of the pinna: a report of two cases*, Int. J. Dermatol. 2013, 52(6), 714–717, doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05759.x.
 44. Khan N., Downey J., Sanz J., Kaufmann E., Blankenhau B., Pacis A. i wsp., *M. tuberculosis reprograms hematopoietic stem cells to limit myelopoiesis and impair trained immunity*, Cell 2020, 183(3), 752–770, doi: 10.3389/fimmu.2023.1211404.

45. Kleinnijenhuis J., Oosting M., Plantinga T.S., van der Meer J.W.M., Joosten L.A.B., Crevel R.V. i wsp., *Autophagy modulates the Mycobacterium tuberculosis-induced cytokine response*, Immunology 2011, 123(3), 341–348, doi: 10.1111/j.1365-2567.2011.03494.x.
46. Koster S., Upadhyay S., Chandra P., Papavasasundaram K., Yang G., Hassan A. i wsp., *Mycobacterium tuberculosis is protected from NADPH oxidase and LC3-associated phagocytosis by the LCP protein CpsA*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2017, 114(41), 8711–8720, doi: 10.1073/pnas.1707792114.
47. Lai C.-C., Tan C.K., Lin S.H., Liu W.L., Liao C.H., Huang Y.T. i wsp., *Diagnostic value of an enzyme-linked immunospot assay for interferon- γ in cutaneous tuberculosis*, Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011, 70(1), 60–64, doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.11.012.
48. Lai-Cheong J.E., Perez A., Tang V., Martinez A., Hill V., Menage H.P., *Cutaneous manifestations of tuberculosis*, Clin. Exp. Dermatol. 2007, 32(4), 461–466, doi: 10.1111/j.1365-2230.2007.02352.x.
49. Laidler N., *Cutaneous infection with paucibacillary Mycobacterium tuberculosis treated successfully with a modified antituberculous drug regiment*, BMJ Case Rep. 2017, 22, doi: 10.1136/bcr-2017-221938.
50. Lamb C.A., Yoshimori T., Tooze S.A., *The autophagosome origins unknown, biogenesis complex*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2013, 14(12), 759–774, doi: 10.1038/nrm3696.
51. Lawand M., Déchanet-Merville J., Dieu-Nosjean M.C., *Key features of gamma-delta T-cell subsets in human diseases and their immunotherapeutic implications*, Front. Immunol. 2017, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.00761.
52. Lawn S.D., Kerkhoff A.D., Vogt M., Wood R., *Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein for screening for HIV-associated tuberculosis*, Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2013, 17(5), 636–643, doi: 10.5588/ijtld.12.0811.
53. Lighter-Fisher J., Peng C.H., Tse D.B., *Cytokine response to QuantiFERON® peptides, purified protein derivate and recombinant ESAT-6 in children with tuberculosis*, Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010, 14(12), 1548–1555.
54. Liu C.H., Liu H., Ge B., *Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion*, Cell Mol. Immunol. 2017, 14(12), 963–975, doi: 10.1038/cmi.2017.88.
55. Liu P.T., Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan B.H., Krutzik S.R. i wsp., *Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response*, Science 2006, 311(5768), 1770–1773, doi: 10.1126/science.1123933.
56. Lo T.H., Wang I.C., Chen N.L., Liu F.T., *The role of galectins in the regulation of autophagy and inflammasome in host immunity*, Semin. Immunopathol. 2024, 46(3–4), 6, doi: 10.1007/s00281-024-01018-5.
57. Luster A.D., Jhanwar S.C., Chaganti R.S., Kersey J.H., Ravetch J.V., *Interferon-inducible gene maps to a chromosomal band associated with a (4;11)*

- translocation in acute leukemia cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987, 84(9), 2868–2871, doi: 10.1073/pnas.84.9.2868.
58. Luster A.D., Unkeless J.C., Ravetch J.V., *Gamma-interferon transcriptionally regulates an early-response gene containing homology to platelet proteins*, Nature 1985, 315(6021), 672–676, doi: 10.1038/315672a0.
 59. Malik A.A., Shariq M., Sheikh J.A., Zarin S., Ahuja Y., Fayaz H. i wsp., *Activation of the lysosomal damage response and selective autophagy: the coordinated actions of galectins, TRIM proteins, and CGAS-STING1 in providing immunity against Mycobacterium tuberculosis*, Crit. Rev. Microbiol. 2024, 51(1), 108–127, doi: 10.1080/1040841X.2024.2321494.
 60. Marcoval J., Alcaide F., *Evolution of cutaneous tuberculosis over the past 30 years in a tertiary hospital on the European Mediterranean coast*, Clin. Exp. Dermatol. 2013, 38(2), 131–136, doi: 10.1111/j.1365-2230.2012.04463.x.
 61. Matulis G., Jüni P., Villiger P.M., Gadola S.D., *Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune disease: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay*, Ann. Rheum. Dis. 2008, 67(1), 84–90, doi: 10.1136/ard.2007.070789.
 62. Menzies D., Pai M., Comstock G., *Meta-analysis: new test for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research*, Ann. Intern. Med. 2007, 146(5), 340–354, doi: 10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00006.
 63. Nagdev P.K., Agnivesh P.K., Roy A., Sau S., Kalia N.P., *Exploring and exploiting the host cell autophagy during Mycobacterium tuberculosis infection*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2023, 42(11), 1297–1315, doi: 10.1007/s10096-023-04663-0.
 64. Naik S.K., McNehlan M.E., Mreyoud Y., Kinsella R.I., Smirnov A., Chwdhury C.S. i wsp., *Type I IFN signaling in the absence of IRGM1 promotes M. tuberculosis replication in immune cells by suppressing T cell responses*, bioRxiv (preprint) 2023, 10.1101/2023.10.03.560720.
 65. Petruccioli E., Scriba T.J., Petrone L., Hatherill M., Cirillo D.M., Joosten S.A. i wsp., *Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis*, Eur. Respir. J. 2016, 48(6), 1751–1763, doi: 10.1183/13993003.01012-2016.
 66. Purdy G.E., Owens R.M., Bennett L., Russell D.G., Butcher B.A., *Kinetics of phosphatidylinositol-3-phosphate acquisition differ between IgG bead-containing phagosomes and Mycobacterium tuberculosis-containing phagosomes*, Cell. Microbiol. 2005, 7(11), 1627–1634, doi: 10.1111/j.1462-5822.2005.00580.x.
 67. Reddy V.P., Chinta K.C., Saini V., Glashow J.N., Hull T.D., Traylor A. i wsp., *Ferritin H deficiency in myeloid compartments dysregulates host Energy metabolism and increases susceptibility to Mycobacterium tuberculosis infection*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.00860.
 68. Ridruechai C., Sakurada S., Yanai H., Yamada N., Kantipong P.,

- Piyaworawong S. i wsp., *Association between circulating full-length osteopontin and IFN-gamma with disease status of tuberculosis and response to successful treatment*, Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 2011, 42(4), 876–889.
69. Riou C., Peixoto B.P., Roberts L., Ronacher K., Walzl G., Manca C. i wsp., *Effect of standard tuberculosis treatment on plasma cytokine levels on patients with active pulmonary tuberculosis*, PLOS One 2012, 7(5), doi: 10.1371/journal.pone.0036886.
 70. Röltgen K., Stinear T.P., Pluschke G., *The genome, evolution and diversity of Mycobacterium ulcerans*, Infect. Genet. Evol. 2012, 12(3), 522–529, doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.018.
 71. Scollard D.M., Dacso M.M., Abad-Venida M.L., *Tuberculosis and leprosy: Classical granulomatous diseases in the twenty-first century*, Dermatol. Clin. 2015, 33(3), 541–562, doi: 10.1016/j.det.2015.03.016.
 72. Sehgal V.N., Verma P., Bhattacharya S.N., Sharma S., Singh N., Verma N. i wsp., *Cutaneous tuberculosis: a diagnosis dilemma*, SKINmed 2012, 10(1), 28–33.
 73. Semaan R., Traboulsi R., Kanj S., *Primary Mycobacterium tuberculosis complex cutaneous infection: report of two cases and literature review*, Int. J. Infect. Dis. 2008, 12(5), 472–477, doi: 10.1016/j.ijid.2008.03.002.
 74. Seyahi N., Apaydin S., Kahveci A., Mert A., Sariyar M., Ereke E., *Cellulitis as a manifestation of miliary tuberculosis in a renal transplant recipient*, Transpl. Infect. Dis. 2005, 7(2), 80–85, doi: 10.1111/j.1399-3062.2005.00095.x.
 75. Sharma S.K., Mohan A., Sharma A., Mitra D.K., *Miliary tuberculosis: new insights into an old disease*, Lancet Infect. Dis. 2005, 5(7), 415–430, doi: 10.1016/S1473-3099(05)70163-8.
 76. Smith I., *Mycobacterium tuberculosis pathogenesis and molecular determinants of virulence*, Clin. Microbiol. Rev. 2003, 16(3), 463–496, doi: 10.1128/CMR.16.3.463-496.2003.
 77. Songane M., Kleinnijenhuis J., Netea M.G., van Crevel R., *The role of autophagy in host defence against Mycobacterium tuberculosis infection*, Tuberculosis (Edinb.) 2012, 92(5), 388–396, doi: 10.1016/j.tube.2012.05.004.
 78. Spencer C.T., Abate G., Sakala I.G., Xia M., Truscott S.M., Eickhoff C.S. i wsp., *Granzyme A produced by $\gamma(9)\delta(2)$ T cells induces human macrophages to inhibit growth of an intracellular pathogen*, PLOS Pathog. 2013, 9(1), doi: 10.1371/journal.ppat.1003119.
 79. Stefanescu S., Cocos R., Turcu-Stiolica A., Shelby E.S., Matei M., Subtirelu M.S. i wsp., *Prediction of treatment outcome with inflammatory biomarkers after 2 months of therapy in pulmonary tuberculosis patients: Preliminary results*, Pathogens 2021, 10(7), doi: 10.3390/pathogens10070789.
 80. Streich F.C. Jr, Lima C.D., *Structural and functional insights to ubiquitin-like protein conjugation*, Annu. Rev. Biophys. 2014, 43, 357–379, doi: 10.1146/annurev-biophys-051013-022958.

81. Suraprasit P., Silpa-Archa N., Triwon-gwaranat D., *Cutaneous miliary tuberculosis in a chronic kidney disease patient*, Case Rep. Dermatol. 2014, 6(3), 253–257, doi: 10.1159/000369156.
82. Tenforde M.W., Gupte N., Dowdy D.W., Asmuth D.M., Balagopal A., Pollard R.B. i wsp., *C-reactive protein (CRP), interferon gamma- inducible protein 10 (IP-10), and lipopolysaccharide (LPS) are associated with risk of tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy in resource-limited settings*, PLOS One 2015, 10(2), doi: 10.1371/journal.pone.0117424.
83. Terao I., Tanozaki R., Fujino T., Saitou T., Watanabe S., Tamai S., *A case of miliary tuberculosis with cutaneous lesion*, Kekkaku 1990, 65(12), 821–825, doi: 10.11400/kekaku1923.65.821.
84. Tyler C.J., Doherty D.G., Moser B., Eberl M., *Human T Vγ9/Vδ2 cells: innate adaptors of the immune system*, Cell Immunol. 2015, 296(1), 10–21, doi: 10.1016/j.cellimm.2015.01.008.
85. Underwood J., Cresswell F., Salam A.P., Keeley A.J., Cleland C., John L. i wsp., *Complications of miliary tuberculosis: low mortality and predictive biomarkers from a UK cohort*, BMC Infect. Dis. 2017, 17(1), 295, doi: 10.1186/s12879-017-2397-6.
86. Valečka J., Almeida C.R., Su B., Pierre P., Gatti E., *Autophagy and MHC-restricted antigen presentation*, Mol. Immunol. 2018, 99, 163–170, doi: 10.1016/j.molimm.2018.05.009.
87. van der Wei N., Hava D., Houben D., Fluitsma D., van Zon M., Pierson J. i wsp., *M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells*, Cell 2007, 129(7), 1287–1298, doi: 10.1016/j.cell.2007.05.059.
88. Van Zyl L., du Plessis J., Viljoen J., *Cutaneous tuberculosis overview and current treatment regimens*, Tuberculosis (Edinb.) 2015, 95(6), 629–638, doi: 10.1016/j.tube.2014.12.006.
89. Venkatasubramanian S., Plumlee C.R., Dili-McFarland K.A., Cohen S.B., Gern B.H., Rane D.A. i wsp., *TOLLIP inhibits lipid accumulation and the integrated stress response in alveolar macrophages to control Mycobacterium tuberculosis infection*, Nat. Microbiol. 2024, 9(4), 949–963, doi: 10.1038/s41564-024-01641-w.
90. Vergne I., Chua J., Lee C.H.H., Lucas M., Belisie J., Deretic V. i wsp., *Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable Mycobacterium tuberculosis*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102(11), 4033–4038, doi: 10.1073/pnas.0409716102.
91. Vergne I., Chua J., Singh S.B., Deretic V., *Cell biology of mycobacterium tuberculosis phagosome*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2004, 20, 367–394, doi: 10.1146/annurev.cellbio.20.010403.114015.
92. Vergne I., Singh S., Roberts E., Kyei G., Master S., Harris J. i wsp., *Autophagy in immune defense against Mycobacterium tuberculosis*, Autophagy 2006, 2(3), 175–178, doi: 10.4161/auto.2830.
93. Vieira O.V., Botelho R.J., Rameh L., Brachmann S.M., Matsun T., Davidson H.W. i wsp., *Distinct roles of class I and*

- class III phosphatidylinositol 3-kinases in phagosome formation and maturation*, J. Cell Biol. 2001, 155(1), 19–25, doi: 10.1083/jcb.200107069.
94. Vieira O.V., Harrison R.E., Scott C.C., Stenmark H., Alexander D., Liu J. i wsp., *Acquisition of Hrs, an essential component of phagosomal maturation, is impaired by mycobacteria*, Mol. Cell. Biol. 2004, 24(10), 4593–4604, doi: 10.1128/MCB.24.10.4593-4604.2004.
 95. Vu A., Glassman I., Campbell G., Yeganyan S., Nguyen J., Shin A. i wsp., *Host cell death and modulation of immune response against Mycobacterium tuberculosis infection*, Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(11), doi: 10.3390/ijms25116255.
 96. Wang S., Diao N., Lu C., Wu J., Gao Y., Chen J. i wsp., *Evaluation of the diagnostic potential of IP-10 and IL-2 as biomarkers for the diagnosis of active and latent tuberculosis in a BCG-vaccinated population*, PLOS One 2012, 7(12), doi: 10.1371/journal.pone.0051338.
 97. Wang S.-H., Pancholi P., *Mycobacterial skin and soft tissue infection*, Curr. Infect. Dis. Rep. 2014, 16(11), 438, doi: 10.1007/s11908-014-0438-5.
 98. Watson R.O., Manzanillo P., Cox J.S., *Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway*, Cell 2012, 150(4), 803–815, doi: 10.1016/j.cell.2012.06.040.
 99. Wei L., Liu L., Meng Z., Qi K., Gao X., Feng J. i wsp., *Recognition of Mycobacterium tuberculosis by macrophages Toll-like receptor and its role in autophagy*, Inflamm. Res. 2024, 73(5), 753–770, doi: 10.1007/s00011-024-01864-x.
 100. Wilson D., Badri M., Maartens G., *Performance of serum C-reactive protein as a screening test for smear-negative tuberculosis in an ambulatory high HIV prevalence population*, PLOS One 2011, 6(1), doi: 10.1371/journal.pone.0015248.
 101. Wilson D., Moosa M.Y.S., Cohen T., Cudahy P., Aldous C., Maartens G., *Evaluation of tuberculosis treatment response with serial C-reactive protein measurements*, Open Forum Infect. Dis. 2018, 5(11), doi: 10.1093/ofid/ofy253.
 102. Wu J., Zhang Y., Tang H., Ye B.C., *MicroRNA-144-3p inhibits host lipid catabolism and autophagy by targeting PPAR α and ABCA1 during Mycobacterium tuberculosis infection*, ACS Infect. Dis. 2024, 10(5), 1654–1663, doi: 10.1021/acsinfecdis.3c00731.
 103. Yodmalai S., Chiewchanvit S., Mahanupab P., *Cutaneous miliary tuberculosis in a renal transplant patients: a case report and literature review*, Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health. 2011, 42(3), 674–678.
 104. Yan Q., Zhang W., Lin M., Teymoumejad O., Budachetri K., Lakritz J. i wsp., *Iron robbery by intracellular pathogen via bacterial effector-induced ferritinophagy*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2021, 118(23), doi: 10.1073/pnas.2026598118.
 105. Yang Q., Zhao J., Chen D., Wang Y., *E3 ubiquitin ligases: styles, structures and functions*, Mol. Biomed. 2021, 2(3), 23, doi: 10.1186/s43556-021-00043-2.

106. Yoon C., Semitala F.C., Atuhumuza E., Katende J., Mwebe S., Asege L. i wsp., *Point-of-care C-reactive protein-based tuberculosis screening for people living with HIV: a diagnostic accuracy study*, *Lancet Infect. Dis.* 2017, 17(12), 1285–1292, doi: 10.1016/S1473-3099(17)30488-7.
 107. Zhai W., Wu F., Zhang Y., Fu Y., Liu Z., *The immune escape mechanisms of Mycobacterium tuberculosis*, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(2), 340, doi: 10.3390/ijms20020340.
 108. Zhao D., Qiang L., Lei Z., Ge P., Lu Z., Wang Y. i wsp., *TRIM27 elicits protective immunity against tuberculosis by activating TFEB-mediated autophagy flux*, *Autophagy* 2024, 20(7), 1483–1504, doi: 10.1080/15548627.2024.2321831.
 109. Zheng N., Shabek N., *Ubiquitin ligases: structure, function, and regulation*, *Annu. Rev. Biochem.* 2017, 86, 129–157, doi: 10.1146/annurev-biochem-060815-014922.
 110. Zheng Q., Li Z., Zhou Y., Li Y., Gong M., Sun H. i wsp., *Heparin-binding hemagglutinin of Mycobacterium tuberculosis inhibits autophagy via Toll-like receptor 4 and drives M2 Polarization in Macrophages*, *J. Infect. Dis.* 2024, 230(2), 323–335, doi: 10.1093/infdis/jiae030.
 111. Zihad S.M.N.K., Sifat N., Islam M.A., Hossain A.S.M.M., Sikdar K.M.Y.K., Sarker M.M.R. i wsp., *Role of pattern recognition receptors in sensing Mycobacterium tuberculosis*, *Heliyon* 2023, 9(10), doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20636.
- Trąd**
1. Araujo S., Freitas L.O., Goulart L.R., Goulart I.M.B., *Molecular evidence for the aerial route of infection of Mycobacterium leprae and the role of asymptomatic carriers in the persistence of leprosy*, *Clin. Infect. Dis.* 2016, 63(11), 1412–1420, doi: 10.1093/cid/ciw570.
 2. Avanzi C., Del-Pozo J., Benjak A., Stevenson K., Simpson V.R., Busso P. i wsp., *Red squirrels in the British Isles are infected with leprosy bacilli*, *Science* 2016, 354(6313), 744–747, doi: 10.1126/science.aah3783.
 3. Barreto J.G., Bisanzio D., Frade M.A.C., Moraes T.M.P., Gobbo A.R., de Souza Guimaraes L. i wsp., *Spatial epidemiology and serologic cohorts increase the early detection of leprosy*, *BMC Infect. Dis.* 2015, 15(527), doi: 10.1186/s12879-015-1254-8.
 4. Britton W.J., Lockwood D.N.J., *Leprosy*, *Lancet* 2004, 363(9416), 1209–1219, doi: 10.1016/S0140-6736(04)15952-7.
 5. Cáceres-Durán M.Á., Pinto P., Magalhães L., de Souza T.P., Gobbo A., Barreto J.G. i wsp., *MicroRNA biomarkers in leprosy: insights from the Northern Brazilian Amazon population and their implications in disease immunophysiopathology*, *Front. Genes.* 2024, 15, doi: 10.3389/fgene.2024.1320161.
 6. Cerqueira D.D.N., Pereira A.L.S., da Costa A.E.C., de Souza T.J., de Souza Fernandes Souto F.O. i wsp., *Xenophagy as a strategy for Mycobacterium leprae elimination during Type 1 or Type 2 leprosy reactions: a systematic review*,

- Pathogens 2023, 12(12), doi: 10.3390/pathogens12121455.
7. Choon S.E., Tey K.E., *Lucio's phenomenon: a report of three cases seen in Johor, Malaysia*, Int. J. Dermatol. 2009, 48(9), 984–988, doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04078.x.
 8. Cole S.T., Eiglmeier K., Parkhill J., James K.D., Thomson N.R., Wheeler P.R. i wsp., *Massive gene Decay in the leprosy bacillus*, Nature 2001, 409(6823), 1007–1011, doi: 10.1038/35059006.
 9. Cotton R.N., Cheng T.Y., Wegrecki M., Nours J.L., Orgill D.P., Pomahac B. i wsp., *Human skin is colonized by T cells that recognize CD1a independently of lipid*, J. Clin. Invest. 2021, 131(1), doi: 10.1172/JCI140706.
 10. Dang A.T., Teles R.M., Liu P.T., Choi A., Legaspi A., Sarno E.N. i wsp., *Autophagy links antimicrobial activity with antigen presentation in Langerhans cells*, JCI Insight 2019, 4(8), doi: 10.1172/jci.insight.126955.
 11. de Andrade Silva B.J.A., de Mattos Barbosa M.G., Andrade P.R., Ferreira H., da Costa Nery J.A., Côte-Real S. i wsp., *Autophagy is an innate mechanism associated with leprosy polarization*, PLOS Pathog. 2017, 13(1), doi: 10.1371/journal.ppat.1006103.
 12. de Jong A., Cheng T.Y., Huang S., Gras S., Birkinshaw R.W., Kasmar A.G. i wsp., *CD1a-autoreactive T cells recognize natural skin oils that function as headless antigens*, Nat. Immunol. 2014, 15(2), 177–185, doi: 10.1038/ni.2790.
 13. de Lima Santana N., Farias L.N., Lago T., Leal-Calvo T., Machado P.R.L., Castellcci L.C., *MicroRNAs correlate with bacillary index and genes associated to cell death processes in leprosy*, Microbes Infect. 2024, 26(4), doi: 10.1016/j.micinf.2024.105300.
 14. Ezzedine K., Malvy D., Beylot C., Longy-Boursier M., *Autochthonous leprosy in metropolitan France presenting with a diffuse infiltration of the face and febrile illness*, Int. J. Dermatol. 2009, 48(1), 69–72, doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.03831.x.
 15. Fava V.M., Xu Y.Z., Lettre G., Thuc N.V., Orlova M., Thai V.H. i wsp., *Pleiotropic effects for Parkin and LRRK2 in leprosy type-1 reactions and Parkinson's disease*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2019, 116(31), 15616–15624, doi: 10.1073/pnas.1901805116.
 16. Fenniche S., Benmously R., Sfia M., Daoud L., Debbiche A., Ben Ayed M. i wsp., *Late-occurring cutaneous vasculitis after successful treatment of diffuse lepromatous leprosy: Lucio's phenomenon*, Med. Trop (Mars) 2007, 67(1), 65–68.
 17. Foss N.T., de Oliveira E.B., Silva C.L., *Correlation between TNF production, increase of plasma C-reactive protein level and suppression of T lymphocyte response to concanavalin A during erythema nodosum leprosum*, Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis. 1993, 61(2), 218–226.
 18. Franco-Paredes C., Marcos L.A., Henao-Martinez A.F., Rodriguez-Morales A.J., Villamil-Gómez W.E., Gotuzzo E. i wsp., *Cutaneous Mycobacterial infections*, Clin. Microbiol. Rev. 2018, 32(1), doi: 10.1128/CMR.00069-18.

19. Franco-Paredes C., Rodriguez-Morales A.J., *Unsolved matters in leprosy: a descriptive review and call for further research*, Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2016, 15(1), 33, doi: 10.1186/s12941-016-0149-x.
20. Gilchrist J.J., Auckland K., Parks T., Mentzer A.J., Goldblatt L., Naranbhai V. i wsp., *Genome-wide association study of leprosy in Malawi and Mali*, PLOS Pathog. 2022, 18(9), doi: 10.1371/journal.ppat.1010312.
21. Goulart I.M.B., Araujo S., Filho A.B., de Paiva P.H.R., Goulart L.R., *Asymptomatic leprosy infection among blood donors may predict disease development and suggest a potential mode of transmission*, J. Clin. Microbiol. 2015, 53(10), 3345–3348, doi: 10.1128/JCM.01305-15.
22. Greggio E., Civiero L., Bisaglia M., Bubacco L., *Parkinson's disease and immune system: is the culprit LRR-King in the periphery?* J. Neuroinflammation. 2012, 9(94), doi: 10.1186/1742-2094-9-94.
23. Han X.Y., Aung F.M., Choon S.E., Werner B., *Analysis of the leprosy agents Mycobacterium leprae and Mycobacterium lepromatosis in four countries*, Am. J. Clin. Pathol. 2014, 142(4), 524–532, doi: 10.1309/AJCP1GLCBE5CDZRM.
24. Han X.Y., Mistry N.A., Thompson E.J., Tang H.L., Khanna K., Zhang L., *Draft genome sequence of new leprosy agent Mycobacterium lepromatosis*, Genome Announc. 2015, 3(3), doi: 10.1128/genomeA.00513-15.
25. Han X.Y., Sizer K.C., Velarde-Félix J.S., Frias-Castro L.O., Vargas-Ocampo F., *The leprosy agents Mycobacterium lepromatosis and Mycobacterium leprae in Mexico*, Int. J. Dermatol. 2012, 51(8), 952–959, doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05414.x.
26. Harman A.N., Bye C.R., Nasr N., Sandgren K.J., Kim M., Mercier S.K. i wsp., *Identification of lineage relationships and novel markers of blood and skin human dendritic cells*, J. Immunol. 2013, 190(1), 66–79, doi: 10.4049/jimmunol.1200779.
27. Huang C., Geng J., Jiang S., *MicroRNA in regulation of osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells*, Cell Tissue Res. 2017, 368(2), 229–238, doi: 10.1007/s00441-016-2462-2.
28. Huang H.Y., Lin Y.C.D., Li J., Huang K.Y., Shrestha S., Hong H.C. i wsp., *miRTarBase 2020: updates to the experimentally validated microRNA-target interaction database*, Nucleic Acids Res. 2020, 48(1), 148–164, doi: 10.1093/nar/gkz896.
29. Hunger R.E., Sieling P.A., Ochoa M.T., Sugaya M., Burdick A.E., Rea T.A i wsp., *Langerhans cells utilize CD1a and langerin to efficiently present nonpeptide antigens to T cells*, J. Clin. Invest. 2004, 113(5), 701–708, doi: 10.1172/JCI19655.
30. Igyártó B.Z., Haley K., Ortner D., Bobr A., Gerami-Nejad M., Edelson B.T. i wsp., *Skin-resident murine dendritic cell subsets promote distinct and opposing antigen-specific T helper cell responses*,

- Immunity 2011, 35(2), 260–272, doi: 10.1016/j.immuni.2011.06.005.
31. Igyártó B.Z., Kaplan D.H., *Antigen presentation by Langerhans cells*, Curr. Opin. Immunol. 2013, 25(1), 115–119, doi: 10.1016/j.coi.2012.11.007.
 32. Jiang Y., Zou Y., Wang H., *Review of research progress on different modalities of macrophages death in Mycobacterium leprae infection*, Int. Immunopharmacol. 2024, 142(Pt B), doi: 10.1016/j.in-timp.2024.113240.
 33. Job C.K., Jayakumar J., Kearney M., Gillis T.P., *Transmission of leprosy: a study of skin and nasal secretions of household contacts of leprosy patients using PCR*, Am. J. Trop. Med. Hyg. 2008, 78(3), 518–521, doi: 10.4269/ajtmh.2008.78.518.
 34. Kahawita I.P., Lockwood D.N.J., *Towards understanding the pathology of erythema nodosum leprosum*, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2008, 102(4), 329–337, doi: 10.1016/j.trstmh.2008.01.004.
 35. Kamath S., Vaccaro S.A., Rea T.H., Ochoa M.T., *Recognizing and managing the immunologic reactions in leprosy*, J. Am. Acad. Dermatol. 2014, 71(4), 795–803, doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.034.
 36. Kashem S.W., Igyártó B.Z., Gerami-Nejad M., Kumamoto Y., Mohammed J.A., Jarrett E. i wsp., *Candida albicans morphology and dendritic cell subsets determine T helper cell differentiation*, Immunity 2015, 42(2), 356–366, doi: 10.1016/j.immuni.2015.01.008.
 37. Kowalska M., Kowalik A., *Mycobacterium leprae: pathogenic agent in leprosy. Discovery of new species Mycobacterium lepromatosis. Perspectives in research and diagnosis of leprosy*, Int. Marit. Health 2012, 63(4), 213–218.
 38. Kumari R., Thappa D.M., Basu D., *A fatal case of Lucio phenomenon from India*, Dermatol. Online J. 2008, 14(2), 10, doi: 10.5070/D347N2B5PZ.
 39. Li X., Ma Y., Li G., Jin G., Xu L., Li Y. i wsp., *Leprosy: treatment, prevention, immune response and gene function*, Front. Immunol. 2024, 15, 10.3389/fimmu.2024.1298749.
 40. Lockwood D.N.J., Shetty V., Penna G.O., *Hazards of setting targets to eliminate disease: lessons from the leprosy elimination campaign*, BMJ 2014, 348, doi: 10.1136/bmj.g1136.
 41. Ma Y., Zhang L., Lu J., Shui T., Chen J., Yang J. i wsp., *A negative feedback loop between autophagy and immune responses in Mycobacterium leprae infection*, DNA Cell Biol. 2017, 36(1), 1–9, doi: 10.1089/dna.2016.3446.
 42. Madigan C.A., Cambrier C.J., Kelly-Scumpia K.M., Scumpia P.O., Cheng T.Y., Zailaa J. i wsp., *A macrophage response to mycobacterium leprae phenolic glycolipid initiates nerve damage in leprosy*, Cell 2017, 170(5), 973–985, doi: 10.1016/j.cell.2017.07.030.
 43. Malik R., Hughes M.S., James G., Martin P., Wigney D.I., Canfield P.J. i wsp., *Feline leprosy: two different clinical syndromes*, J. Feline Med. Surg. 2002, 4(1), 43–59, doi: 10.1053/jfms.2001.0151.
 44. Matsuoka M., Izumi S., Budiawan T., Nakata N., Saeki K., *Mycobacterium leprae DNA in daily using water as*

- a possible source of leprosy infection*, Indian J. Lepr. 1999, 71(1), 61–67.
45. Mendes M.A., de Carvalho D.S., Amadeu T.P., de Andrade Solva B.J., da Silva Prata R.B., Oliveira da Silva C. i wsp., *Elevated pentraxin – 3 concentrations in patients with leprosy: Potential biomarker of erythema nodosum leprosum*, J. Infect. Dis. 2017, 216(12), 1635–1643, doi: 10.1093/infdis/jix267.
 46. Meng X.M., Nikolic-Paterson D.J., Lan H.Y., *TGF- β : the master regulator of fibrosis*, Nat. Rev. Nephrol. 2016, 12(6), 325–338, doi: 10.1038/nrneph.2016.48.
 47. Mietto B.S., de Souza B.J., Rosa P.S., Pessolani M.C.V., Lara F.A., Sarno E.N., *Myelin breakdown favours Mycobacterium leprae survival in Schwann cells*, Cell. Microbiol. 2020, 22(1), doi: 10.1111/cmi.13128.
 48. Misch E.A., Berrington W.R., Vary J.C., Hawn T.R., *Leprosy and the human genome*, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2010, 74(4), 589–620, doi: 10.1128/MMBR.00025-10.
 49. Mizushima N., Levine B., *Autophagy in human diseases*, N. Engl. J. Med. 2020, 383(16), 1564–1576, doi: 10.1056/NEJ-Mra2022774.
 50. Montoya D., Cruz D., Teles R.M.B., Lee D.J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. i wsp., *Divergence of macrophages phagocytic and antimicrobial programs in leprosy*, Cell Host Microbe. 2009, 6(4), 343–353, doi: 10.1016/j.chom.2009.09.002.
 51. Moraes M.O., Sarno E.N., Almeida A.S., Saraiva B.C., Nery J.A., Martins R.C. i wsp., *Cytokine mRNA expression in leprosy: a possible role for interferon-gamma and interleukin-12 in reactions (RR and ENL)*, Scand. J. Immunol. 1999, 50(5), 541–549, doi: 10.1046/j.1365-3083.1999.00622.x.
 52. Ogg G.S., Rossjohn J., Clark R.A., Moddy D.B., *CD1a and bound lipids drive T-cell responses in human skin disease*, Eur. J. Immunol. 2023, 53(10), doi: 10.1002/eji.202250333.
 53. Pinheiro R.O., Salles J.S., Sarno E.N., Sampaio E.P., *Mycobacterium leprae-host-cell interactions and genetic determinants in leprosy: an overview*, Future Microbiol. 2011, 6(2), 217–230, doi: 10.2217/fmb.10.173.
 54. Pinheiro R.O., Schmotz V., Silva B.J.A., Dias A.A., Souza B.J., Barbosa M.G.M. i wsp., *Innate immune responses in leprosy*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.0051.
 55. Pocaterra L., Jain S., Reddy R., Muazfarullah S., Torres O., Suneetha S. i wsp., *Clinical course of erythema nodosum leprosum: an 11-year cohort study in Hyderabad, India*, Am. J. Trop. Med. Hyg. 2006, 74(5), 868–879, DOI:10.4269/ajtmh.2006.74.868.
 56. Polycarpou A., Walker S.L., Lockwood D.N., *New findings in the pathogenesis of leprosy and implications for management of leprosy*, Curr. Opin. Infect. Dis. 2013, 26(5), 413–419, doi: 10.1097/QCO.0b013e3283638b04.
 57. Quaresma J.A.S., Lima L.W.O., Fuzii H.T., Libonati R.M.F., Pagliari C., Duarte M.I.S., *Immunohistochemical evaluation of macrophages activity and its relationship with apoptosis cell death in the polar forms of leprosy*, Microb.

- Pathog. 2010, 49(4), 135–140, doi: 10.1016/j.micpath.2010.05.003.
58. Rodrigues L.S., Hacker M.A., Illarramendi X., Miguens Castelar Pinheiro M.F., da Costa Nery J.A., Sarno E.N. i wsp., *Circulating levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) correlate with disease status in leprosy*, BMC Infect. Dis. 2011, 11, doi: 10.1186/1471-2334-11-339.
 59. Schurr E., Gros P., *A common genetic fingerprint in leprosy and Crohn's disease?* N. Engl. J. Med. 2009, 361(27), 2666–2668, doi: 10.1056/NEJMe0910690.
 60. Scollard D.M., Dacso M.M., Abad-Venida M.L., *Tuberculosis and leprosy: Classical granulomatous diseases in the twenty-first century*, Dermatol. Clin. 2015, 33(3), 541–562, 10.1016/j.det.2015.03.016.
 61. Seneczko F., *Białka nadrodziny pen-traksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023.
 62. Sieling P.A., Jullien D., Dahlem M., Tedder T.F., Rea T.H., Modlin R.I. i wsp., *CD1 expression by dendritic cells in human leprosy lesions: correlation with effective host immunity*, J. Immunol. 1999, 162(3), 1851–1858.
 63. Silva B.J.A., Bittencourt T.L., Leal-Calvo T., Mendes M.A., Prata R.B.S., Barbosa M.G.M. i wsp., *Autophagy-associated IL-15 production is involved in the pathogenesis of leprosy type 1 reaction*, Cell 2021, 10(9), doi: 10.3390/cells10092215.
 64. Singh P., Benjak A., Schuenemann V.J., Herbig A., Avanzi C., Busso P. i wsp., *Insight into the evolution and origin of leprosy bacilli from the genome sequence of Mycobacterium lepromatosis*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112(14), 4459–4464, doi: 10.1073/pnas.1421504112.
 65. Smith C.S., Noordeen S.K., Richardus J.H., Sansarricq H., Cole S.T., Soares R.C. i wsp., *A strategy to halt leprosy transmission*, Lancet Infect. Dis. 2014, 14(2), 96–98, doi: 10.1016/S1473-3099(13)70365-7.
 66. Smith W.C., van Brakel W., Gillis T., Saunderson P., Richardus J.H., *The missing millions: a threat to the elimination of leprosy*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2015, 9(4), doi: 10.1371/journal.pntd.0003658.
 67. Sotiriou M.C., Stryjewska B.M., Hill C., *Two cases of leprosy in siblings caused by Mycobacterium lepromatosis and review of the literature*, Am. J. Trop. Med. Hyg. 2016, 95(3), 522–527, doi: 10.4269/ajtmh.16-0076.
 68. Treiber T., Treiber N., Meister G., *Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2019, 20(1), 5–20, doi: 10.1038/s41580-018-0059-1.
 69. Turankar R.P., Lavania M., Singh M., Silva Sai K.S.R., Jadhav R.S., *Dynamics of Mycobacterium leprae transmission in environmental context: deciphering the role of environment as a potential reservoir*, Infect. Genet. Evol. 2012, 12(1), 121–126, doi: 10.1016/j.meegid.2011.10.023.
 70. van Brakel W.H., Nicholls P.G., Wilder-Smith E.P., Das L., Barkataki P.,

- Lockwood D.N.J. i wsp., *Early diagnosis of neuropathy in leprosy-comparing diagnostic tests in a large prospective study (the INFIR cohort study)*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2008, 2(4), doi: 10.1371/journal.pntd.0000212.
71. van der Wei N., Hava D., Houben D., Fluitsma D., van Zon M., Pierson J. i wsp., *M. tuberculosis and M. leprae translocate from the phagolysosome to the cytosol in myeloid cells*, Cell 2007, 129(7), 1287–1298, doi: 10.1016/j.cell.2007.05.059.
 72. Voorend C.G.N., Post E.B., *A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2013, 7(10), doi: 10.1371/journal.pntd.0002440.
 73. Walker S.L., Balagon M., Darlong J., Doni S.N., Hagge D.A., Halwai V. i wsp., *ENLIST 1: an international multi-centre cross-sectional study of the clinical features of erythema nodosum leprosum*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2015, 9(9), doi: 10.1371/journal.pntd.0004065.
 74. Walker S.L., Lockwood D.N.J., *Leprosy*, Clin. Dermatol. 2007, 25(2), 165–172, doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.05.012.
 75. Watson R.O., Manzanillo P., Cox J.S., *Extracellular M. tuberculosis DNA targets bacteria for autophagy by activating the host DNA-sensing pathway*, Cell 2012, 150(4), 803–815, doi: 10.1016/j.cell.2012.06.040.
 76. Wheat W.H., Casali A.L., Thomas V., Spencer J.S., Lahiri R., Williams D.L. i wsp., *Long-term survival and virulence of Mycobacterium leprae in amoebal cysts*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2014, 8(12), doi: 10.1371/journal.pntd.0003405.
 77. White C., *Leprosy and stigma in the context of international migration*, Lepr. Rev. 2011, 82(2), 147–154.
 78. White C., Franco-Paredes C., *Leprosy in the 21st century*, Clin. Microbiol. Rev. 2015, 28(1), 80–94, doi: 10.1128/CMR.00079-13.
 79. Wojas J., Pajtasz-Piasecka E., *Oddziaływanie komórek dendrytycznych z limfocytami T regulatorowymi*, Postepy Hig. Med. Dosw. (online) 2010, 64, 167–174.
 80. Wong S.H., Hill A.V.S., Vannberg F.O., India-Africa-United Kingdom Leprosy Genetics Consortium, *Genomewide association study of leprosy*, N. Engl. J. Med. 2010, 362(15), 1446–1447, doi: 10.1056/NEJMc1001451.
 81. Yang D., Chen J., Shi C., Jing Z., Song N., *Autophagy gene polymorphism is associated with susceptibility to leprosy by affecting inflammatory cytokines*, Inflammation 2013, 37(2), 593–598, doi: 10.1007/s10753-013-9773-1.
 82. Yang K., Park C.G., Cheong C., Bulgeresi S., Zhang S., Zhang P. i wsp., *Host langerin (CD207) is a receptor for Yersinia pestis phagocytosis and promotes dissemination*, Immunol. Cell Biol. 2015, 93(9), 815–824, doi: 10.1038/icb.2015.46.
 83. Yang D., Shui T., Miranda J.W., Gilson D., Song Z., Chen J. i wsp., *Mycobacterium leprae-infected macrophages preferentially primed regulatory T cell responses and was associated with lepromatous leprosy*, PLOS Negl. Trop.

- Dis. 2016, 10(1), doi: 10.1371/journal.pntd.0004335.
84. Ye Y., Wang P., Zhou F., *miR-489-3p inhibits TLR4/ NF- κ B signaling to prevent inflammation in psoriasis*, Exp. Ther. Med. 2021, 22(1), 744, doi: 10.3892/etm.2021.10176.
 85. Yuk J.M., Yoshimori T., Jo E.K., *Autophagy and bacterial infectious diseases*, Exp. Mol. Med. 2012, 44(2), 99–108, doi: 10.3858/emm.2012.44.2.032.
 86. Zajonc D.M., Crispin M.D.M., Bowden T.A., Young D.C., Cheng T.Y., Hu J. i wsp., *Molecular mechanism of lipopeptide presentation by CD1a*, Immunity 2005, 22(2), 209–219, doi: 10.1016/j.immuni.2004.12.009.
 87. Zavala K., Gottlieb C.A., Teles R.S., Adams J.S., Hewison M., Modlin R.L. i wsp., *Intrinsic activation of the vitamin D antimicrobial pathway by *M. leprae* infection is inhibited by type I IFN*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2018, 12(10), doi: 10.1371/journal.pntd.0006815.
 4. Moustafa M.A.M., Schlachter S., Parveen N., *Innovative strategies to study the pathogenesis of elusive spirochetes and difficulties managing the chronic infections they cause*, Annu. Rec. Microbiol. 2024, 78(1), 337–360, doi: 10.1146/annurev-micro-100423-030847.
 5. Motaleb M.A., Liu J., Wooten R.M., *Spirochetal motility and chemotaxis in the natural enzootic cycle and development of Lyme disease*, Curr. Opin. Microbiol. 2015, 28, 106–113, doi: 10.1016/j.mib.2015.09.006.
 6. Nakamura S., *Spirochete flagella and motility*, Biomolecules 2020, 10(4), doi: 10.3390/biom10040550.
 7. Strnad M., Koizumi N., Nakamura S., Vancová M., Rego R.O.M., *It's not all about flagella – sticky invasion by pathogenic spirochetes*, Trends Parasitol. 2024, 40(5), 378–385, doi: 10.1016/j.pt.2024.03.004.
 8. Wolgemuth C.W., *Flagellar motility of the pathogenic spirochetes*, Semin. Cell Dev. Biol. 2015, 46, 104–112, doi: 10.1016/j.semcdb.2015.10.015.

Krętkowice

1. Christodoulides A., Boyadjian A., Kelesidis T.L., *Spirochetal lipoproteins and immune evasion*, Front. Immunol. 2017, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.00364.
2. Cullen P.A., Haake D.A., Adler B., *Outer membrane proteins of pathogenic spirochetes*, FEMS Microbiol. Rev. 2004, 28(3), 291–318, doi: 10.1016/j.femsre.2003.10.004.
3. Kelesidis T., *The cross-talk between spirochetal lipoproteins and immunity*, Front. Immunol. 2014, 5, doi: 10.3389/fimmu.2014.00310.

Choroba z Lyme

1. Ali G., Anwar M., Nauman M., Faheen M., Rashid J., *Lyme rashes disease classification using deep feature fusion technique*, Skin Res. Technol. 2023, 29(11), doi: 10.1111/srt.13519.
2. Aucott J.N., Crowder L.A., Kortte K.B., *Development of a foundation for a case definition of post-treatment Lyme disease syndrome*, Int. J. Infect. Dis. 2013, 17(6), 443–449, doi: 10.1016/j.ijid.2013.01.008.

3. Baarsma M.E., Hovius J.W., *Persistent symptoms after Lyme disease: clinical characteristics, predictors, and classification*, J. Infect. Dis. 2024, 230(suppl. 1), 62–69, doi: 10.1093/infdis/jiae203.
4. Bachmann M., Horn K., Rudloff I., Goren I., Holdener M., Christen L. i wsp., *Early production of IL-22 but not IL-17 by peripheral blood mononuclear cells exposed to live Borrelia burgdorferi: the role of monocytes and interleukin-1*, PLOS Pathog. 2010, 6(10), doi: 10.1371/journal.ppat.1001144.
5. Balmelli T., Piffaretti J.C., *Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of Borrelia burgdorferi sensu lato*, Res. Microbiol. 1995, 146(4), 329–340, doi: 10.1016/0923-2508(96)81056-4.
6. Bockenstedt L.K., Belperron A.A., *Insights from omics in Lyme disease*, J. Infect. Dis. 2024, 230(suppl. 1), 18–26, doi: 10.1093/infdis/jiae250.
7. Borchers A.T., Keen C.L., Huntley A.C., Gershwin M.E., *Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment*, J. Autoimmun. 2015, 57, 82–115, doi: 10.1016/j.jaut.2014.09.004.
8. Buffen K., Oosting M., Li Y., Kaneganti T.-D., Netea M.G., Joosten L.A.B., *Autophagy suppresses host adaptive immune responses toward Borrelia burgdorferi*, J. Leukoc. Biol. 2016, 100(3), 589–598, doi: 10.1189/jlb.4A0715-331R.
9. Buffen K., Oosting M., Mennens S., Anand P.K., Plantinga T.S., Sturm P. i wsp., *Autophagy modulates Borrelia burgdorferi-induced production of interleukin-1 β (IL-1 β)*, J. Biol. Chem. 2013, 288(12), 8658–8666, doi: 10.1074/jbc.M112.412841.
10. Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F., Benach J.L., Grunwaldt E., Davis J.P., *Lyme disease—a tick-borne spirochetosis?* Science 1982, 216(4552), 1317–1319, doi: 10.1126/science.7043737.
11. Chung Y., Chang S.H., Martinez G.J., Yang X.O., Nurieva R., Kang H.S. i wsp., *Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling*, Immunity 2009, 30(4), 576–587, doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.007.
12. Cooney R., Baker J., Brain O., Danis B., Pichulik T., Allan P. i wsp., *NOD2 stimulation induces autophagy in dendritic cells influencing bacterial handling and antigen presentation*, Nat. Med. 2010, 16(1), 90–97, doi: 10.1038/nm.2069.
13. Derdáková M., Lencáková D., *Association of genetic variability within the Borrelia burgdorferi sensu lato with the ecology, epidemiology of Lyme borreliosis in Europe*, Ann. Agric. Environ. Med. 2005, 12(2), 165–172.
14. Dinarello C.A., *Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family*, Annu. Rev. Immunol. 2009, 27, 519–550, doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132612.
15. Eldin C., Raffetin A., Bouiller K., Hansmann Y., Roblot T., Raoult F. i wsp., *Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis*, Med. Mal. Infect. 2019, 49(2), 121–132, doi: 10.1016/j.med-mal.2018.11.011.

16. Henningsson A.J., Tjernberg I., Malmvall B.E., Forsberg P., Ernerudh J., *Indications of Th1 and Th17 responses in cerebrospinal fluid from patients with Lyme neuroborreliosis: a large retrospective study*, J. Neuroinflamm. 2011, 8(36), doi: 10.1186/1742-2094-8-36.
17. Kullberg B.J., Vrijmoeth H.D., van de Schoor F., Hovius J.W., *Lyme borreliosis: diagnosis and management*, BMJ. 2020, 369, doi: 10.1136/bmj.m1041.
18. Melenotte C., Drancourt M., Gorvel J.P., Mége J.L., Raoult D., *Post-bacterial infection chronic fatigue syndrome is not a latent infection*, Med. Mal. Infect. 2019, 49(2), 140–149, doi: 10.1016/j.medmal.2019.01.006.
19. Netea M.G., Joosten L.A.B., *A NOD for autophagy*, Nat. Med. 2010, 16(1), 28–30, doi: 10.1038/nm0110-28.
20. Oh J.E., Lee H.K., *Modulation of pathogen recognition by autophagy*, Front. Immunol. 2012, 3(44), doi: 10.3389/fimmu.2012.00044.
21. Oosting M., ter Hofstede H., van de Veerdonk F.I., Sturm P., Kullberg B.J., van der Meer J.W.M. i wsp., *Role of interleukin-23 (IL-23) receptor signaling for IL-17 responses in human Lyme disease*, Infect. Immun. 2011, 79(11), 4681–4687, doi: 10.1128/IAI.05242-11.
22. Oosting M., van de Veerdonk F.I., Kaneganti T.D., Sturm P., Verschuere I., Berende A. i wsp., *Borrelia species induce inflammasome activation and IL-17 production through a caspase-1-dependent mechanism*, Eur. J. Immunol. 2011, 41(1), 172–181, doi: 10.1002/eji.201040385.
23. Peral de Castro C., Jones S.A., Cheallagh C.N., Hearnden C.A., Williams L., Winter J. i wsp., *Autophagy regulates IL-23 secretion and innate T cell responses through effects on IL-1 secretion*, J. Immunol. 2012, 189(8), 4144–4153, doi: 10.4049/jimmunol.1201946.
24. Pietruczuk A., Swierzbńska R., Pietruczuk M., Hermanowska-Szpakowicz T., *Role of interleukin-18, interleukin-1beta and its soluble receptor (sIL-1RII) in early and late Lyme borreliosis*, Pol. Merk. Lekarski. 2004, 17(101), 446–450.
25. Plantinga T.S., Joosten L.A.B., Netea M.G., *ATG16L1 polymorphism are associated with NOD2-induced hyperinflammation*, Autophagy 2011, 7(9), 1074–1075, doi: 10.4161/auto.7.9.15867.
26. Ponpuak M., Davis A.S., Roberts E.A., Delgado M.A., Dinkins C., Zhao Z. i wsp., *Delivery of cytosolic components by autophagic adaptor protein p62 endows autophagosomes with unique antimicrobial properties*, Immunity 2010, 32(3), 329–341, doi: 10.1016/j.immuni.2010.02.009.
27. Scherz-Shouval R., Shvets E., Fass E., Shorer H., Gil L., Elazar Z., *Reactive oxygen species are essential for autophagy and specifically regulate the activity of Atg4*, EMBO J. 2007, 26(7), 1749–1760, doi: 10.1038/sj.emboj.7601623.
28. Steere A.C., Coburn J., Glickstein L., *The emergence of Lyme disease*, J. Clin. Invest. 2004, 113(8), 1093–1101, doi: 10.1172/JCI21681.
29. Steere A.C., Malawista S.E., Snyderman D.R., Shope R.E., Andiman W.A., Ross

- M.R. i wsp., *Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities*, *Arthritis Rheum.* 1977, 20(1), 7–17, doi: 10.1002/art.1780200102.
30. Steere A.C., Strle F., Wormser G.P., Hu L.F., Branda J.A., Hovius J.W.R. i wsp., *Lyme borreliosis*, *Nat. Rev. Dis. Primers*, 2016, 2, doi: 10.1038/nrdp.2016.90.
 31. Wormser G.P., Dattwyler R., Shapiro E.D., Halperin J., Steere A.C., Klempner M.S. i wsp., *The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America*, *Clin. Infect. Dis.* 2006, 43(9), 1089–1134, doi: 10.1086/508667.
 32. Zielinski C.E., Mele F., Aschenbrenner D., Jarrossay D., Ronchi F., Gattorno M. i wsp., *Pathogen-induced human TH17 cells produce IFN- γ or IL-10 and are regulated by IL-1 β* , *Nature* 2012, 484(7395), 514–518, doi: 10.1038/nature10957.
- Leptospiroza**
1. Abby S.S., Cury J., Guglielmini J., Néron B., Touchon M., Rocha E.P.C., *Identification of protein secretion systems in bacterial genomes*, *Sci. Rep.* 2016, doi: 10.1038/srep23080.
 2. Abela-Ridder B., Sikkema R., Hartskeeri R.A., *Estimating the burden of human leptospirosis*, *Int. J. Antimicrob. Agent* 2010, 36(suppl. 1), 5–7, doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.012.
 3. Adler B., de la Peña Moctezuma A., *Leptospira and leptospirosis*, *Vet. Microbiol.* 2010, 140(3–4), 287–296, doi: 10.1016/j.vetmic.2009.03.012.
 4. Ahmed A., Engelberts M.F.M., Boer K.R., Ahmed N., Hartskeerl R.A., *Development and validation of a real-time PCR for detection of pathogenetic leptospira species in clinical materials*, *PLOS One* 2009, 4(9), doi: 10.1371/journal.pone.0007093.
 5. Bonhomme D., Santecchia I., Escoll P., Papadopoulos S., Vernel-Pauillac F., Boneca I.G. i wsp., *Leptospiral lipopolisaccharide dampens inflammation through upregulation of autophagy adaptor p62 and NRF2 signaling in macrophages*, *Microbes Infect.* 2024, 26(3), doi: 10.1016/j.micinf.2023.105274.
 6. Costa F., Hagan J.E., Calcagno J., Kane M., Torgerson P., Martinez-Silveira M. i wsp., *Global morbidity and mortality of leptospirosis: a systematic review*, *PLOS Negl. Trop. Dis.* 2015, 9(9), doi: 10.1371/journal.pntd.0003898.
 7. Dziedzic-Jankowska K., Ozimek A., Kuchar E., Pańczyk-Tomaszewska M., *Ostra niewydolność nerek w przebiegu leptospirozy. Trudności diagnostyczne – opis przypadku*, *Pediatr. Med. Rodz.* 2019, 15(3), 301–305, doi: 10.15557/PiMR.2019.0051.
 8. Fiecek B., Tylewska-Wierzbanowska S., *Krętki Leptospira spp. – chorobotwórczość i diagnostyka zakażeń*, *Post. Mikrobiol.* 2014, 53(2), 113–122.
 9. Haake D.A., Levett P.N., *Leptospirosis in humans*, *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2015, 387, 65–97, doi: 10.1007/978-3-662-45059-8_5.

10. Hsu S.H., Huang C.C., Chang M.Y., Ko Y.C., Yang H.Y., Hsu H.H. i wsp., *Active components of Leptospira outer membrane protein LipL32 to Toll-like receptor 2*, Sci. Rep. 2017, 7(1), 8363, doi: 10.1038/s41598-017-08743-y.
11. Holzapfel M., Bonhomme D., Cagliero J., Vernel-Pauillac F., d'Andon M.F., Bortolussi S. i wsp., *Escape of TLR5 recognition by Leptospira spp.: a rationale for atypical endoflagella*, Front. Immunol. 2020, 11, doi: 10.3389/fimmu.2020.02007.
12. Ko A., Goarant C., Picardeau M., *Leptospira: the dawn of the molecular genetics era for an emerging zoonotic pathogen*, Nat. Rev. Microbiol. 2009, 7(10), 736–747, doi: 10.1038/nrmicro2208.
13. Lacroix-Lamandé S., d'Andon F., Michel E., Ratet G., Philpott D.J., Girardin S.E. i wsp., *Downregulation of the Na/K-ATPase pump by leptospiral glycolipoprotein activates the NLRP3 inflammasome*, J. Immunol. 2012, 188(6), 2805–2814, doi: 10.4049/jimmunol.1101987.
14. Liu Y.H., Chen Y.H., Chen C.M., *Fulminant leptospirosis presenting with rapidly developing acute renal failure and multiorgan failure*, Biomedicines, 2024, 12(2), doi: 10.3390/biomedicines12020435.
15. Miyashita H., Oikawa D., Terawaki S., Kabata D., Shintani A., Tokunaga F., *Crosstalk between NDP52 and LUBAC in innate immune responses, cell death, and xenophagy*, Front. Immunol. 2021, 12, doi: 10.3389/fimmu.2021.635475.
16. Murray G.L., Srikram A., Henry R., Hartskeerl R.A., Srmawan R.W., Adler B., *Mutations affecting Leptospira interrogans lipopolysaccharide attenuate virulence*, Mol. Microbiol. 2010, 78(3), 701–709, doi: 10.1111/j.1365-2958.2010.07360.x.
17. Nahori M.-A., Fournié-Amazouz E., Que-Gewirth N.S., Balloy V., Chignard M., Raetz C.R.H. i wsp., *Differential TLR recognition of leptospiral lipid A and lipopolysaccharide in murine and human cells*, J. Immunol. 2005, 175(9), 6022–6031, doi: 10.4049/jimmunol.175.9.6022.
18. Picardeau M., Brenot A., Girons I.S., *First evidence for gene replacement in Leptospira spp. inactivation of L. biflexa flaB results in non-motile mutants deficient in endoflagella*, Mol. Microbiol. 2001, 40(1), 189–199, doi: 10.1046/j.1365-2958.2001.02374.x.
19. Ratet G., Santecchia I., d'Andon M.F., Vernel-Pauillac F., Wheeler R., Lenormand P. i wsp., *LipL21 lipoprotein binding to peptidoglycan enables Leptospira interrogans to escape NOD1 and NOD2 recognition*, PLOS Pathog. 2017, 13(12), doi: 10.1371/journal.ppat.1006725.
20. Ratet G., Veyrier F.J., d'Andon M.F., Kammerscheit X., Nicpla M.A., Picardeau M. i wsp., *Live imaging of bioluminescent leptospira interrogans in mice reveals renal colonization as a stealth escape from the blood defenses and antibiotics*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2014, 8(12), doi: 10.1371/journal.pntd.0003359.
21. Santecchia I., Bonhomme D., Papadopoulos S., Escoll P., Girand-Gatineau A.G., Moya-Nilges M. i wsp., *Alive*

- pathogenic and saprophytic Leptospire enter and exit human and mouse macrophages with no intracellular replication*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2022, 12, doi: 10.3389/fcimb.2022.936931.
22. Travassos L.H., Cameiro L.A.M., Girardin S., Phipott D.J., *Nod proteins link bacterial sensing and autophagy*, Autophagy 2010, 6(3), 409–411, doi: 10.4161/auto.6.3.11305.
 23. Vieira M.L., Nascimento A.L., *Interaction of spirochetes with the host fibrinolytic system and potential roles in pathogenesis*, Crit. Rev. Microbiol 2016, 42(4), 573–587, doi: 10.3109/1040841X.2014.972336.
 24. Werts C., Tapping R.I., Mathison J.C., Chuang T.H., Kravchenko V., Saint Girons I. i wsp., *Leptospiral lipopolysaccharide activate s cells through a TLR2-dependent mechanism*, Nat. Immunol. 2001, 2(4), 346–352, doi: 10.1038/86354.
 25. Zaki S.A., Shanbag P., *Clinical manifestations of dengue and leptospirosis in children in Mumbai: an observational study*, Infection 2010, 38(4), 285–291, doi: 10.1007/s15010-010-0030-3.
 - 2194–2200, doi: 10.1016/j.immuni.2021.09.014.
 3. Cameron C.E., Brown E.L., Kuroiwa J.M.Y., Schnapp L.M., Brouwer N.I., *Treponema pallidum fibronectin-binding proteins*, J. Bacteriol. 2004, 186(20), 7019–7022, doi: 10.1128/JB.186.20.7019-7022.2004.
 4. Chen H., Tong M.L., Liu L.L., Lin L.R., Yang T.C., *The whole process of macrophage – Treponema pallidum infections: opsonic phagocytosis, nonopsonic phagocytosis and active invasion*, Int. Immunopharmacol. 2022, 107, doi: 10.1016/j.intimp.2022.108657.
 5. Chen Z., Zhou J., Yin X., *Neurosyphilis with visual disturbances as the first symptom*, Neurol. India 2024, 72(2), 416–418, doi: 10.4103/neurol-india.Neurol-India-D-24-00068.
 6. Clement M.E., Okele N.L., Hicks C.B., *Treatment of syphilis: a systematic review*, JAMA 2014, 312(12), 1905–1917, doi: 10.1001/jama.2014.13259.
 7. Djokic V., Giacani L., Parveen N., *Analysis of host cell binding specificity mediated by the Tp0136 adhesin of the syphilis agent Treponema pallidum subsp. pallidum*, PLOS Negl. Trop. Dis. 2019, 13(5), doi: 10.1371/journal.pntd.0007401.
 8. Duarte G., Melli P.P.D.S., Miranda A.E., Milanez H.M.B.P.M., Menezes M.L., Travassos A.G. i wsp., *Syphilis and pregnancy*, Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2024, 46, doi: 10.61622/rb-go/2024FPS09.
 9. Flamm A., Parikh K., Kie Q., Kwon E.J., Elston D.K., *Histologic features of*

Kila

1. Bae H., Cho J., Kim H.J., Jang S.K., Na H.Y., Paik J.H. i wsp., *Primary rectal syphilis mimicking lymphoma: a case report and literature review*, J. Korean Soc. Radiol. 2024, 85(4), 801–806, doi: 10.3348/jksr.2023.0155.
2. Borst K., Dumas A.A., Prinz M., *Microglia: immune and non-immune functions*, Immunity 2021, 54(10),

- secondary syphilis: a multicenter retrospective review*, J. Am. Acad. Dermatol. 2015, 73(6), 1025–1030, doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.062.
10. Gao Z.X., Liu D., Liu L.L., Lin L.R., Tong M.L., Niu J.J. i wsp., *Recombinant Treponema pallidum protein Tp47 promotes the migration and adherence of THP-1 cells to human dermal vascular smooth muscle cells by including MCP-1 and ICAM-1 expression*, Exp. Cell Res. 2019, 381(1), 150–162, doi: 10.1016/j.yexcr.2019.04.035.
 11. Hu Y.T., Wu K.X., Wang X.T., Zhao Y.Y., Jiang X.Y., Liu D. i wsp., *Treponema pallidum promoted microglia apoptosis and prevented itself from clearing by human microglia via blocking autophagic flux*, PLOS Pathog. 2023, 19(8), doi: 10.1371/journal.ppat.1011594.
 12. Li W., Li Q.L., Xu Q.Y., Wang X.T., Yang T.C., *Tp47 promoted the phagocytosis of HMC3 cells though autophagy induced by endoplasmic reticulum stress*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2022, 36(11), 2224–2234, doi: 10.1111/jdv.18295.
 13. Li W., Xie L., Li Q.L., Xu Q.Y., Lin L.R., Liu L.L. i wsp., *Treponema pallidum membrane proteins Tp47 promotes angiogenesis through ROS-induced autophagy*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2023, 37(3), 558–572, doi: 10.1111/jdv.18728.
 14. Lithgow K.V., Church B., Gomez A., Tsao E., Houston S., Swayne L.A. i wsp., *Identification of the neuroinvasive pathogen host target, LamR, as an endothelial receptor for the Treponema pallidum adhesin Tp0751*, mSphere 2020, 5(2), doi: 10.1128/mSphere.00195-20.
 15. Liu W.N., Jiang X.Y., JunRen, Zhuang J.C., Chen M.H., Zhu S.G. i wsp., *Tp47 induces cell death involving autophagy and mTOR in human microglial HMO6 cells*, Int. Immunopharmacol. 2019, 74, doi: 10.1016/j.intimp.2019.04.013.
 16. Liu W.N., Jiang X.Y., Xu Y.Z., Sun X.H., Wu K.X., Hu X.L. i wsp., *Treponemapallidum dysregulates monocytes and promotes the expression of IL-1 β and migration in monocytes through the mTOR signaling pathway*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2020, 10, doi: 10.3389/fcimb.2020.592864.
 17. Liu Z., Zhang X., Xiong S., Huang S., Ding X., Xu M. i wsp., *Endothelial dysfunction of syphilis: pathogenesis*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2024, 38(8), 1478–1490, doi: 10.1111/jdv.19899.
 18. Peeling R.W., Mabey D., Chen X.S., Garcia P.J., *Syphilis*, Lancet 2023, 402(10398), 336–346, doi: 10.1016/S0140-6736(22)02348-0.
 19. Pesaresi I., Sabato M., Doria R., Desideri I., Guida M., Giorgi F.S. i wsp., *Susceptibility-weighted imaging in parenchymal neurosyphilis: identification of a new MRI finding*, Sex. Transm. Infect. 2015, 91(7), 489–492, doi: 10.1136/sextrans-2014-051961.
 20. Prinz M., Jung S., Priller J., *Microglia biology: one century of evolving concepts*, Cell 2019, 179(2), 292–311, doi: 10.1016/j.cell.2019.08.053.
 21. Radolf J.D., Deka R.K., Anand A., Šmajš D., Norgard M.V., Yang X.F., *Treponema pallidum, the syphilis*

- spirochete: making a living as a stealth pathogen*, Nat. Rev. Microbiol. 2016, 14(12), 744–759, doi: 10.1038/nrmicro.2016.141.
22. Tang Y., Zhou Y., He B., Cao T., Zhou X., Ning L. i wsp., *Investigation of the immune escape mechanism of Treponema pallidum*, Infection 2023, 51(2), 305–321, doi: 10.1007/s15010-022-01939-z.
 23. Wilding H.E., Hays A., *Secondary syphilis presenting as fever of unknown origin*, Clin. Case Rep. 2024, 12(3), doi: 10.1002/ccr3.8583.
 24. Wu M.Y., Chen L., Liu L.C., Liu M.J., Li Y.F., Zheng H.Y. i wsp., *Using circulating microbial cell-free DNA to identify persistent Treponema pallidum infection in serofast syphilis patients*, iScience 2024, 27(4), doi: 10.1016/j.isci.2024.109399.
 25. Wu V.C.C., Yeh J.K., Chen S.W., Wu C.L., Lin Y.S., Wu M. i wsp., *Syphilis and cardiovascular risk: a Taiwanese registry*, Eur. Heart J. 2024, 45(17), 1512–1520, doi: 10.1093/eurheartj/ehae183.
 26. Xie B., Zhao T., Zhao S., Zhou J., Zhao F., *Possible effects of Treponema pallidum infection on human vascular endothelial cells*, J. Clin. Lab. Anal. 2022, 36(4), doi: 10.1002/jcla.24318.
 27. Xu S.L., Lin Y., Zhu X.Z., Liu D., Tong M.L., Liu L.L. i wsp., *Autophagy promotes phagocytosis and clearance of Treponema pallidum via the NLRP3 inflammasome in macrophages*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2020, 34(9), 2111–2119, doi: 10.1111/jdv.16463.
 28. Yu Q., Li W., Mo X., Tan F., Yang L., *Case report: microglia composition and immune response in an immunocompetent patient with an intracranial syphilitic gumma*, Front. Neurol. 2021, 11, doi: 10.3389/fneur.2020.615434.
 29. Zayet S., Poloni S., Gendrin V., Chantal J., Dupin N., Klopfenstein T., *Early neurosyphilis with serofast state*, Emerg. Microbes Infect. 2024, 13(1), doi: 10.1080/22221751.2024.2373305.
- ### Zakażenia *Yersinia*
1. Fabrega A., Vila J., *Yersinia enterocolitica: pathogenesis, virulence and antimicrobial resistance*, Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2012, 30(1), 24–32, doi: 10.1016/j.eimc.2011.07.017.
 2. Seabaugh J.A., Anderson D.M., *Pathogenicity and virulence of Yersinia*, Virulence 2024, 15(1), doi: 10.1080/21505594.2024.2316439.
 3. Venugopal G., Pechous R.D., *Yersinia pestis and pneumonic plague: insight into how a lethal pathogen interfaces with innate immune populations in the lung to cause severe-disease*, Cell. Immunol. 2024, 403–404, doi: 10.1016/j.cellimm.2024.104856.
- ### Dżuma
1. Anderson D., Pauling C., Beerntsen B., Song Q., *Transovarial transmission of Yersinia pestis in its flea vector, Xenopsylla cheopis*, Res. Sq. (Preprint) 2023, doi: 10.21203/rs.3.rs-3397969/v1.
 2. Clack D.S., Cardine A.M., Schraven B., Bliska J.B., *The Yersinia tyrosine phosphatase YopH targets a novel adhesion-regulated signalling complex in macrophages*, Cell. Microbiol. 2000,

- 2(5), 401–414, doi: 10.1046/j.1462-5822.2000.00061.x.
3. Chen K.W., Brodsky I., *Yersinia interactions with regulated cell death pathways*, Curr. Opin. Microbiol. 2023, 71, doi: 10.1016/j.mib.2022.102256.
4. Connor M.G., Pulsfer A.R., Price C.T., Kwaik Y.A., Lawrens M.B., *Yersinia pestis requires host Rab1b for survival in macrophages*, PLOS Pathog. 2015, 11(10), doi: 10.1371/journal.ppat.1005241.
5. Cui Y., Schmid B.V., Cao H., Dai X., Du Z., Easterday W.R. i wsp., *Evolutionary selection of biofilm-mediated extended phenotypes in Yersinia pestis in response to a fluctuating environment*, Nat. Commun. 2020, 11(1), 281, doi: 10.1038/s41467-019-14099-w.
6. Du Z., Wang X., *Pathology and pathogenesis of Yersinia pestis*, Adv. Exp. Med. Biol. 2016, 918, 193–222, doi: 10.1007/978-94-024-0890-4_7.
7. Dunn J.D., Alvarez L.A., Zhang X., Soldati T., *Reactive oxygen species and mitochondria: a nexus of cellular homeostasis*, Redox Biol. 2015, 6, 472–485, doi: 10.1016/j.redox.2015.09.005.
8. Geng J., Sun X., Wang P., Zhang S., Wang X., Wu H. i wsp., *Kinases Mst1 and Mst2 positively regulate phagocytic induction of reactive oxygen species and bactericidal activity*, Nat. Immunol. 2015, 16(11), 1142–1152, doi: 10.1038/ni.3268.
9. Guinet F., Ave P., Filali S., Huon C., Savin C., Huerre M. i wsp., *Dissociation of tissue destruction and bacterial expansion during bubonic plague*, PLOS Pathog. 2015, 11(10), doi: 10.1371/journal.ppat.1005222.
10. Guo J., Zhong Y., Wang Y., Liu P., Jin H., Wang Y. i wsp., *Phylogenetic relationships and evolution of the genus Eganvirus (186-type) Yersinia pestis bacteriophages*, Viruses 2024, 16(5), 748, doi: 10.3390/v16050748.
11. Huang J., Birmingham C.L., Shahnazari S., Shiu J., Zheng Y.T., Smith C. i wsp., *Antibacterial autophagy occurs at PI(3)P-enriched domains of the endoplasmic reticulum and requires Rab1 GTPase*, Autophagy 2011, 7(1), 17–26, doi: 10.4161/auto.7.1.13840.
12. Jiao Y., Cao S., Zhang Y., Tan Y., Zhou Y., Wang T. i wsp., *Yersinia pestis-induced mitophagy that balances mitochondrial homeostasis and mROS-mediated bactericidal activity*, Microbiol. Spectr. 2022, 10(3), doi: 10.1128/spectrum.00718-22.
13. Jiao Y., Sun J., *Bacterial manipulation of autophagic responses in infection and inflammation*, Front. Immunol. 2019, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.02821.
14. Lemarignier M., Cerda J.P., *Autophagy and intracellular membrane trafficking subversion by pathogenic Yersinia species*, Biomolecules 2020, 10(12), 1637, doi: 10.3390/biom10121637.
15. Persson C., Carballeira N., Wolf-Watz H., Fällman M., *The PTPase YopH inhibits uptake of Yersinia, tyrosine phosphorylation of p130Cas and FAK, and the associated accumulation of these proteins in peripheral focal adhesions*, EMBO J. 1997, 16(9), 2307–2318, doi: 10.1093/emboj/16.9.2307.
16. Prentice M.B., Rahalison L., *Plague*, Lancet 2007, 369(9568), 1196–1207, doi: 10.1016/S0140-6736(07)60566-2.

17. Pujol C., Klein K.A., Romanov G.A., Palmer L.E., Citroa C., Zhao Z. i wsp., *Yersinia pestis* can reside in autophagosomes and avoid xenophagy in murine macrophages by preventing vacuole acidification, *Infect. Immunol.* 2009, 77(6), 2251–2261, doi: 10.1128/IAI.00068-09.
18. Rasmussen S., Allentoft M.E., Nielsen K., Orlando L., Sikora M., Sjogren K.G. i wsp., *Early divergent strains of Yersinia pestis in Eurasia 5,000 years ago*, *Cell* 2015, 163(3), 571–582, doi: 10.1016/j.cell.2015.10.009.
19. Ratsitorahina M., Chanteau S., Rahalison L., Ratsifasoamanana I., Boislser P., *Epidemiological and diagnostic aspects of the outbreak of pneumonic plague in Madagascar*, *Lancet* 2000, 355(9198), 111–113, doi: 10.1016/S0140-6736(99)05163-6.
20. Seabaugh J.A., Anderson D.M., *Pathogenicity and virulence of Yersinia*, *Virulence* 2024, 15(1), doi: 10.1080/21505594.2024.2316439.
21. Tiku V., Tan M.W., Dikic I., *Mitochondrial functions in infection and immunity*, *Trends Cell Biol.* 2020, 30(4), 263–275, doi: 10.1016/j.tcb.2020.01.006.
22. Tur J., Lopes S.P., Vico T., Marin E.A., Muñoz J.P., Hernández-Alvarez M. i wsp., *Mitofusin 2 in macrophages links mitochondrial ROS production, cytokine release, phagocytosis, autophagy, and bactericidal activity*, *Cell Rep.* 2020, 32(8), doi: 10.1016/j.celrep.2020.108079.
23. Venugopal G., Pechous R.D., *Yersinia pestis and pneumonic plague: insight into how a lethal pathogen interfaces with innate immune populations in the lung to cause severe-disease*, *Cell. Immunol.* 2024, 403–404, doi: 10.1016/j.cellimm.2024.104856.
24. West A.P., Brodsky I.E., Rahner C., Woo D.K., Bromage H.E., Tempst P. i wsp., *TLR signalling augments macrophages bactericidal activity through mitochondrial ROS*, *Nature* 2011, 472(7344), 476–480, doi: 10.1038/nature09973.
25. Yao T., Mecsas J., Healy J.I., Falkow S., Chien Y., *Suppression of T and B lymphocyte activation by a Yersinia pseudotuberculosis virulence factor*, *Yoph, J. Exp. Med.* 1999, 190(9), 1343–1350, doi: 10.1084/jem.190.9.1343.

Inne choroby bakteryjne

Listerioza

1. Bajor A., Luhr A., Brockmann D., Surbaum S., Framme C., Sedlacek L., *Listeria monocytogenes endophthalmitis – case report and review of risk factors and treatment outcomes*, *BMC Infect Dis.* 2016, 16(332), doi: 10.1186/s12879-016-1680-2.
2. Birmingham C.L., Canadier V., Kaniuk N.A., Steinberg B.E., Higgins D.E., Brummell J.H., *Listeriolysin O allows Listeria monocytogenes replication in macrophage vacuoles*, *Nature* 2008, 451(7176), 350–354, doi: 10.1038/nature06479.
3. Burall L.S., Simpson A.C., Chou L., Laksanalamai P., Datta A.R., *A novel gene, IstC, of Listeria monocytogenes is implicated in high salt tolerance*, *Food Microbiol.* 2015, 48, 72–82, doi: 10.1016/j.fm.2014.12.008.

4. Cemama M., Grinstein S., Brummell J.H., *Autophagy proteins are not universally required for phagosome maturation*, *Autophagy* 2016, 12(9), 1440–1446, doi: 10.1080/15548627.2016.1191724.
5. Charlier C., Perrodeau E., Leclercq A., Cazenave B., Pilmis B., Henry B. i wsp., *Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study*, *Lancet Infect. Dis.* 2017, 17(5), 510–519, doi: 10.1016/S1473-3099(16)30521-7.
6. Cong Z., Xiong Y., Lyu L., Fu B., Guo D., Sha Z. i wsp., *The relationship between Listeria infections and host immune responses: listeriolysin O as a potential target*, *Biomed. Pharmacother.* 2024, 171, doi: 10.1016/j.biopha.2024.116129.
7. Dupont N., Nascimbeni A.C., Morel E., Codogno P., *Molecular mechanisms of noncanonical autophagy*, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2017, 328, 1–23, doi: 10.1016/bs.ircmb.2016.08.001.
8. Dussurget O., *New insights into determinants of Listeria monocytogenes virulence*, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2008, 270, 1–38, doi: 10.1016/S1937-6448(08)01401-9.
9. Gatica D., Labiri V., Klionsky J., *Cargo recognition and degradation by selective autophagy*, *Nat. Cell. Biol.* 2018, 20(3), 233–242, doi: 10.1038/s41556-018-0037-z.
10. Gluschko A., Farid A., Herb M., Grumme D., Krönke M., Schramm M., *Macrophages target Listeria monocytogenes by two discrete non-canonical autophagy pathways*, *Autophagy* 2022, 18(5), 1090–1107, doi: 10.1080/15548627.2021.1969765.
11. Gluschko A., Herb M., Wiegmann K., Krut O., Neiss W.F., Utermohlen O. i wsp., *The β_2 integrin Mac-1 induces protective LC3-associated phagocytosis of Listeria monocytogenes*, *Cell Host Microbe.* 2018, 23(3), 324–337, doi: 10.1016/j.chom.2018.01.018.
12. Hamasaki M., Furuta N., Matsuda A., Nezu A., Yamamoto A., Fujita N. i wsp., *Autophagosomes form at ER-mitochondria contact sites*, *Nature* 2013, 495(7441), 389–393, doi: 10.1038/nature11910.
13. Herb M., Gluschko A., Farid A., Kronke M., *When the phagosome gets leaky: pore-forming toxin-induced non-canonical autophagy (PINCA)*, *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022, 12, doi: 10.3389/fcimb.2022.834321.
14. Herb M., Gluschko A., Schramm M., *LC3-associated phagocytosis- the highway to hell for phagocytosed microbes*, *Semin. Cell Biol.* 2020, 101, 68–76, doi: 10.1016/j.semcdb.2019.04.016.
15. Hong H., Hu Y., Shi S., Liu B., Zheng W., Bo R. i wsp., *Listeria monocytogenes: possible mechanism of infection of goat uterus and its effects on uterine autophagy and cell apoptosis*, *Front. Vet. Sci.* 2024, 11, doi: 10.3389/fvets.2024.1413523.
16. Koopmans M.M., Brouwe M.C., Vázquez-Boland J.A., van de Beek D., *Human Listeriosis*, *Clin. Microbiol. Rev.* 2023, 36(1), doi: 10.1128/cmr.00060-19.
17. Li T., Kong L., Li X., Wu S., Attri K.S., Li Y. i wsp., *Listeria monocytogenes upregulates mitochondrial calcium signalling to inhibit LC3-associated phagocytosis*

- as a survival strategy, *Nat. Microbiol.* 2021, 6(3), 366–379, doi: 10.1038/s41564-020-00843-2.
18. Liu Y.C., Liao S.K., Hung C.C., Chen C.Y., Lu Y.A., Lin Y., *Invasive listeriosis in end-stage kidney disease (ESKD) patients receiving long-term dialysis: a 21-year case series*, *Ther. Clin. Risk Manag.* 2024, 20, 437–447, doi: 10.2147/TCRM.S452090.
 19. Luque-Sastre L., Arroyo C., Fox E.M., McMahon B.J., Bai L., Li F. i wsp., *Antimicrobial resistance in Listeria species*, *Microbiol. Spectr.* 2018, 6(4), doi: 10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017.
 20. McLauchlin J., Low J.C., *Primary cutaneous listeriosis in adults; an occupational disease of veterinarians and farmers*, *Vet. Res.* 1994, 135(26), 615–617.
 21. Mercer T.J., Ohashi Y., Boeing S., Jeffries H.B.J., De Tito S., Flynn H. i wsp., *Phosphoproteomic identification of ULK substrates reveals VPS15-dependent ULK/VPS34 interplay in the regulation of autophagy*, *EMBO J.* 2021, 40(14), doi: 10.15252/embj.2020105985.
 22. Mitchell G., Ge L., Huang Q., Chen C., Kianian S., Roberts M.F. i wsp., *Avoidance of autophagy mediated by PlcA or ActA is required for Listeria monocytogenes growth in macrophages*, *Infect. Immun.* 2015, 83(5), 2175–2184, doi: 10.1128/IAI.00110-15.
 23. Perelman B., Dafni N., Nalman I., Eli D., Yaakov M., Feng T.I. i wsp., *Molecular cloning of a novel human gene encoding a 63-kDa protein and its sublocalization within the 11q13 locus*, *Genomics* 1997, 41(3), 397–405, doi: 10.1006/geno.1997.4623.
 24. Ray K., Marteyn B., Sansonetti P.J., Tang C.M., *Life on the inside: the intracellular lifestyle of cytosolic bacteria*, *Nat. Rev. Microbiol.* 2009, 7(5), 333–340, doi: 10.1038/nrmicro2112.
 25. Sharma V., Verma S., Seranova E., Sarcar S., Kumar D., *Selective autophagy and xenophagy in infection and disease*, *Front. Cell Dev. Biol.* 2018, 6(147), doi: 10.3389/fcell.2018.00147.
 26. Shen Y., Naujokas M., Park M., Ireton K., *InIB-dependent internalization of Listeria is mediated by the Met receptor tyrosine kinase*, *Cell* 2000, 103(3), 501–510, doi: 10.1016/s0092-8674(00)00141-0.
 27. Skandamis P.N., Yoon Y., Stopforth J.D., Kendall P.A., Sofos J.N., *Heat and acid tolerance of Listeria monocytogenes after exposure to single and multiple sublethal stresses*, *Food Microbiol.* 2008, 25(2), 294–303, doi: 10.1016/j.fm.2007.10.008.
 28. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., McGettrick A.F., Goel G. i wsp., *Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α* , *Nature* 2013, 496(7444), 238–242, doi: 10.1038/nature11986.
 29. Tattoli I., Sorbara M.T., Yang C., Toze S.A., Philpott D.J., Girardin S.E., *Listeria phospholipases subvert host autophagic defenses by stalling pre-autophagosomal structures*, *EMBO J.* 2013, 32(23), 3066–3078, doi: 10.1038/emboj.2013.234.

30. Wang Y.C., Hsu H.C., Shih H.I., *Invasive Listeriosis after Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Infection*, J. Acute Med. 2024, 14(3), 130–133, doi: 10.6705/j.jacme.202409_14(3).0005.
31. West A.P., Brodsky I., Rahner C., Woo D.K., Erdjument-Bromage H., Tempst P. i wsp., *TLR signalling augments macrophages bactericidal activity through mitochondrial ROS*. Nature 2011, 472(7344), 476–480, doi: 10.1038/nature09973.
32. West A.P., Shadel G.S., *Mitochondrial DNA in innate immune responses and inflammatory pathology*, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(6), 363–375, doi: 10.1038/nri.2017.21.
33. Yang C.S., Lee J.S., Rodgers M., Min C.K., Lee J.Y., Kim H.J. i wsp., *Autophagy protein Rubicon mediates phagocytic NADPH oxidase activation in response to microbial infection or TLR stimulation*, Cell Host Microbe. 2012, 11(3), 264–276, doi: 10.1016/j.chom.2012.01.018.
34. Yoshikawa Y., Ogawa M., Han T., Yoshida M., Fukumatsu M., Kim M. i wsp., *Listeria monocytogenes ActA-mediated escape from autophagic recognition*, Nat. Cell Biol. 2009, 11(10), 1233–1240, doi: 10.1038/ncb1967.
35. Zhang X.C., Han L., *Uniporter substrate binding and transport: reformulating mechanistic questions*, Biophys. Rep. 2016, 2(2), 45–54, doi: 10.1007/s41048-016-0030-7.
36. Zhang Q., Raoof M., Chen Y., Sumi Y., Sursal T., Junger W. i wsp., *Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury*, Nature 2010, 464(7285), 104–107, doi: 10.1038/nature08780.

Bruceloza

1. Ahmed W., Zheng K., Liu Z.F., *Establishment of chronic infection: Brucella's stealth strategy*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2016, 6, doi: 10.3389/fcimb.2016.00030.
2. Ambros V., *The functions of animal microRNAs*, Nature 2004, 431(7006), 350–355, doi: 10.1038/nature02871.
3. An R., Wang P., Guo H., Liuyu T., Zhong B., Zhang Z.D., *USP2 promotes experimental colitis and bacterial infection by inhibiting the proliferation of myeloid cells and remodeling the extracellular matrix network*, Cell Insight 2022, 1(4), doi: 10.1016/j.cellin.2022.100047.
4. Atluri V.L., Xavier M.N., de Jong M., den Hartigh A.B., Tsois R.M., *Interactions of the human pathogenic Brucella species with their hosts*, Annu. Rev. Microbiol. 2011, 65, 523–541, doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102905.
5. Barquero-Calvo E., Chaves-Olarte E., Weiss D.S., Guzmán-Verri C., Chacón-Díaz C., Rucavado A. i wsp., *Brucella abortus uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection*, PLOS One 2007, 2(7), doi: 10.1371/journal.pone.0000631.
6. Boschiroli M.L., Foulongne V., O'Callaghan D., *Brucellosis: a worldwide zoonosis*, Curr. Opin. Microbiol. 2001, 4(1), 58–64, doi: 10.1016/s1369-5274(00)00165-x.

7. Boschiroli M.L., Ouahrani-Bettahe S., Foulongne V., Michaux-Charachon S., Bourg G., Allardet-Servent A. i wsp., *The Brucella suis virB operon is induced intracellularly in macrophages*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 99(3), 1544–1549, doi: 10.1073/pnas.032514299.
8. Budak F., Bal S.H., Tezcan G., Akalm H., Goral G., Oral H.B., *Altered expression of miR-1238-3p, miR-494, miR-6069, and miR-139-3p in the formation of chronic brucellosis*, J. Immunol. Res. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/4591468.
9. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C., *Brucella spp non-canonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system*, Microb. Cell Fact. 2006, 5(13), doi: 10.1186/1475-2859-5-13.
10. Celli J., *Surviving inside a macrophages: the many ways of Brucella*, Res. Microbiol. 2006, 157(2), 93–98, doi: 10.1016/j.resmic.2005.10.002.
11. Celli J., *The changing nature of the Brucella-containing vacuole*, Cell. Microbiol. 2015, 17(7), 951–958, doi: 10.1111/cmi.12452.
12. Celli J., *The intracellular life cycle of Brucella spp*, Microbiol. Spectr. 2019, 7(2), doi: 10.1128/microbiolspec.BAI-0006-2019.
13. Celli J., de Chastellier C., Franchini D.M., Pizarro-Cerda D., Moreno E., Gorvel J.P., *Brucella evades macrophages killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum*, J. Exp. Med. 2003, 198(4), 545–556, doi: 10.1084/jem.20030088.
14. Chaves-Olarte E., Guzmán-Verri C., Méresse S., Desjardins M., Pizarro-Cerdá J., Badilla J. i wsp., *Activation of Rho and Rab GTPases dissociates Brucella abortus internalization from intracellular trafficking*, Cell. Microbiol. 2002, 4(10), 663–676, doi: 10.1046/j.1462-5822.2002.00221.x.
15. Comerci D.J., Martinez-Lorenzo M.J., Sieira R., Gorvel J.P., Ugalde R.A., *Essential role of the VirB machinery in the maturation of the Brucella abortus-containing vacuole*, Cell. Microbiol. 2001, 3(3), 159–168, doi: 10.1046/j.1462-5822.2001.00102.x.
16. Copin R., Vitry M.A., Mambres D.H., Machelart A., Trez C.D., Vanderwinden J.M. i wsp., *In situ microscopy analysis reveals local innate immune response developed around Brucella infected cells in resistant and susceptible mice*, PLOS Pathog. 2012, 8(3), doi: 10.1371/journal.ppat.1002575.
17. Corsetti P.P., de Almeida L.A., Gonçalves A.N.A., Gomes M.T.R., Guimarães E.S., Marques J.T. i wsp., *miR-181a-5p regulates TNF- α and miR-21a-5p influences gualynate-binding protein 5 and IL-10 expression in macrophages affecting host control of Brucella abortus infection*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01331.
18. Costa Franco M.M.S., Marim F.M., Alves-Silva J., Cerqueira D., Rungue M., Tavares I.P. i wsp., *AIM2 senses Brucella abortus DNA in dendritic*

- cells to induce IL-1 β secretion, pyroptosis and resistance to bacterial infection in mice, *Microbes Infect.* 2019, 21(2), 85–93, doi: 10.1016/j.micinf.2018.09.001.
19. Cui B., Liu W., Wang X., Chen Y., Du Q., Zhao X. i wsp., *Brucella Omp25 upregulates miR-155, miR-21-5p, and miR-23b to inhibit interleukin-12 production via modulation of programmed death-1 signaling in human monocyte/macrophages*, *Front. Immunol.* 2017, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.00708.
 20. de Jong M.F., Starr T., Winter M.G., den Hartigh A.B., Child R., Knodler L.A. i wsp., *Sensing of bacterial type IV secretion via the unfolded protein response*, *mBio* 2013, 4(1), doi: 10.1128/mBio.00418-12.
 21. De Jong M.F., Sun Y.H., den Hartigh A.B., van Dijk J.M., Tsois R.M. i wsp., *Identification of VceA and VceC, two members of the VjbR regulon that are translocated into macrophages by the Brucella type IV secretion system*, *Mol. Microbiol.* 2008, 70(6), 1378–1396, doi: 10.1111/j.1365-2958.2008.06487.x.
 22. Deng Y., Liu X., Duan K., Peng Q., *Research progress on brucellosis*, *Curr. Med. Chem.* 2019, 26(30), doi: 10.2174/0929867325666180510125009.
 23. Diacovich L., Gorvel J.P., *Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection*, *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8(2), 117–128, doi: 10.1038/nrmicro2295.
 24. Dorn B.R., Dunn W.A., Progulske-Fox A., *Bacterial interactions with the autophagic pathway*, *Cell. Microbiol.* 2002, 4(1), 1–10, doi: 10.1046/j.1462-5822.2002.00164.x.
 25. Fernandez-Prada C.M., Nikolich M., Vemulapalli R., Srirangathan N., Boyle S.M., Schurig G.G. i wsp., *Deletion of wboA enhances activation of the lectin pathway of complement in Brucella abortus and Brucella melitensis*, *Infect. Immun.* 2001, 69(7), 4407–4416, doi: 10.1128/IAI.69.7.4407-4416.2001.
 26. Franco M.P., Mulder M., Gilman R.H., Smits H.I., *Human brucellosis*, *Lancet Infect. Dis.* 2007, 7(12), 775–786, doi: 10.1016/S1473-3099(07)70286-4.
 27. Gomes M.T.R., Campos P.C., Oliveira F.S., Corsetti P.P., Bortoluci K.R., Cunha L.D. i wsp., *Critical role of ASC inflammasomes and bacterial type IV secretion system in caspase-1 activation and host innate resistance to Brucella abortus infection*, *J. Immunol.* 2013, 190(7), 3629–3638, doi: 10.4049/jimmunol.1202817.
 28. Gorvel J.P., Moreno E., *Brucella intracellular life: from invasion to intracellular replication*, *Vet. Microbiol.* 2002, 90(1–4), 281–297, doi: 10.1016/s0378-1135(02)00214-6.
 29. Guo X., Zeng H., Li M., Xiao Y., Gu G., Song Z., *The mechanism of chronic intracellular infection with Brucella spp*, *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023, 13, doi: 10.3389/fcimb.2023.1129172.
 30. Guo F., Zhang H., Chen C., Hu S., Wang Y., Qiao J. i wsp., *Autophagy favors Brucella melitensis survival in infected macrophages*, *Cell. Mol. Biol. Lett.* 2012, 17(2), 249–257, doi: 10.2478/s11658-012-0009-4.

31. Hanwei J., Nie X., Zhu H., Li B., Pang F., Yang X. i wsp., *miR-146b-5p plays a critical role in the regulation of autophagy in Δ per Brucella melitensis – infected RAW264.7 cells*, Biomed. Res. Int. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/1953242.
32. Hu M., Shu H.B., *Cytoplasmic mechanisms of recognition and defense of microbial nucleic acids*, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2018, 34, 357–379, doi: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062903.
33. Huang J., Brumell J.H., *Bacteria-autophagy interplay: a battle for survival*, Nat. Rev. Microbiol. 2014, 12(2), 101–114, doi: 10.1038/nrmicro3160.
34. Jiao H., Luo Y., Zhou Z., Gu G., Li B., Li W. i wsp., *Integrative bioinformatics identification of the autophagic pathway-associated miRNA-mRNA networks in RAW264.7 macrophage cells infected with Δ Omp25 Brucella melitensis*, Inflammation 2020, 43(2), 532–539, doi: 10.1007/s10753-019-01135-6.
35. Jiao H., Zhou Z., Li B., Xiao Y., Li M., Zeng H. i wsp., *The mechanism of facultative intracellular parasitism of Brucella*, In. J. Mol. Sci. 2021, 22(7), doi: 10.3390/ijms22073673.
36. Jiménez de Bagüés M.P., Terraza A., Gross A., Dornand J., *Different responses of macrophages to smooth and rough Brucella spp.: relationship to virulence*, Infect. Immun. 2004, 72(4), 2429–2433, doi: 10.1128/IAI.72.4.2429-2433.2004.
37. Kalia N., Singh J., Kaur M., *The ambiguous role of mannose-binding lectin (MBL) in human immunity*, Open Med. (Wars.) 2021, 16(1), 299–310, doi: 10.1515/med-2021-0239.
38. Kazemi S., Mirzaei R., Sholeh M., Karampoor S., Keramat F., Saidijam M. i wsp., *microRNAs in human brucellosis: a promising therapeutic approach and biomarker for diagnosis and treatment*, Immun. Inflamm. Dis. 2021, 9(4), 1209–1218, doi: 10.1002/iid3.519.
39. Ke Y., Wang Y., Li W., Chen Z., *Type IV secretion system of Brucella spp. and its effectors*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2015, 5(72), doi: 10.3389/fcimb.2015.00072.
40. Keestra-Gounder A.M., Byndloss M.X., Seyffert N., Young B.M., Chávez-Arroyo A., Tsai A.Y. i wsp., *NOD1 and NOD2 signaling links ER stress with inflammation*, Nature 2016, 532(7599), 394–397, doi: 10.1038/nature17631.
41. Kurmanov B., Zincke D., Su W., Hadfield T.L., Aikimbayev A., Karibayev T. i wsp., *Assays for identification and differentiation of Brucella species: a review*, Microorganisms 2022, 10(8), doi: 10.3390/microorganisms10081584.
42. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W., *Autophagy in immunity and inflammation*, Nature 2011, 469(7330), 323–335, doi: 10.1038/nature09782.
43. Li T., *The functions of polycomb group proteins in T cells*, Cell Insign 2022, 1(5), doi: 10.1016/j.cellin.2022.100048.
44. Li J., Qi L., Diao Z., Zhang M., Li B., Zhai Y. i wsp., *Brucella BtpB manipulates apoptosis and autophagic flux in RAW264.7 cells*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(22), doi: 10.3390/ijms232214439.

45. Liu Y., Levine B., *Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy*, Cell Death Differ. 2015, 22(3), 367–376, doi: 10.1038/cdd.2014.143.
46. Liu N., Wang L., Sun C., Yang L., Sun W., Peng Q., *MicroRNA-125b-5p suppresses Brucella abortus intracellular survival via control of A20 expression*, BMC Microbiol. 2016, 16(1), 171, doi: 10.1186/s12866-016-0788-2.
47. López-Santiago R., Sánchez-Argáez A.B., De Alba-Núñez L.G., Baltierra-Urbe S.L., Moreno-Lafont M.C., *Immune response to mucosal Brucella infection*, Front. Immunol. 2019, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.01759.
48. Luo X., Zhang X., Wu X., Yang X., Han C., Wang Z. i wsp., *Brucella downregulates tumor necrosis factor- α to promote intracellular survival via Omp25 regulation of different microRNAs in porcine and murine macrophages*, Front. Immunol. 2018, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.02013.
49. Martirosyan A., Moreno E., Gorvel J.P., *An evolutionary strategy for a stealthy intracellular Brucella pathogen*, Immunol. Rev. 2011, 240(1), 211–234, doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00982.x.
50. Mirzaei R., Sholeh M., Jalalifar S., Zafari E., Kazemi S., Rasouli-Saravani A. i wsp., *Immunometabolism in human brucellosis: an emerging field of investigation*, Microb. Pathog. 2021, 158, doi: 10.1016/j.micpath.2021.105115.
51. Moreno E., *Retrospective and prospective perspectives on zoonotic brucellosis*, Front. Microbiol. 2014, 5, doi: 10.3389/fmicb.2014.00213.
52. Olsen S.C., Palmer M.V., *Advancement of knowledge of Brucella over the past 50 years*, Vet. Pathol. 2014, 51(6), 1076–1089, doi: 10.1177/0300985814540545.
53. Pappas G., Akritidis N., Bosilkovski M., Tsianos E., *Brucellosis*, N. Engl. J. Med. 2005, 352(22), 2325–2336, doi: 10.1056/NEJMr050570.
54. Pei J., Kahl-McDonagh M., Ficht T.A., *Brucella dissociation is essential for macrophages egress and bacterial dissemination*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2014, 4(23), doi: 10.3389/fcimb.2014.00023.
55. Qin Y., Zhou G., Jiao F., Cheng C., Meng C., Wang L. i wsp., *Brucella mediates autophagy, inflammation, and apoptosis to escape host killing*, Front. Cell Infect. Microbiol. 2024, 14, doi: 10.3389/fcimb.2024.1408407.
56. Roop R.M., Barton I.S., Hoppersberger D., Martin D.W., *Uncovering the hidden credentials of Brucella virulence*, Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2021, 85(1), doi: 10.1128/MMBR.00021-19.
57. Roop R.M., Gee J.M., Robertson G.T., Richardson J.M., Ng W.L., Winkler M.E., *Brucella stationary-phase gene expression and virulence*, Annu. Rev. Microbiol. 2003, 57, 57–76, doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090803.
58. Ruf B., Greten T.F., Korangy F., *Innate lymphoid cells and innate-like T cells in cancer- at the crossroads of innate and adaptive immunity*, Nat. Rev. Cancer. 2022, 23(6), 351–371, doi: 10.1038/s41568-023-00562-w.

59. Salcedo S.P., Marchesini M.I., Lelouard H., Fugier E., Jolly G., Balor S. i wsp., *Brucella control of dendritic cell maturation is dependent on the TIR-containing protein Btp1*, PLOS Pathog. 2008, 4(2), 21, doi: 10.1371/journal.ppat.0040021.
60. Scholz H.C., Revilla-Fernández S., Dahouk S.A., Hammeri J.A., Zygmunt M.S., Cloeckeaert A. i wsp., *Brucella vulpis sp. nov., isolated from mandibular lymph nodes of red foxes (Vulpes vulpes)*, Int. J. Syst. Microbiol. 2016, 66(5), 2090–2098, doi: 10.1099/ijsem.0.000998.
61. Shao K., Liu X., Qi H., *A role for Hest1 in constraining germinal center B cell formation*, Cell Insight 2023, 2(2), doi: 10.1016/j.cellin.2023.100078.
62. Snyder G.A., Deredge D., Waldhuber A., Fresquez T., Wilkins D.Z., Smith P.T. i wsp., *Crystal structures of the Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domains from the Brucella protein TcpB and host adaptor TIRAP reveal mechanisms of molecular mimicry*, J. Biol. Chem. 2014, 289(2), 669–679, doi: 10.1074/jbc.M113.523407.
63. Spera J.M., Comerci D.J., Ugalde J.E., *Brucella alters the immune response in a prpA-dependent manner*, Microb. Pathog. 2014, 67–68, 8–13, doi: 10.1016/j.micpath.2014.01.003.
64. Starr T., Child R., Wehrly T.D., Hansen B., Hwang S., López-Otin C. i wsp., *Selective subversion of autophagy complexes facilitates completion of the Brucella intracellular cycle*, Cell Host Microbe. 2012, 11(1), 33–45, doi: 10.1016/j.chom.2011.12.002.
65. Starr T., Ng Y.W., Wehrly T.D., Knodler L.A., Celli J., *Brucella intracellular replication requires trafficking through the late endosomal/lysosomal compartment*, Traffic 2008, 9(5), 678–694, doi: 10.1111/j.1600-0854.2008.00718.x.
66. Stranahan L.W., Arenas-Gamboa A.M., *When the going gets rough: the significance of Brucella lipopolysaccharide phenotype in host-pathogen interactions*, Front. Microbiol. 2021, 12, doi: 10.3389/fmicb.2021.713157.
67. Suárez-Esquivel M., Chaves-Olerte E., Moreno E., Guzmán-Verri C., *Brucella genomics: macro and micro evolution*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(20), doi: 10.3390/ijms21207749.
68. Taguchi Y., Imaoka K., Kataoka M., Uda A., Nakatsu D., Horii-Okazaki S. i wsp., *Yip1A, a novel host factor for the activation of the IRE1 pathway of the unfolded protein response during Brucella infection*, PLOS Pathog. 2015, 11(3), doi: 10.1371/journal.ppat.1004747.
69. Viglietti A.I.P., Gentilini M.V., Benotez P.C.A., Giambartolomei G.H., Delpino M.V., *B. abortus modulates osteoblast function through the induction of autophagy*, Front. Cell. Infect. Microbiol. 2018, 8, doi: 10.3389/fcimb.2018.00425.
70. Wang Z., Wang G., Wang Y., Liu Q., Li H., Xie P. i wsp., *Omp31 Brucella inhibits NF-κB p65 signaling pathway by inducing autophagy in BV-2 microglia*, Neurochem. Res. 2021, 46(12), 3264–3272, doi: 10.1007/s11064-021-03429-4.
71. Weiss G., Schaible U., *Macrophage defense mechanisms against intracellular*

- bacteria*, Immunol. Rev. 2015, 264(1), 182–203, doi: 10.1111/imr.12266.
72. Xiao Y., Li M., Guo J., Zeng H., Shuai X., Guo J. i wsp., *Inflammatory mechanism of Brucella infection in placental trophoblast cells*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(21), doi: 10.3390/ijms232113417.
 73. Xiong X., Li B., Zhou Z., Gu G., Li M., Liu J. i wsp., *The VirB system plays a crucial role in Brucella intracellular infection*, Int. J. Mol. Sci., 2021, 22(24), doi: 10.3390/ijms222413637.
 74. Xu H., Lu J., Huang F., Zhang Q., Liu S., Chen Z. i wsp., *A genome-wide CRISPR screen identified host genes essential for intracellular Brucella survival*, Microbiol. Spectr. 2024, 12(4), doi: 10.1128/spectrum.03383-23.
 75. Yang J., Wang Y., Hou Y., Sun M., Xia T., Wu X., *Evasion of host defense by Brucella*, Cell Insight. 2023, 3(1), doi: 10.1016/j.cellin.2023.100143.
 76. Yi X.M., Lian H., Li S., *Signaling and functions of interleukin-33 in immune regulation and diseases*, Cell Insight 2022, 1(4), doi: 10.1016/j.cellin.2022.100042.
 77. Zachari M., Ganley I.G., *The mammalian ULK1 complex and autophagy initiation*, Essays Biochem. 2017, 61(6), 585–596, doi: 10.1042/EBC20170021.
 78. Zhang C., Fu Q., Ding M., Chen T., Lu X., Zhong Y. i wsp., *Comprehensive analysis of differentially expressed serum microRNAs in humans responding to Brucella infection*, Ann. Transl. Med. 2019, 7(14), 301, doi: 10.21037/atm.2019.05.74.
 79. Zhang J., Li M., Li Z., Shi J., Zhang Y., Deng X. i wsp., *Deletion of the type IV secretion system effector VceA promotes autophagy and inhibits apoptosis in Brucella-infected human trophoblast cells*, Curr. Microbiol. 2019, 76(4), 510–519, doi: 10.1007/s00284-019-01651-6.
 80. Zheng K., Chen D.S., Wu Y.Q., Xu X.J., Zhang H., Chen C.F. i wsp., *MicroRNA expression profile in RAW264.7 cells in response to Brucella melitensis infection*, Int. J. Biol. Sci. 2012, 8(7), 1013–1022, doi: 10.7150/ijbs.3836.
 81. Zheng M., Lin R., Zhu J., Dong Q., Chen J., Jiang P. i wsp., *Effector proteins of type IV secretion system: weapons of Brucella used to fight against host immunity*, Curr. Stem Cell Res. Ther. 2024, 19(2), 145–153, doi: 10.2174/1574888X18666230222124529.
 82. Zhong B., Tien P., Shu H.B., *Innate immune responses: crosstalk of signaling and regulation of transcription*, Virology 2006, 352(1), 14–21, doi: 10.1016/j.virol.2006.04.029.

Zakażenia wirusowe

1. Agut H., Bonnafe P., Gautheret A., Dejeon A.G., *Laboratory and clinical aspects of human herpesvirus 6 infection*, Clin. Microbiol. Rev. 2015, 28(2), 313–333, doi: 10.1128/CMR.00122-14.
2. Ahmad L., Mostowy S., Sancho-Shimizu V., *Autophagy-virus interplay: from cell biology to human disease*, Front. Cell Dev. Biol. 2018, 6(155), doi: 10.3389/fcell.2018.00155.

3. Ahmed W., Hassan Z., Abdemowla Y.A.A., Philip P.S., Shmygol A., Khan G., *Epstein-Barr virus noncoding small RNA (EBER1) induces cell proliferation by up-regulating cellular mitochondrial activity and calcium influx*, Virus Res. 2021, 305, doi: 10.1016/j.virusres.2021.198550.
4. Ait-Goughoulte M., Kanda T., Meyer K., Ryerse J.S., Ray R.B., Ray R., *Hepatitis C virus genotype 1a growth and induction of autophagy*, J. Virol. 2008, 82(5), 2241–2249, doi: 10.1128/JVI.02093-07.
5. Akhtar J., Shukla D., *Viral entry mechanisms: cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry*, FEBS J. 2009, 276(24), 7228–7236, doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07402.x.
6. Ali A., Ohashi M., Casco A., Djavadian R., Eichelberg M., Kenney S.C. i wsp., *Rta is the principal activator of Epstein-Barr virus epithelial lytic transcription*, PLOS Pathog. 2022, 18(9), doi: 10.1371/journal.ppat.1010886.
7. Allen I.C., Scull M.A., Moore C.B., Holl E.K., McElvania-TeKippe E., Taxman D.J. i wsp., *The NLRP3 inflammasome mediates in vivo innate immunity to influenza A virus through recognition of viral RNA*, Immunity 2009, 30(4), 556–565, doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.005.
8. Alwine J.C., *The human cytomegalovirus assembly compartment: a masterpiece of viral manipulation of cellular processes that facilitates assembly and egress*, PLOS Pathog. 2012, 8(9), doi: 10.1371/journal.ppat.1002878.
9. Amaya C., Militello R., Calligaris S.D., Colombo M.I., *Rab24 interacts with the Rab7/Rab interacting lysosomal protein complex to regulate endosomal degradation*, Traffic 2016, 17(11), 1181–1196, doi: 10.1111/tra.12431.
10. Andrei E.C., Munteanu M.C., Busuioc C.J., Pisoschi C.G., Mateescu G.O., Drăcea S.A., *Involvement of TLR9 in priming the immune response in oral papillomatosis induced by low-risk HPV*, Rom. J. Morphol. Embryol. 2023, 64(2), 181–188, doi: 10.47162/RJME.64.2.08.
11. Arbyn M., Tommasino M., Depuydt C., Dillner J., *Are 20 human papillomavirus types causing cervical cancer?*, J. Pathol. 2014, 234(4), 431–435, doi: 10.1002/path.4424.
12. Azarkh V., Gilden D., Cohrs R.J., *Molecular characterization of varicella zoster virus in latently infected human ganglia: physical state and abundance of VZV DNA, quantitation of viral transcripts and detection of VZV-specific proteins*, Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2010, 342, 229–241, doi: 10.1007/82_2009_2.
13. Baba T., Toth D.J., Sangupta N., Kim Y.J., Balla T., *Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate controls Rab7 and PLEKHM1 membrane cycling during autophagosome-lysosome fusion*, EMBO J. 2019, 38(8), doi: 10.15252/embj.2018100312.
14. Baldrige M.T., Turula H., Wobus C.E., *Norovirus regulation by host and microbe*, Trends Mol. Med. 2016, 22(12), 1047–1059, doi: 10.1016/j.mol-med.2016.10.003.
15. Barouch-Bentov R., Neveu G., Xiao F., Beer M., Belerman E., Schor S. i wsp.,

- Hepatitis C virus proteins interact with the endosomal sorting complex required for transport (ESCRT) machinery via ubiquitination to facilitate viral envelopment*, mBio 2016, 7(6), doi: 10.1128/mBio.01456-16.
16. Bär S., Rommelaere J., Nüesch J.P.F., Vesicular transport of progeny parvovirus particles through ER and Golgi regulates maturation and cytolysis, PLOS Pathog. 2013, 9(9), doi: 10.1371/journal.ppat.1003605.
 17. Belleudi F., Nanni M., Raffa S., Torrisi M.R., HPV16 E5 deregulates the autophagic process in human keratinocytes, Oncotarget 2015, 6(11), 9370–9386, doi: 10.18632/oncotarget.3326.
 18. Biering S.B., Choi J., Halstrom R.A., Coers J., Taylor G.A., Hwang S., Viral replication complexes are targeted by LC3-guided interferon-inducible GTPases, Cell Host Microbe. 2017, 22(1), 74–85, doi: 10.1016/j.chom.2017.06.005.
 19. Birdwell C.E., Choi J., Halstrom R.A., Brown H.M., Beatty W.L., Lee S. i wsp., Epstein-Barr virus stably confers and invasive phenotype to epithelial cells through reprogramming of the WNT pathway, Oncotarget 2018, 9(12), 10417–10435, doi: 10.18632/oncotarget.23824.
 20. Birdwell C.E., Prasai K., Dykes S., Jia Y., Munroe T.G.C., Bienkowska-Haba M. i wsp., Genome-wide DNA methylation as an epigenetic consequence of Epstein-Barr virus infection of immortalized keratinocytes, J. Virol. 2014, 88(19), 11422–11458, doi: 10.1128/JVI.00972-14.
 21. Bourne H.R., Sanders D.A., McCormick F., The GTPase superfamily: conserved structure and molecular mechanism, Nature 1991, 349(6305), 117–127, doi: 10.1038/349117a0.
 22. Bouvard V., Baan R., Straif K., Grosse Y., Secretan B., Ghissassi F. i wsp., A review of human carcinogens – Part B: biological agents, Lancet Oncol. 2009, 10(4), 321–322, doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
 23. Buckingham E.M., Carpenterr J.E., Jackson W., Grose C., Autophagy and the effects of its inhibition on varicella-zoster virus glycoprotein biosynthesis and infectivity, J. Virol. 2014, 88(2), 890–902, doi: 10.1128/JVI.02646-13.
 24. Buckingham E.M., Carpenter J.E., Jackson W., Zerboni L., Arvin A.M., Grose C., Autophagic flux without a block differentiates varicella-zoster virus infection from herpes simplex virus infection, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112(1), 256–261, doi: 10.1073/pnas.1417878112.
 25. Buckingham E.M., Girsch J., Jackson W., Cohen J.J., Grose C., Autophagy quantification and STAT3 expression in a human skin organ culture model for innate immunity to Herpes zoster, Front. Microbiol. 2018, 9, doi: 10.3389/fmicb.2018.02935.
 26. Cadwell K., Patel K.K., Maloney N.S., Liu T.C., Ng A.C.Y., Storer C.E. i wsp., Virus-plus-susceptibility gene interaction determines Crohn's disease gene Atg16L1 phenotypes in intestine, Cell 2010, 141(7), 1135–1145, doi: 10.1016/j.cell.2010.05.009.

27. Cai C.Z., Yang C., Zhuang X.X., Yuan N.N., Wu M.Y., Tan J.Q. i wsp., *NRBF2 is a RAB7 effector required for autophagosome maturation and mediates the association of APP-CTFs with active from of RAB7 for degradation*, *Autophagy* 2021, 17(5), 1112–1130, doi: 10.1080/15548627.2020.1760623.
28. Canova P.N., Charron A.J., Leib D.A., *Models of Herpes simplex virus latency*, *Viruses* 2024, 16(5), 747, doi: 10.3390/v16050747.
29. Carlsson S.R., Simonsen A., *Membrane dynamics in autophagosome biogenesis*, *J. Cell Sci.* 2015, 128(2), 193–205, doi: 10.1242/jcs.141036.
30. Carneiro V.C.S., Pereira J.G., de Paula V.S., *Family Herpesviridae and neuroinfections: current status and research in progress*, *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 2022, 117, doi: 10.1590/0074-02760220200.
31. Carpenter J.E., Grose C., *Varicella-zoster virus glycoprotein expression differentially induces the unfolded protein response in infected cells*, *Front. Microbiol.* 2014, 5, doi: 10.3389/fmicb.2014.00322.
32. Carpenter J.E., Jackson W., Benetti L., Grose C., *Autophagosome formation during varicella-zoster virus infection following endoplasmic reticulum stress and the unfolded protein response*, *J. Virol.* 2011, 85(18), 9414–9424, doi: 10.1128/JVI.00281-11.
33. Cavignac Y., Esclatine A., *Herpesviruses and autophagy: catch me if you can!*, *Viruses* 2010, 2(11), 314–333, doi: 10.3390/v2010314.
34. Cemma M., Brumell J.H., *Interactions of pathogenic bacteria with autophagy systems*, *Curr. Biol.* 2012, 22(13), 540–545, doi: 10.1016/j.cub.2012.06.001.
35. Chávez-Galán L., Arenas-Del Angel M.C., Zenteno E., Chávez R., Lascuraín R., *Cell death mechanisms induced by cytotoxic lymphocytes*, *Cell Mol. Immunol.* 2009, 6(1), 15–25, doi: 10.1038/cmi.2009.3.
36. Chen J.J., Zhu Z., Gershon A.A., Gershon M.D., *Mannose 6-phosphate receptor dependence of varicella zoster virus infection in vitro and in the epidermis during varicella and zoster*, *Cell* 2004, 119(7), 915–926, doi: 10.1016/j.cell.2004.11.007.
37. Choi Y., Bowman J.W., Jung J.U., *Autophagy during viral infection – a double-edged sword*, *Nat. Rev. Microbiol.* 2018, 16(6), 341–354, doi: 10.1038/s41579-018-0003-6.
38. Cleaver J., Jeffery K., Klenerman P., Lim M., Handunnetthi L., Irani S.R. i wsp., *The immunobiology of herpes simplex virus encephalitis and post-viral autoimmunity*, *Brain* 2024, 147(4), 1130–1148, doi: 10.1093/brain/awad419.
39. Cloherty A.P.M., Rader A.G., Patel K.S., Ridsden T.J.T.H.D., van Piggelen S., Schreurs R.R.C.E. i wsp., *Dengue virus exploits autophagy vesicles and secretory pathways to promote transmission by human dendritic cells*, *Front. Immunol.* 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1260439.
40. Conner S.D., Schmid S.L., *Regulated portals of entry the cell*, *Nature* 2003,

- 422(6927), 37–44, doi: 10.1038/nature01451.
41. Cozma E.C., Banciu L.M., Celarel A.M., Soare E., Srichawla B.S., Kipkorir V. i wsp., *Molecular mechanisms of human papilloma virus related skin cancers: a review*, *Medicine (Baltimore)* 2024, 103(21), doi: 10.1097/MD.00000000000038202.
42. Cruz F.M., Colbert J.D., Merino E., Kriegsman B.A., Rock K.L., *The biology and underlying mechanisms of cross-presentation of exogenous antigens on MHC-I molecules*, *Annu. Rev. Immunol.* 2017, 35, 149–176, doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055254.
43. Dahlstrand H.M., Dalianis T., *Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in tonsillar cancer*, *Adv. Cancer Res.* 2005, 93, 59–89, doi: 10.1016/S0065-230X(05)93002-9.
44. Damania B., Kenney S.C., Raab-Traub N., *Epstein-Barr virus: biology and clinical disease*, *Cell* 2022, 185(20), 3652–3670, doi: 10.1016/j.cell.2022.08.026.
45. Darvishi M., Nouri M., Zahir M., Asli M., Hejripor S.Z., Karimi E., *Overview of human papillomavirus infection*, *Infect. Disord. Drug Targets.* 2024, 24(2), doi: 10.2174/0118715265257105231025112708.
46. Dasari V., Rehan S., Tey S.K., Smyth M.J., Smith C., Khanna R., *Autophagy and proteasome interconnect to coordinate cross-presentation through MHC class I pathway in B cells*, *Immunol. Cell Biol.* 2016, 94(10), 964–974, doi: 10.1038/icb.2016.59.
47. de Carvalho Filiú-Braga L.D., Silva-Carvalho A.É., Sousa M.R.R., Carvalho J.L., Saldanha-Araujo F., *Molecular and functional anticancer effects of GLP/G9a inhibition by UNC0646 in MeWo melanoma cells*, *Heliyon* 2024, 10(5), doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e27085.
48. de Koning M.N.C., Schegget J., Eekhof J.A.H., Kamp M., Kleter B., Gussekloo J. i wsp., *Evaluation of a novel broad-spectrum PCR-multiplex genotyping assay for identification of cutaneous wart-associated human papillomavirus types*, *J. Clin. Microbiol.* 2010, 48(5), 1706–1711, doi: 10.1128/JCM.02122-09.
49. de Martel C., Georges D., Bray F., Ferlay J., Clifford G.M., *Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis*, *Lancet Glob. Health* 2020, 8(2), 180–190, doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
50. de Martel C., Plummer M., Vugnat J., Franceschi S., *Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type*, *Int. J. Cancer* 2017, 141(4), 664–670, doi: 10.1002/ijc.30716.
51. Deretic V., Saliyoh T., Akira S., *Autophagy in infection, inflammation and immunity*, *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13(10), 722–737, doi: 10.1038/nri3532.
52. de Sanjose S., Quint W.G., Alemany L., Gerasts D.T., Klaustermelet J.E., Lloveras B. i wsp., *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*, *Lancet Oncol.* 2010, 11(11), 1048–1056, doi: 10.1016/S1470-2045(10)70230-8.

53. Ding X., Jiang X., Tian R., Zhao P., Li L., Wang X. i wsp., *RAB2 regulates the formation of autophagosome and autolysosome in mammalian cells*, *Autophagy* 2019, 15(10), 1774–1786, doi: 10.1080/15548627.2019.1596478.
54. Dong X., Levine B., *Autophagy and viruses: adversaries or allies?*, *J. Innate. Immun.* 2013, 5(5), 480–493, doi: 10.1159/000346388.
55. Doorbar J., Egawa N., Griffin H., Kranjec C., Murakami I., *Human papillomavirus molecular biology and disease association*, *Rev. Med. Virol.* 2015, 25(suppl. 1), 2–23, doi: 10.1002/rmv.1822.
56. Doorbar J., Quint W., Banks L., Bravo I.G., Stoler M., Broker T.R. i wsp., *The biology and life-cycle of human papillomavirus*, *Vaccine* 2012, 30(suppl. 5), 55–70, doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083.
57. Van Doorslaer K., Li Z., Xirasagar S., Maes P., Kaminsky D., Liou D. i wsp., *The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database*, *Nucl. Acids Res.* 2017, 45(D1), 499–506, doi: 10.1093/nar/gkw879.
58. Dreux M., Chisari F.V., *Viruses and the autophagy machinery*, *Cell Cycle*. 2010, 9(7), 1295–1307, doi: 10.4161/cc.9.7.11109.
59. Duncan J.A., Bergstralh D.T., Wang Y., Willingham S.B., Ye Z., Zimmermann A.G. i wsp., *Cryopyrin/ NLRP3 binds ATP/dATP, is an ATPase, and requires ATP binding to mediate inflammatory signaling*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104(19), 8041–8046, doi: 10.1073/pnas.0611496104.
60. English L., Chemali M., Duron J., Rondeau C., Laplante A., Gingras D. i wsp., *Autophagy enhances the presentation of endogenous viral antigens on MHC class I molecules during HSV-1 infection*, *Nat. Immunol.* 2009, 10(5), 480–487, doi: 10.1038/ni.1720.
61. Ferro-Gallego P., Vila-Sanjurjo A., Pereira A.K.V., Pérez G.P., Dominiguez-Gerpe L., *Circular PCR as an efficient and precise umbrella of methods for the generation of circular dsDNA with staggered nicks: mechanism and types*, *Biol. Methods Protoc.* 2024, 9(1), doi: 10.1093/biomethods/bpae051.
62. Franchi L., Warner N., Viani K., Nuñez G., *Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense*, *Immunol. Rev.* 2009, 227(1), 106–128, doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00734.x.
63. Galil K., Brown C., Lin F., Seward J., *Hospitalization for varicella in the United States, 1988 to 1999*, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002, 21(10), 931–935, doi: 10.1097/00006454-200210000-00009.
64. Ganesan D., Cai Q., *Understanding amphisomes*, *Biochem. J.* 2021, 478(10), 1959–1976, doi: 10.1042/BCJ20200917.
65. Gershon A.A., Breuer J., Cohen J.I., Cohrs R.J., Gershon M.D., Gilden D. i wsp., *Varicella zoster virus infection*, *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015, 1, doi: 10.1038/nrdp.2015.16.
66. Gershon A.A., Gershon M.D., *Pathogenesis and current approaches to control of varicella-zoster virus infections*, *Clin.*

- Microbiol. Rev. 2013, 26(4), 728–743, doi: 10.1128/CMR.00052-13.
67. Girsch J.H., Jackson W., Carpenter J.E., Moninger T.O., Jarosinski K.W., Grose C., *Exocytosis of progeny infectious Varicella-Zoster virus particles via a mannose-6-phosphate receptor pathway without xenophagy following secondary envelopment*, J. Virol. 2020, 94(16), doi: 10.1128/JVI.00800-20.
 68. Girsch J.H., Walters K., Jackson W., Grose C., *Progeny Varicella-Zoster virus capsids exit the nucleus but never undergo secondary envelopment during autophagic flux inhibition by bafilomycin A1*, J. Virol. 2019, 93(17), doi: 10.1128/JVI.00505-19.
 69. Gnann J.W., Whitley R.J., *Herpes simplex encephalitis: an update*, Curr. Infect. Dis. Rep. 2017, 19(3), 13, doi: 10.1007/s11908-017-0568-7.
 70. Golczak M., Kiser P.D., Sears A.E., Lodowski D.T., Blaner W.S., Palczewski K., *Structural basis for the acyltransferase activity of lecithin: retinol acyltransferase-like proteins*, J. Biol. Chem. 2012, 287(28), 23790–23807, doi: 10.1074/jbc.M112.361550.
 71. Gowrishankar K., Stean M., Cunningham A.L., Rodriguez M., Blumbergs P., Slobedman B. i wsp., *Characterization of the host immune response in human ganglia after herpes zoster*, J. Virol. 2010, 84(17), 8861–8870, doi: 10.1128/JVI.01020-10.
 72. Görzer I., Niesters H.G.M., Cornelissen J.J., Puchhammer-Stöckl E., *Characterization of Epstein-Barr virus type I variants based on linked polymorphism among EBNA3A, -3B, and -3C genes*, Virus Res. 2006, 118(1–2), 105–114, doi: 10.1016/j.virusres.2005.11.020.
 73. Graybill C., Morgan M., Levin M., Lee K.S., *Varicella-zoster virus inhibits autophagosome-lysosome function and the degradation stage of mTOR-mediated autophagic flux*, Virology 2018, 522, 220–227, doi: 10.1016/j.virol.2018.07.018.
 74. Griffiths P.G., Baraniak I., Reeves M., *The pathogenesis of human cytomegalovirus*, J. Pathol. 2015, 235(2), 288–297, doi: 10.1002/path.4437.
 75. Griffin L.M., Cicchini L., Pyeon D., *Human papillomavirus infection is inhibited by host autophagy in primary human keratinocytes*, Virology 2013, 437(1), 12–19, doi: 10.1016/j.virol.2012.12.004.
 76. Grose C., Buckingham E.M., Carpenter J.E., Kunkel J., *Varicella-Zoster virus infectious cycle: ER stress, autophagic flux, and amphisome-mediated trafficking*, Pathogens 2016, 5(4), doi: 10.3390/pathogens5040067.
 77. Gross O., Poeck H., Bscheider M., Dostert C., Hanneschläger N., Endres S. i wsp., *Syk kinase signaling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence*, Nature 2009, 459(7245), 433–436, doi: 10.1038/nature07965.
 78. Guerrero-Gonzalez G.A., Di Chiacchio N.C., Paschoal F.M., Di Chiacchio N., *Multiple-digit pigmented Bowen's induced by human Papillomavirus in an immunocompetent child*, Skin Appendage Disord. 2024, 10(2), 137–139, doi: 10.1159/000534734.

79. Guidry J.T., Myers J.E., Bienkowska-Haba M., Sogock W.K., Ma X., Shi M. i wsp., *Inhibition of Epstein-Barr virus replication in human papillomavirus-immortalized keratinocytes*, J. Virol. 2019, 93(2), doi: doi/10.1128/JVI.01216-18.
80. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, Dermatology 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
81. Gutierrez M.G., Munafó D.B., Berón W., Colombo M.I., *Rab7 is required for the normal progression of the autophagic pathway in mammalian cells*, J. Cell. Sci. 2004, 117(13), 2687–2697, doi: 10.1242/jcs.01114.
82. Handfield C., Kwock J., MacLeod A.S., *Innate antiviral immunity in the skin*, Trends Immunol. 2018, 39(4), 328–340, doi: 10.1016/j.it.2018.02.003.
83. Hanning J.E., Saini H.K., Murray M.J., Caffarel M.M., van Dongen S., Ward D. i wsp., *Depletion of HPV16 early genes induces autophagy and senescence in a cervical carcinogenesis model, regardless of viral physical state*, J. Pathol. 2013, 231(3), 354–366, doi: 10.1002/path.4244.
84. Heinz J., Kennedy P.G.E., Mogensen T.H., *The role of autophagy in Varicella Zoster Virus infection*, Viruses 2021, 13(6), doi: 10.3390/v13061053.
85. Hernandez L.E., Mohsin N., Yaghi M., Frech F.S., Dreyfuss I., Nouri K., *Merkel cell carcinoma: an updated review of pathogenesis, diagnosis, and treatment options*, Dermatol. Ther. 2022, 35(3), doi: 10.1111/dth.15292.
86. Iizasa H., Nanbo A., Nishikawa J., Jinushi M., Yoshiyama H., *Epstein-Barr virus (EBV) – associated gastric carcinoma*, Viruses 2012, 4(12), 3420–3439, doi: 10.3390/v4123420.
87. Itoh T., Kanno E., Uemura T., Waguri S., Fukuda M., *OATL1, a novel autophagosome-resident Rab33B-GAP, regulates autophagosomal maturation*, J. Cell. Biol. 2011, 192(5), 839–853, doi: 10.1083/jcb.201008107.
88. Jakobsen A., Skov M.T., Larsen L., Petersen P.T., Brandt C., Wiese L. i wsp., *Herpes simplex virus 2 meningitis in adults: a prospective, nationwide, population-based cohort study*, Clin. Infect. Dis. 2022, 75(5), 753–760, doi: 10.1093/cid/ciab1071.
89. Jetto C.T., Nambiar A., Manjithaya R., *Mitophagy and neurodegeneration: between the knowns and the unknowns*, Front. Cell Dev. Biol. 2022, 10, doi: 10.3389/fcell.2022.837337.
90. Jiang R., Ekshyyan C., Moore-Medlin T., Rong X., Nathan S., Gu X. i wsp., *Association between human papilloma virus/Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogenesis*, J. Oral Pathol. Med. 2015, 44(1), 28–36, doi: 10.1111/jop.12221.
91. Ju X., Yan Y., Liu Q., Li N., Sheng M., Zhang L. i wsp., *Neuraminidase of influenza A virus binds lysosome-associated membrane proteins directly and induces lysosome rupture*, J. Virol. 2015, 89(20), 10347–10358, doi: 10.1128/JVI.01411-15.
92. Kaksonen M., Roux A., *Mechanisms of clathrin-mediated endocytosis*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2018, 19(3), 313–326, doi: 10.1038/nrm.2017.132.

93. Kanai R., Zaupa C., Sgubin D., Antoszczyk S.J., Martuza R.L., Wakimoto H. i wsp., *Effect of y34.5 deletions on oncolytic herpes simplex virus activity in brain tumors*, J. Virol. 2012, 86(8), 4420–4431, doi: 10.1128/JVI.00017-12.
94. Katsuragi Y., Ichimura Y., Komatsu M., *p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor*, FEBS J. 2015, 282(24), 4672–4878, doi: 10.1111/febs.13540.
95. Ke P.-Y., *Molecular mechanism of autophagosome-lysosome Fusion in mammalian cells*, Cells 2024, 13(6), 500, doi: 10.3390/cells13060500.
96. Kennedy P.G., Mogensen T.H., *Determinants of neurological syndromes caused by varicella zoster virus (VZV)*, J. Neurovirol. 2020, 26(4), 482–495, doi: 10.1007/s13365-020-00857-w.
97. Kennedy P.G.E., Montague P., *Variable gene expression in human ganglia latently infected with Varicella-Zoster Virus*, Viruses 2022, 14(6), doi: 10.3390/v14061250.
98. Kennedy P.G.E., Rovnak J., Badani H., Cohrs R.J., *A comparison of herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus latency and reactivation*, J. Gen. Virol. 2015, 96(Pt 7), 1581–1602, doi: 10.1099/vir.0.000128.
99. Kim N., Kim M.J., Sung P.S., Bae Y.C., Shin E.C., Yoo J.Y., *Interferon-inducible protein SCOTIN interferes with HCV replication through the autolysosomal degradation of NS5A*, Nat. Commun. 2016, 7, doi: 10.1038/ncomms10631.
100. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
101. Knodler L.A., Celli J., *Eating the strangers within: host control of intracellular bacteria via xenophagy*, Cell. Microbiol. 2011, 13(9), 1319–1327, doi: 10.1111/j.1462-5822.2011.01632.x.
102. Ku C.C., Padilla J.A., Grose C., Butcher E.C., Arvin A.M., *Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers*, J. Virol. 2002, 76(22), doi: 10.1128/jvi.76.22.11425-11433.2002.
103. Ku C.C., Zerboni L., Ito H., Graham B.S., Wallace M., Arvin A.M., *Varicella-zoster virus transfer to skin by T cells and modulation of viral replication by epidermal cell interferon-alpha*, J. Exp. Med. 2004, 200(7), 917–925, doi: 10.1084/jem.20040634.
104. Kuny C.V., Szpara M.L., *Alphaherpesvirus genomics: past, present and future*, Curr. Issues Mol. Biol. 2021, 42, 41–80, doi: 10.21775/cimb.042.041.
105. Lafaille F.G., Pessach I.M., Zhang S.Y., Ciancanelli M.J., Herman M., Abhyankar A. i wsp., *Impaired intrinsic immunity to HSV-1 human iPSC-derived TLR3-deficient CNS cells*, Nature 2012, 491(7426), 769–773, doi: 10.1038/nature11583.
106. Lazarou M., *Keeping the immune system in check: a role for mitophagy*, Immunol. Cell Biol. 2015, 93(1), 3–10, doi: 10.1038/icb.2014.75.
107. Lazarou M., Sliter D.A., Kane L.A., Sarraf S.A., Wang C., Burman J.L. i wsp., *The ubiquitin kinase PINK1 recruits*

- autophagy receptors to induce mitophagy*, Nature 2015, 524(7565), 309–314, doi: 10.1038/nature14893.
108. Lee H.C., Chathuranga K., Lee J.S., *Intracellular sensing of viral genomes and viral evasion*, Exp. Mol. Med. 2019, 51(1), 1–13, doi: 10.1038/s12276-019-0299-y.
 109. Lee C.P., Chen M.R., *Escape of herpesviruses from the nucleus*, Rev. Med. Virol. 2010, 20(4), 214–230, doi: 10.1002/rmv.643.
 110. Lee M.S., Kim Y.J., *Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk*, Annu. Rev. Biochem. 2007, 76, 447–480, doi: 10.1146/annurev.biochem.76.060605.122847.
 111. Lee H.K., Lund J.M., Ramanathan B., Mizushima N., Iwasaki A., *Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells*, Science 2007, 315(5817), 1398–1401, doi: 10.1126/science.1136880.
 112. Lei V., Petty A.J., Atwater A.R., Wolfe S.A., MacLeod A.S., *Skin viral infections: host antiviral innate immunity and viral immune evasion*, Front. Immunol. 2020, 11, doi: 10.3389/fimmu.2020.593901.
 113. Levine B., *Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense*, Cell 2005, 120(2), 159–162, doi: 10.1016/j.cell.2005.01.005.
 114. Li L., Chen X., Gu H., *The signaling involved in autophagy machinery in keratinocytes and therapeutic approaches for skin diseases*, Oncotarget 2016, 7(31), 50682–50697, doi: 10.18632/oncotarget.9330.
 115. Li Y., Zhang C., Chen X., Yu J., Wang Y., Yang Y. i wsp., *ICP34.5 protein of herpes simplex virus facilitates the initiation of protein translation by bridging eukaryotic initiation factor 2 α (eIF2 α) and protein phosphatase 1*, J. Biol. Chem. 2011, 286(28), 24785–24792, doi: 10.1074/jbc.M111.232439.
 116. Liang C., Lee J., Inn K., Gack M.U., Li Q., Roberts E.A. i wsp., *Beclin1-binding UVRAG targets the class C Vps complex to coordinate autophagosome maturation and endocytic trafficking*, Nat. Cell Biol. 2008, 10(7), 776–787, doi: 10.1038/ncb1740.
 117. Licitra L., Bernier J., Grandi C., Merlano M., Bruzzi P., Lefebvre J.L., *Cancer of the oropharynx*, Curr. Rev. Oncol. Hematol. 2002, 41(1), 107–122, doi: 10.1016/s1040-8428(01)00129-9.
 118. Liesegang T.J., *Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance*, Cornea 2001, 20(1), 1–13, doi: 10.1097/00003226-200101000-00001.
 119. Lin H., Han Y., Sang Y., Wu Y., Tian M., Chen X. i wsp., *OTUD1 enhances gastric cancer aggressiveness by deubiquitinating EBV-encoded protein BALF1 to stabilize the apoptosis inhibitor Bcl-2*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis. 2024, 1870(5), doi: 10.1016/j.bbadis.2024.167132.
 120. Ljubojevic S., Skerlev M., *HPV-associated diseases*, Clin. Dermatol. 2014, 32(2), 227–234, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.007.

121. Lo N.T.N., Roodsari S.Z., Tin N., Wong M.P., Biering S.B., Harris E., *Molecular determinants of tissue specificity of Flavivirus nonstructural protein 1 interaction with endothelial cells*, J. Virol. 2022, 96(19), doi: 10.1128/jvi.00661-22.
122. Loi M., Müller A., Steinbach K., Niven J., Barreira da Silva R., Paul P. i wsp., *Macroautophagy proteins control MHC class I levels on dendritic cells and shape anti-viral CD8(+) T cell responses*, Cell Rep. 2016, 15(5), 1076–1087, doi: 10.1016/j.celrep.2016.04.002.
123. Lőrincz P., Toth S., Benkó P., Lakatos Z., Boda A., Glatz G. i wsp., *Rab2 promotes autophagic and endocytic lysosomal degradation*, J. Cell Biol. 2017, 216(7), 1937–1947, doi: 10.1083/jcb.201611027.
124. Lu A., Wu H., *Structural mechanisms of inflammasome assembly*, FEBS J. 2015, 282(3), 435–444, doi: 10.1111/febs.13133.
125. Luo X., Alfason L., Wei M., Wu S., Kasim V., *Sliced or unspliced, That is the question: The biological roles of XBP1 isoform in pathophysiology*, In: J. Mol. Sci. 2022, 23(5), doi: 10.3390/ijms23052746.
126. Lupfer C., Thomas P.G., Anand P.K., Vogel P., Milasta S., Martinez J. i wsp., *Receptor interacting protein kinase2-mediated mitophagy regulates inflammasome activation during virus infection*, Nat. Immunol. 2013, 14(5), 480–488, doi: 10.1038/ni.2563.
127. Maglennon G.A., McIntosh P., Doorbar J., *Persistence of viral DNA in the epithelial basal layer suggests a model for papillomavirus latency following immune regression*, Virology 2011, 414(2), 153–163, doi: 10.1016/j.virol.2011.03.019.
128. Marin M., Rose K.M., Kozak S.L., Kabat D., *HIV-1 Vif protein binds the editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation*, Nat. Med. 2003, 9(11), 1398–1403, doi: 10.1038/nm946.
129. Marsico C., Kimberlin D.W., *Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment*, Ital. J. Pediatr. 2017, 43(1), 38, doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
130. McEwan D.G., Popovic D., Gubas A., Terawaki S., Suzuki H., Stadel D. i wsp., *PLEKHM1 regulates autophagosome-lysosome fusion through HOPS complex and LC3/GABARAP proteins*, Mol. Cell 2015, 57(1), 39–54, doi: 10.1016/j.molcel.2014.11.006.
131. McGeoch D.J., Rixon F.J., Davison A.J., *Topics in herpesvirus genomics and evolution*, Virus Res. 2006, 117(1), 90–104, doi: 10.1016/j.virusres.2006.01.002.
132. McQuillan G., Kruszon-Moran D., Flagg E.W., Paulose-Ram R., *Prevalence of Herpes simplex virus type 1 and type 2 in persons aged 14–49: United States, 2015–2016*, NCHS Data Brief. 2018, (304), 1–8.
133. Mesri E.A., Cesarman E., Boshoff C., *Kaposi's sarcoma and its associated herpesvirus*, Nat. Rev. Cancer. 2010, 10(10), 707–719, doi: 10.1038/nrc2888.
134. Mettenleiter T.C., Klupp B.G., Granzow H., *Herpesvirus assembly: a tale of two membranes*, Curr. Opin. Microbiol.

- 2006, 9(4), 423–429, doi: 10.1016/j.mib.2006.06.013.
135. Mintern J.D., Macri C., Chin W.J., Panozza S.E., Segura E., Patterson N.L. i wsp., *Differential use of autophagy by primary dendritic cells specialized in cross-presentation*, *Autophagy* 2015, 11(6), 906–917, doi: 10.1080/15548627.2015.1045178.
136. Mizushima N., Yoshimori T., Ohsumi Y., *The role of Atg proteins in autophagosome formation*, *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2011, 27, 107–132, doi: 10.1146/annurev-cellbio-092910-154005.
137. Mouna L., Hernandez E., Bonte D., Brost R., Amazit L., Delgui L.R. i wsp., *Analysis of the role of autophagy inhibition by two complementary human cytomegalovirus BECN1/Beclin 1 – binding proteins*, *Autophagy* 2016, 12(2), 327–342, doi: 10.1080/15548627.2015.1125071.
138. Mulvey M., Poppers J., Sternberg D., Mohr I., *Regulation of eIF2 α phosphorylation by different functions that act during discrete phases in the herpes simplex virus 1 life cycle*, *J. Virol.* 2003, 77(20), doi: 10.1128/jvi.77.20.10917-10928.2003.
139. Münz C., *Beclin-1 targeting for viral immune escape*, *Viruses* 2011, 3(7), 1166–1178, doi: 10.3390/v3071166.
140. Münz C., *The autophagic machinery in viral exocytosis*, *Front. Microbiol.* 2017, 8, doi: 10.3389/fmicb.2017.00269.
141. Münz C., Moormann A., *Immune escape by Epstein-Barr virus associated malignancies*, *Semin. Cancer Biol.* 2008, 18(6), 381–387, doi: 10.1016/j.semcancer.2008.10.002.
142. Nagel M.A., Gilden D.H., *The protean neurologic manifestations of varicella-zoster virus infection*, *Cleve Clin. J. Med.* 2007, 74(7), 489–496, doi: 10.3949/ccjm.74.7.489.
143. Nelson C.W., Mirabello L., *Human papillomavirus genomics: understanding carcinogenicity*, *Tumour Virus Res.* 2023, 15, doi: 10.1016/j.tvr.2023.200258.
144. Nicola A.V., Straus S.E., *Cellular and viral requirements for rapid endocytic entry of herpes simplex virus*, *J. Virol.* 2004, 78(14), 7508–7517, doi: 10.1128/JVI.78.14.7508-7517.2004.
145. Nowalk A., Green M., *Epstein-Barr virus*, *Microbiol. Spectr.* 2016, 4(3), doi: 10.1128/microbiolspec.DMIH2-0011-2015.
146. Oh S.J., Yu J.W., Ahn J.H., Choi S.T., Park H., Yun J. i wsp., *Varicella zoster virus glycoprotein E facilitates PINK1/Parkin-mediated mitophagy to evade STING and MAVS-mediated antiviral innate immunity*, *Cell Death Dis.* 2024, 15(1), 16, doi: 10.1038/s41419-023-06400-z.
147. Olchowik M., Miaczyńska M., *Effectors of GTPase Rab5 in endocytosis and signal transduction*, *Postepy Biochem.* 2009, 55(2), 171–180.
148. Oliver S.L., Zhou M., Arvin A.M., *Varicella-zoster virus: molecular controls of cell Fusion-dependent pathogenesis*, *Biochem. Soc. Trans.* 2020, 48(6), 2415–2435, doi: 10.1042/BST20190511.
149. Orvedahl A., Alekxander D., Tallóczy Z., Sun Q., Wei Y., Zhang W. i wsp., *HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein*,

- Cell Host Microbe. 2007, 1(1), 23–35, doi: 10.1016/j.chom.2006.12.001.
150. Orvedahl A., Levine B., *Viral evasion of autophagy*, Autophagy 2008, 4(3), 280–285, doi: 10.4161/auto.5289.
 151. Ouwendijk W.J.D., Depledge D.P., Rajbhandari L., Rovis T.L., Jonjic S., Breuer J. i wsp., *Varicella-zoster virus VLT-ORF63 fusion transcript induces broad viral gene expression during reactivation from neuronal latency*, Nat. Commun. 2020, 11(1), 6324, doi: 10.1038/s41467-020-20031-4.
 152. Paludan C., Schmid D., Landthaler M., Vockerodt M., Kube D., Tusch T. i wsp., *Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy*, Science 2005, 307(5709), 593–596, doi: 10.1126/science.1104904.
 153. Parekh V.V., Pabbisetty S.K., Wu L., Sebzdza E., Martinez J., Zhang J. i wsp., *Autophagy-related protein Vps34 controls the homeostasis and function of antigen cross-presenting CD8 α dendritic cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2017, 114(31), 6371–6380, doi: 10.1073/pnas.1706504114.
 154. Patil C.D., Shukla D., *OPTN (optineurin)-mediated selective autophagy prevents neurodegeneration due to herpesvirus infection*, Autophagy 2022, 18(4), 944–945, doi: 10.1080/15548627.2022.2037223.
 155. Patterson N.L., Mintern J.D., *Intersection of autophagy with pathways of antigen presentation*, Protein & Cell 2012, 3(12), 911–920, doi: 10.1007/s13238-012-2097-3.
 156. Pertel P.E., Fridberg A., Parish M.L., Spear P.G., *Cell fusion induced by herpes simplex virus glycoproteins gB, gD, and gH-gL requires a gD receptor but not necessarily heparan sulfate*, Virology 2001, 279(1), 313–324, doi: 10.1006/viro.2000.0713.
 157. Pino-Belmar C., Aguilar R., Valenzuela-Nieto G.E., Cavieres V.A., Cerda-Trocoso C., Navarrete V.C. i wsp., *An intrinsic host defense against HSV-1 relies on the activation of xenophagy with the active clearance of autophagic receptors*, Cells, 2024, 13(15), doi: 10.3390/cells13151256.
 158. Pocock G.M., Becker J.T., Swanson C.M., Ahlquist P., Sherer N.M., *Hiv-1 and M-PMV RNA nuclear export elements program viral genomes for distinct cytoplasmic trafficking behaviors*, PLOS Pathog. 2016, 12(4), doi: 10.1371/journal.ppat.1005565.
 159. Purpura V., Belleudi F., Caputo S., Torrisi M.B., *HPV16 E5 and KGFR/FGFR2b interplay in differentiating epithelial cells*, Oncotarget 2013, 4(2), 192–205, doi: 10.18632/oncotarget.803.
 160. Queen K.J., Shi M., Zhang F., Cvek U., Scott R.S., *Epstein-Barr virus-induced epigenetic alterations following transient infection*, Int. J. Cancer. 2013, 132(9), 2076–2086, doi: 10.1002/ijc.27893.
 161. Ramquist T., Dalianis J., *Oropharyngeal cancer epidemic and human papillomavirus*, Emerg. Infect. Dis. 2010, 16(11), 1671–1677, doi: 10.3201/eid1611.100452.
 162. Ravindran M.S., Bagchi P., Cunningham C.N., Tsai B., *Opportunistic intruders: how viruses orchestrate ER*

- functions to infect cells*, Nat. Rev. Microbiol. 2016, 14(17), 407–420, doi: 10.1038/nrmicro.2016.60.
163. Ribeiro C.M.S., Sarrami-Forooshani R., Setiawan L.C., Zijlstra-Willems E.M., van Hamme J.L., Tigchelaar W. i wsp., *Receptor usage dictates HIV-1 restriction by human TRIM5α in dendritic cell subsets*, Nature 2016, 540(7633), 448–452, doi: 10.1038/nature20567.
 164. Ripa I., Andreu S., López-Guerrero A., Bello-Morales R., *Interplay between autophagy and Herpes simplex virus type 1: ICP34.5, one of the main actors*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(21), doi: 10.3390/ijms232113643.
 165. Roberts C.M., Pfister J., Spear S.J., *Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students*, Sex. Transm. Dis. 2003, 30(10), 797–800, doi: 10.1097/01.OLQ.0000092387.58746.C7.
 166. Robinson M., Schor S., Barouch-Bentov R., Einav S., *Viral journeys on the intracellular highways*, Cell. Mol. Life Sci. 2018, 75(20), 3693–3714, doi: 10.1007/s00018-018-2882-0.
 167. Rogo L.D., Mokhtari-Azad T., Kabir M.H., Rezaei F., *Human parvovirus B19: a review*, Acta Virol. 2014, 58(3), 199–213, doi: 10.4149/av_2014_03_199.
 168. Roizman B., Whitley R.J., *An inquiry into the molecular basis of HSV latency and reactivation*, Annu. Rev. Microbiol. 2013, 67, 355–374, doi: 10.1146/annurev-micro-092412-155654.
 169. Romao S., Gannage M., Münz C., *Checking the garbage bin for problems in the house, or how autophagy assists in antigen presentation to the immune system*, Semin. Cancer Biol. 2013, 23(5), 391–396, doi: 10.1016/j.semcancer.2013.03.001.
 170. Sanchez-Wandelmer J., Reggiori F., *Amphisomes: out of autophagosome shadow?*, EMBO J. 2013, 32(24), 3116–3118, doi: 10.1038/emboj.2013.246.
 171. Santacroce L., Magrone T., *Molluscum contagiosum virus: biology and immune response*, Adv. Exp. Med. Biol. 2024, 1451, 151–170, doi: 10.1007/978-3-031-57165-7_10.
 172. Schelhaas M., Shah B., Holzer M., Blattmann P., Kühling L., Day P.M. i wsp., *Entry of human papillomavirus type 16 by actin-dependent, clathrin- and lipid raft-independent endocytosis*, PLOS Pathog. 2012, 8(4), doi: 10.1371/journal.ppat.1002657.
 173. Schiffer J.T., Swan D.A., Correy L., Wald A., *Rapid viral expansion and short drug half-life explain the incomplete effectiveness of current herpes simplex virus 2-directed antiviral agents*, Antimicrob. Agents Chemother. 2013, 57(12), 5820–5829, doi: 10.1128/AAC.01114-13.
 174. Schwartz H., Rowley J.W., Portier I., Middleton E.A., Tolley N.D., Campbell R.A. i wsp., *Human platelets display dysregulated sepsis-associated autophagy, induced by altered LC3 protein-protein interaction of the Vici-protein EPG5*, Autophagy 2022, 18(7), 1534–1550, doi: 10.1080/15548627.2021.1990669.
 175. Shareena G., Kumar D., *Epigenetics of Epstein Barr virus – a review*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.

- 2023, 1869(8), doi: 10.1016/j.bba-dis.2023.166838.
176. Shi J., Wong J., Piesik P., Fung G., Zhang J., Jagdeo J. i wsp., *Cleavage of sequestosome 1/p62 by an enteroviral protease results in disrupted selective autophagy and impaired NFκB signaling*, *Autophagy* 2013, 9(10), 1591–1603, doi: 10.4161/auto.26059.
177. Shibutani S.T., Saitoh T., Nowag H., Münz C., Yoshimori T., *Autophagy and autophagy-related proteins in the immune system*, *Nat. Immunol.* 2015, 16(10), 1014–1024, doi: 10.1038/ni.3273.
178. Shoji-Kawata S., Levine B., *Autophagy, antiviral immunity, and viral countermeasures*, *Biochim. Biophys. Acta.* 2009, 1791(9), 1478–1484, doi: 10.1016/j.bbamcr.2009.02.008.
179. Sil P., Mouse G., Martinez J., *A ravenous defense: canonical and non-canonical autophagy in immunity*, *Curr. Opin. Immunol.* 2018, 50, 21–31, doi: 10.1016/j.coi.2017.10.004.
180. Sir D., Qu J.J., *Autophagy in viral replication and pathogenesis*. *Mol. Cells* 2010, 29(1), 1–7, doi: 10.1007/s10059-010-0014-2.
181. Stanley M.A., *Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus*, *Clin. Microbiol. Rev.* 2012, 25(2), 215–222, doi: 10.1128/CMR.05028-11.
182. Staring J., von Gesteln E., Blomen V.A., van den Hengel L.G., Brockmann M., Baggen J. i wsp., *PLA2G16 represents a switch between entry and clearance of Picornaviridae*, *Nature* 2017, 541(7637), 412–416, doi: 10.1038/nature21032.
183. Steain M., Sutherland J.P., Rodriguez M., Cunningham A.L., Slobedman B., Abendoth A., *Analysis of T cell responses during active varicella-zoster virus reactivation in human ganglia*, *J. Virol.* 2014, 88(5), 2704–2716, doi: 10.1128/JVI.03445-13.
184. Stowasser M., Cameron J., Oliver W.A., *Diaphragmatic paralysis following cervical herpes zoster*, *Med. J. Aust.* 1990, 153(9), 555–556, doi: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb126199.x.
185. Suazo P.A., Ibañez F., Retamal-Díaz A.R., Paz-Fiblas M.V., Bueno S.M., Kalergis A.M. i wsp., *Evasion of early antiviral responses by herpes simplex viruses*, *Mediators Inflamm.* 2015, doi: 10.1155/2015/593757.
186. Surviladze Z., Dziduszko A., Ozbun M.A., *Essential roles for soluble virion-associated heparan sulfonated proteoglycans and growth factors in human papillomavirus infections*, *PLOS Pathog.* 2012, 8(2), doi: 10.1371/journal.ppat.1002519.
187. Surviladze Z., Sterk R.T., DeHaro S.A., Ozbun M.A., *Cellular entry of human papillomavirus type 16 involves activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway and inhibition of autophagy*, *J. Virol.* 2013, 87(5), 2508–2517, doi: 10.1128/JVI.02319-12.
188. Suryawanshi A., Mulik S., Sharma S., Reddy P.B.J., Sehrawat S., Rouse B.T., *Ocular neovascularization caused by herpes simplex virus type 1 infection results from breakdown of binding between vascular endothelial growth factor A and its soluble receptor*, *J. Immunol.*

- 2011, 186(6), 3653–3665, doi: 10.4049/jimmunol.1003239.
189. Szatmári Z., Kis V., Lippai M., Hegedus K., Faragó T., Lirincz P. i wsp., *Rab11 facilitates cross-talk between autophagy and endosomal pathway through regulation of Hook localization*, Mol. Biol. Cell, 2014, 25(4), 522–531, doi: 10.1091/mbc.E13-10-0574.
190. Tabata K., Matsunaga K., Sakane A., Sasaki T., Noda T., Yoshimori T., *Rubicon and PLEKHM1 negatively regulate the endocytic/autophagic pathway via a novel Rab7-binding domain*, Mol. Biol. Cell, 2010, 21(23), 4162–4172, doi: 10.1091/mbc.E10-06-0495.
191. Takahashi M.N., Jackson W., Laind D.T., Culp T.D., Grone C., Haynes 2ng J.I. i wsp., *Varicella-zoster virus infection induces autophagy in both cultured cells and human skin vesicles*, J. Virol. 2009, 83(11), 5466–5476, doi: 10.1128/JVI.02670-08.
192. Tao J.H., Zhang Y., Li X.P., *P2 × 7R: a potential key regulator of acute gouty arthritis*, Semin. Arthritis Rheum. 2013, 43(3), 376–380, doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.04.007.
193. Thomas P.G., Dash P., Aldridge J.R., Ellebedy A.H., Reynolds C., Funk A.J. i wsp., *The intracellular sensor NLRP3 mediates key innate and healing responses to influenza A virus via the regulation of caspase-1*, Immunity 2009, 30(4), 566–575, doi: 10.1016/j.immuni.2009.02.006.
194. Tiwawech D., Srivatanakul P., Karalak A., Ishida T., *Association between EBNA2 and LMP1 subtypes of Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma in Thais*, J. Clin. Virol. 2008, 42(1), 1–6, doi: 10.1016/j.jcv.2007.11.011.
195. Tognarelli E.I., Palomino T.F., Corrales N., Bueno S.M., Kalergis A.M., González P.A., *Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses*, Front. Cell. Infect. Microbiol. 2019, 9, doi: 10.3389/fcimb.2019.00127.
196. Tognarelli E.I., Reyes A., Corrales N., Carreño L.J., Bueno S.M., Kalergis A.M. i wsp., *Modulation of endosome function, vesicle trafficking and autophagy by human Herpesviruses*, Cells 2021, 10(3), doi: 10.3390/cells10030542.
197. Tommasi C., Breuer J., *The biology of Varicella-Zoster virus replication in the skin*, Viruses 2022, 14(5), doi: 10.3390/v14050982.
198. Tschachler E., Bergstresser P.R., Stingl G., *HIV-related skin diseases*, Lancet 1996, 348(9028), 659–663, doi: 10.1016/S0140-6736(96)01032-X.
199. Turcotte S., Letellier J., Lippé R., *Herpes simplex virus type 1 capsids transit by the trans-Golgi network, where viral glycoproteins accumulate independently of capsid egress*, J. Virol. 2005, 79(14), 8847–8860, doi: 10.1128/JVI.79.14.8847-8860.2005
200. Türkmen M.Ö., Demirezen S., Beksaç M.S., *Determination of autophagy in human cervicovaginal smears by cytological and immunocytochemical methods*, J. Cytol. 2023, 40(4), 177–183, doi: 10.4103/joc.joc_130_22.
201. Vajjhala P.R., Mirams R.E., Hill J.M., *Multiple binding sites on the pyrin*

- domain of ASC protein allow self-association and interaction with NLRP3 protein, *J. Biol. Chem.* 2012, 287(50), 41732–41743, doi: 10.1074/jbc.M112.381228.
202. Valečka J., Almeida C.R., Su B., Pierre P., Gatti E., *Autophagy and MHC-restricted antigen presentation*, *Mol. Immunol.* 2018, 99, 163–170, doi: 10.1016/j.molimm.2018.05.009.
 203. Valera M.S., de Armas-Rillo L., Barroso-González J., Ziglio S., Batisse J., Dubois N. i wsp., *The HDAC6/APOBEC3G complex regulates HIV-1 infectiveness by inducing Vif autophagic degradation*, *Retrovirology* 2015, 12, 53, doi: 10.1186/s12977-015-0181-5.
 204. Van Kaer L., Parekh V.V., Postoak J.L., Wu L., *Role of autophagy in MHC class I-restricted antigen presentation*, *Mol. Immunol.* 2019, 113, 2–5, doi: 10.1016/j.molimm.2017.10.021.
 205. Verpooten D., Ma Y., Hou S., Yan Z., He B., *Control of TANK-binding kinase 1-mediated signaling by the gamma (1)34.5 protein of herpes simplex virus 1*, *J. Biol. Chem.* 2009, 284(2), 1097–1105, doi: 10.1074/jbc.M805905200.
 206. Verweij M.C., Horst D., Griffin B.D., Luteijn R.D., Davison A.J., Rensing M.E. i wsp., *Viral inhibition of the transporter associated with antigen processing (TAP): a striking example of functional convergent evolution*, *PLOS Pathog.* 2015, 11(4), doi: 10.1371/journal.ppat.1004743.
 207. Vescovo T., Pagni B., Piacentini M., Fimia G.M., Antonioli M., *Regulation of autophagy in cells infected with oncogenic human viruses and its impact on cancer development*, *Front. Cell Dev. Biol.* 2020, 8, doi: 10.3389/fcell.2020.00047.
 208. Votteler J., Sundquist W.I., *Virus budding and the ESCRT pathway*, *Cell Host Microbe.* 2013, 14(3), 232–241, doi: 10.1016/j.chom.2013.08.012.
 209. Waisner H., Kalamvoki M., *The IC-P0o protein of Herpes simplex virus 1 (HSV-1) downregulates major autophagy adaptor proteins sequestosome 1 and optineurin during the early stages of HSV-1 infection*, *J. Virol.* 2019, 93(21), doi: 10.1128/JVI.01258-19.
 210. Wang S., Xia P., Huang G., Zhu P., Liu J., Ye B. i wsp., *FoxO1-mediated autophagy is required for NK cell development and innate immunity*, *Nat. Commun.* 2016, 7, doi: 10.1038/ncomms11023.
 211. Wang Y., Zhang L., He Z., Deng J., Zhang Z., Liu L. i wsp., *Tunicamycin induces ER stress and inhibits tumorigenesis of head and neck cancer cells by inhibiting N-glycosylation*, *Am. J. Transl. Res.* 2020, 12(2), 541–550.
 212. Warnakula W.A.D.L.R., Udayantha H.M.V., Liyanage D.S., Tharanga E.M.T., Omeka W.K.M., Dilshan M.A.H. i wsp., *Galectin-8-like isoform X1 mediates antibacterial, antiviral, and antioxidant responses in red-lip mullet (Planiliza haematocheilus) through positive modulation of pro-inflammatory cytokine, chemokine, and enzymatic antioxidant activity*, *Dev. Comp. Immunol.* 2024, 157, doi: 10.1016/j.dci.2024.105182.

213. West M.J., *Structure and function of the Epstein-Barr virus transcription factor, EBNA-3C*, Curr. Protein Pept. Sci. 2006, 7(2), 123–136, doi: 10.2174/138920306776359777.
214. Wolz M.M., Sciallis G.F., Pittelkow M.R., *Human herpesviruses 6, 7, and 8 from a dermatologic perspective*, Mayo Clin. Proc. 2012, 87(10), 1004–1014, doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.010.
215. Wu S., Lu D., Zheng X., Xu J., Li Z., Deng L. i wsp., *Dysregulation of autophagy-associated microRNAs in condyloma acuminatum*, Infect. Genet. Evol. 2021, 93, doi: 10.1016/j.meegid.2021.104878.
216. Wyatt S., Glover K., Dasanna S., Lewison M., Gonzalez-Garcia M., Colbert C.L. i wsp., *Epstein-Barr virus encoded BCL2, BHRF1, downregulates autophagy by non-canonical binding of BECN1*, Biochemistry 2023, 62(20), 2934–2951, doi: 10.1021/acs.biochem.3c00225.
217. Xie Z., Klionsky D.J., *Autophagosome formation: core machinery and adaptations*, Nat. Cell Biol. 2007, 9(10), 1102–1109, doi: 10.1038/ncb1007-1102.
218. Xu F., Sternberg M.R., Kottiri B., McQuillan G.M., Lee F.K., Nahmias A.J. i wsp., *Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States*, JAMA 2006, 296(8), 964–973, doi: 10.1001/jama.296.8.964.
219. Xu C., Wang M., Song Z., Wang Z., Liu Q., Jiang P. i wsp., *Pseudorabies virus induces autophagy to enhance viral replication in mouse neuro-2a cells in vitro*, Virus Res. 2018, 248, 44–52, doi: 10.1016/j.virusres.2018.02.004.
220. Yamauchi Y., Helenius A., *Virus entry at a glance*, J. Cell Sci. 2013, 126(Pt 6), 1289–1295, doi: 10.1242/jcs.119685.
221. Yang J., Fukuchi K.I., *TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon- β (TRIF) is involved in glucose metabolism in adipose tissue through the insulin/AKT signaling pathway*, Int. J. Endocrinol. 2020, 9, doi: 10.1155/2020/6942307.
222. Yang Q., Liu T.T., Lin H., Zhang M., Wei J., Luo W.W. i wsp., *TRIM32-TAX1BP1-dependent selective autophagic degradation of TRIF negatively regulates TLR3/4-mediated innate immune responses*, PLOS Pathog. 2017, 13(9), doi: 10.1371/journal.ppat.1006600.
223. Yin H., Zhao L., Jiang X., Li S., Huo H., Chen H., *DEV induce autophagy via the endoplasmic reticulum stress related unfolded protein response*, PLOS One. 2017, 12(12), doi: 10.1371/journal.pone.0189704.
224. Yin H.C., Zhao L.L., Li S.Q., Niu Y.J., Jiang X.J., Xu L.J. i wsp., *Autophagy activated by duck enteritis virus infection positively affects its replication*, J. Gen. Virol. 2017, 98(3), 486–495, doi: 10.1099/jgv.0.000696.
225. Yordy B., Tal M.C., Hayashi K., Arojo O., Iwasaki A., *Autophagy and selective deployment of Atg proteins in anti-viral defense*, Int. Immunol. 2013, 25(1), 1–10, doi: 10.1093/intimm/dxs101.
226. Yoshida K., Htike K., Eguchi T., Kawai H., Eain H.S., Tran M.T. i wsp.,

- Rab11 suppresses head neck carcinoma by regulating EGFR and EpCAM exosome secretion*, J. Oral Biosci. 2024, 66(1), 205–216, doi: 10.1016/j.job.2023.11.007.
227. Yu L., Majerciak V., Zheng Z.M., *HPV16 and HPV18 genome structure, expression, and post-transcriptional regulation*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(9), doi: 10.3390/ijms23094943.
228. Yuan W., Song C., *The emerging role of Rab5 in membrane receptor trafficking and signaling pathways*, Biochem. Res. Int. 2020, 4186308, doi: 10.1155/2020/4186308.
229. Zhang S., Li L., Liu X., Zhong Q., *The hookup model of the HOPS complex in autophagosome-lysosome fusion*, Autophagy 2024, 20(3), 714–715, doi: 10.1080/15548627.2023.2291938.
230. Zhang S., Tong M., Zheng D., Huang H., Li L., Ungermann C. i wsp., *C9orf72-catalysed GTP loading of Rab39A enables HOPS-mediated membrane tethering and fusion in mammalian autophagy*, Nat. Commun. 2023, 14(1), doi: 10.1038/s41467-023-42003-0.
231. Zhong Y., Wang Q.J., Li X., Yan Y., Backer J.M., Chait B.T. i wsp., *Distinct regulation of autophagic activity by Atg14L and Rubicon associated with Beclin 1 – phosphatidylinositol-3-kinase complex*, Nat. Cell Biol. 2009, 11(4), 468–476, doi: 10.1038/ncb1854.
232. Zhou X., Münger K., *Expression of the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein induces an autophagy-related process and sensitizes normal human keratinocytes to cell death in response to growth factor deprivation*, Virology 2009, 385(1), 192–197, doi: 10.1016/j.virol.2008.12.003.
233. Zhou L., Ng D.S.C., Yam J.C., Chen L.J., Tham C.C., Pang C.P. i wsp., *Post-translational modifications on the retinoblastoma protein*, J. Biomed. Sci. 2022, 29(1), 33, doi: 10.1186/s12929-022-00818-x.
234. Zhou X., Spangle J.M., Münger K., *Expression of a viral oncoprotein in normal human epithelial cells triggers an autophagy-related process: is autophagy an „Achilles’ hell” of human cancers?*, Autophagy 2009, 5(4), 578–579, doi: 10.4161/auto.5.4.8367.
235. Zhu S., Viejo-Borbolla A., *Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus*, Virulence 2021, 12(1), 2670–2702, doi: 10.1080/21505594.2021.1982373.
236. Żuk-Wasek A., *Charakterystyka białek wirusa Epsteina-Barr – ich udział w zakażeniu latentnym i powiązania z procesami nowotworzenia*, Post. Mikrobiol. 2012, 51(3), 191–201.

Zakażenia grzybicze skóry i błon śluzowych

1. Bongomin F., Gago S., Oladele R.O., Denning D.W., *Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision*, J. Fungi (Basel) 2017, 3(4), 57, doi: 10.3390/jof3040057.
2. Hawksworth D., Lücking R., *Fungal diversity revisited: 2.2 to 3.8 million species*, Microbiol. Spectr. 2017, 5(4),

doi: 10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016.

3. Marsaux B., Moens F., Vandevijver G., Marzorati M., van de Wiele T., *Candida species-specific colonization in the healthy and impaired human gastrointestinal tract as simulated using the Mucosal Ileum-SHIME® model*, FEMS Microbiol. Ecol. 2024, 100(9), doi: 10.1093/femsec/fiae113.

Zakażenia wywołane przez grzyby drożdżopodobne z rodzaju *Candida*

1. Achkar J.A., Fries B.C., *Candida infections of the genitourinary tract*, Clin. Microbiol. Rev. 2010, 23(2), 253–273, doi: 10.1128/CMR.00076-09.
2. Amulic B., Cazalet C., Hayes G.L., Metzler K.D., Zychinsky A., *Neutrophil function: from mechanisms to disease*, Annu. Rev. Immunol. 2012, 30, 459–489, doi: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.
3. Balaji L., Subramaniam J., *Bridging diagnostic gaps: utilising HiCrome agar and tetrazolium reduction medium for the rapid and presumptive identification and speciation of Candida species in vulvovaginal candidiasis in low-resource environments*, Cureus 2024, 16(7), doi: 10.7759/cureus.65601.
4. Balakrishnan S.N., Yamang H., Lorenz M.C., Chew S.Y., Than L.T.L., *Role of vaginal mucosa, host immunity and microbiota in vulvovaginal candidiasis*, Pathogens 2022, 11(6), doi: 10.3390/pathogens11060618.
5. Basmacıyan L., Bon F., Paradis T., Lapaquette P., Dalle F., *Candida*

Albicans interactions with the host: crossing the intestinal epithelial barrier, Tiss. Barr. 2019, 7(2), doi: 10.1080/21688370.2019.1612661.

6. Calderone R.A., Fonzi W.A., *Virulence factors of Candida albicans*, Trends Microbiol. 2001, 9(7), 327–335, doi: 10.1016/s0966-842x(01)02094-7.
7. Chen T., Feng Y., Sun W., Ahao G., Wu H., Cheng X. i wsp., *The nucleotide receptor STING translocates to the phagosomes to negatively regulate anti-fungal immunity*, Immunity 2023, 56(8), 1727–1742, doi: 10.1016/j.immuni.2023.06.002.
8. Chen H., Ma Z., Vanderwaal R.P., Feng Z., Gonzalez-Suarez I., Wang S. i wsp., *The mTOR inhibitor rapamycin suppresses DNA double-strand break repair*, Radiat. Res. 2011, 175(2), 214–224, doi: 10.1667/rr2323.1.
9. Desai J.V., Lionakis M.S., *The role of neutrophils in host defense against invasive fungal infections*, Curr. Clin. Microbiol. Rep. 2018, 5(3), 181–189, doi: 10.1007/s40588-018-0098-6.
10. Drummond R.A., Gaffen S.L., Hise A.G., Brown G.D., *Innate defense against fungal pathogens*, Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 5(6), doi: 10.1101/cshperspect.a019620.
11. Du J., Dong Y., Zhu H., Deng Y., Sa C., Yu Q. i wsp., *DNA damage-induced autophagy is regulated by inositol polyphosphate synthetases in Candida albicans*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 2024, 1871(1), doi: 10.1016/j.bbamcr.2023.119622.

12. Du J., Dong Y., Zhao H., Peng L., Wang Y., Yu Q. i wsp., *Transcriptional regulation of autophagy, cell wall stress response and pathogenicity by Pho23 in C. albicans*, FEBS J. 2023, 290(3), 855–871, doi: 10.1111/febs.16636.
13. Du J., Dong Y., Zuo W., Deng Y., Zhu H., Yu Q. i wsp., *Mec1-Rad53 signaling regulates DNA damage-induced autophagy and pathogenicity in Candida albicans*, J. Fungi (Basel) 2023, 9(12), doi: 10.3390/jof9121181.
14. Fenoglio D., Poggi A., Catellani S., Battaglia F., Ferrera A., Setti M. i wsp., *Vdelta1 T lymphocytes producing INF-gamma and IL-17 are expanded in HIV-1-infected patients and respond to Candida albicans*, Blood 2009, 113(26), 6611–6618, doi: 10.1182/blood-2009-01-198028.
15. Fox E.P., Nobile C.J., *A sticky situation: untangling the transcriptional network controlling biofilm development in Candida albicans*, Transcription 2012, 3(6), 315–322, doi: 10.4161/trns.22281.
16. Gouba N., Drancourt M., *Digestive tract mycobiota: a source of infection*, Med. Mal. Infect. 2015, 45(1–2), 9–16, doi: 10.1016/j.medmal.2015.01.007.
17. Hallen-Adams H.E., Suhr M.J., *Fungi in the healthy human gastrointestinal tract*, Virulence 2017, 8(3), 352–358, doi: 10.1080/21505594.2016.1247140.
18. Horn D., Neofytos D., Anaissie E.J., Fishman J.A., Syeinbach W.J., Olyaei A.J. i wsp., *Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry*, Clin. Infect. Dis. 2009, 48(12), 1695–1703, doi: 10.1086/599039.
19. Kanayama M., Inoune M., Danzaki K., Hammer G., He Y.W., Shinohara M.L., *Autophagy enhances NFκB activity in specific tissue macrophages by sequestering A20 to boost antifungal immunity*, Nat. Commun. 2015, 6(5779), doi: 10.1038/ncomms6779.
20. Kanayama M., Shinohara M.L., *Roles of autophagy and autophagy-related proteins in antifungal immunity*, Front. Immunol. 2016, 7, doi: 10.3389/fimmu.2016.00047.
21. Klassert T.E., Hölzer M., Zubiria-Barrera C., Bethge J., Klaile E., Müller M.M. i wsp., *Differential transcriptional responses of human granulocytes to fungal infection with Candida albicans and Aspergillus fumigatus*, J. Fungi (Basel) 2023, 9(10), doi: 10.3390/jof9101014.
22. Koh A.Y., *Murine models of Candida gastrointestinal colonization and dissemination*, Eukaryot Cell. 2013, 12(11), 1416–1422, doi: 10.1128/EC.00196-13.
23. Kolaczowska E., Kubes P., *Neutrophil recruitment and function in health and inflammation*, Nat. Rev. Immunol. 2013, 13(3), 159–175, doi: 10.1038/nri3399.
24. Kolter R., Greenberg E.P., *Microbial sciences: the superficial life of microbes*, Nature 2006, 441(7091), 300–302, doi: 10.1038/441300a.
25. Lan Y.Y., Londoño D., Bouley R., Rooney M.S., Hacohen N., *Dnase2a deficiency uncovers lysosomal clearance of damaged nuclear DNA via autophagy*,

- Cell Rep. 2014, 9(1), 180–192, doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.074.
26. Lapaquette P., Ducreux A., Basmaciyan L., Paradis T., Bon F., Bataille A. i wsp., *Membrane protective role of autophagic machinery during infection of epithelial cells by Candida albicans*, Gut Microb. 2022, 14(1), doi: 10.1080/19490976.2021.2004798.
 27. Lawand M., Déchanet-Merville J., Dieu-Nosjean M.C., *Key features of gamma-delta T-cell subsets in human diseases and their immunotherapeutic implications*, Front. Immunol. 2017, 8, doi: 10.3389/fimmu.2017.00761.
 28. Li H., Miao M.X., Jia C.L., Cao Y.B., Yan T.H., Jiang Y.Y. i wsp., *Interactions between Candida albicans and the resident microbiota*, Front. Microbiol. 2022, 13, doi: 10.3389/fmicb.2022.930495.
 29. Lionakis M.S., Levitz S.M., *Host control of fungal infections: lessons from basic studies and human cohorts*, Annu. Rev. Immunol. 2018, 36, 157–191, doi: 10.1146/annurev-immunol-042617-053318.
 30. Liu S., Jiang L., Miao H., Lv Y., Zhang Q., Ma M. i wsp., *Autophagy regulation of ATG13 and ATG27 on biofilm formation and antifungal resistance in Candida albicans*, Biofouling 2022, 38(9), 926–939, doi: 10.1080/08927014.2022.2153332.
 31. Lohse M.B., Brenes L.R., Ziv N., Winter M.B., Craik C.S., Johnson A.D., *An opaque cell-specific expression program of secreted proteases and transporters allows cell-type cooperation in Candida albicans*, Genetics 2020, 216(2), 409–429, doi: 10.1534/genetics.120.303613.
 32. Lohse M.B., Gulati M., Johnson A.D., Nobile C.J., *Development and regulation of single- and multi-species Candida albicans biofilms*, Nat. Rev. Microbiol. 2018, 16(1), 19–31, doi: 10.1038/nrmicro.2017.107.
 33. Lystad A.H., Carlsson S.R., Simonsen A., *Toward the function of mammalian ATG12=ATG5-ATG16L1 complex in autophagy and related processes*, Autophagy 2019, 15(8), 1485–1486, doi: 10.1080/15548627.2019.1618100.
 34. Meyalani V., Sembiring L., Fudholi A., Wibawa T., *Differentiated sap (4-6) gene expression of Candida albicans isolates from HIV-positive patients with oral candidiasis and commensals in healthy individuals*, Microb. Pathog. 2021, 158, doi: 10.1016/j.micpath.2021.105075.
 35. Morrell M., Fraser V.J., Kollef M.H., *Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality*, Antimicrob. Agents Chemother. 2005, 49(9), 3640–3645, doi: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005.
 36. Nascimben A.C., Codogno P., Morel E., *Phosphatidylinositol=3-phosphate in the regulation of autophagy membrane dynamics*, FEBS J. 2017, 284(9), 1267–1278, doi: 10.1111/febs.13987.
 37. Nicola A.M., Albuquerque P., Martinez L.R., Dal-Rosso R.A., Saylor C., De Jesus M. i wsp., *Macrophage autophagy in immunity to Cryptococcus neoformans and Candida albicans*, Infect. Immun. 2012, 80(9), 3065–3076, doi: 10.1128/IAI.00358-12.

38. Nobile C.J., Johnson A.D., *Candida albicans* biofilms and human disease, *Annu. Rev. Microbiol.* 2015, 69, 71–92, doi: 10.1146/annurev-micro-091014-104330.
39. Okwuwa I., Alam N., Wai R., Shayeb M., Sanchez A., Gandhi K. i wsp., *Public Candida folliculitis, a case report in a patient with recurrent vaginal candidiasis*, *J. Family Reprod. Health.* 2023, 17(1), 62–64, doi: 10.18502/jfrh.v17i1.11981.
40. Pereira R., Dos Santos Fontenelle R.O., de Brito E.H.S., de Moraes S.M. i wsp., *Biofilm of Candida albicans: formation, regulation and resistance*, *J. Appl. Microbiol.* 2021, 131(1), 11–22, doi: 10.1111/jam.14949.
41. Qing F., Sui L., He W., Chen Y., Xu L., He L. i wsp., *IRF7 exacerbates Candida albicans infection by compromising CD209-mediated phagocytosis and autophagy-mediated killing in macrophages*, *J. Immunol.* 2024, 212(12), 1932–1944, doi: 10.4049/jimmunol.2300826.
42. Ramage G., Martinez J.P., López-Ribot J.L., *Candida biofilms on implanted biomaterials: a clinically significant problem*, *FEMS Yeast Res.* 2006, 6(7), 979–986, doi: 10.1111/j.1567-1364.2006.00117.x.
43. Ramage G., Mowat E., Jones B., Williams C., Ribot J.L., *Our current understanding of fungal biofilms*, *Crit. Rev. Microbiol.* 2009, 35(4), 340–355, doi: 10.3109/10408410903241436.
44. Rodriguez-Cerdeira C., Martinez-Herrera E., Carnero-Gregorio M., López-Barcenas A., Fabbrocini G., Fida M. i wsp., *Pathogenesis and clinical relevance of Candida biofilms in vulvovaginal candidiasis*, *Front. Microbiol.* 2020, 11, doi: 10.3389/fmicb.2020.544480.
45. Saiman L., Ludington E., Pfaller M., Rangel-Frausto S., Wiblin R.T., Dawson J. i wsp., *Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group*, *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000, 19(4), 319–324, doi: 10.1097/0006454-200004000-00011.
46. Salazar F., Brown G.D., *Antifungal innate immunity: a perspective from the last 10 years*, *J. Innate. Immun.* 2018, 10(5–6), 373–397, doi: 10.1159/000488539.
47. Shen J., Ma M., Duan W., Huang Y., Shi B., Wu Q. i wsp., *Autophagy alters the susceptibility of Candida albicans biofilms to antifungal agents*, *Microorganisms* 2023, 11(8), doi: 10.3390/microorganisms11082015.
48. Sheppard D.C., Filler S.G., *Host cell invasion by medically important fungi*, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014, 5(1), doi: 10.1101/cshperspect.a019687.
49. Shroff A., Reddy K.V.R., *Autophagy gene ATG5 knockdown upregulates apoptotic cell death during Candida albicans infection in human vaginal epithelial cells*, *Am. J. Reprod. Immunol.* 2018, 80(6), doi: 10.1111/aji.13056.
50. Shroff A., Sequeira R., Reddy K.V.R., *Human vaginal epithelial cells augment autophagy marker genes in response to Candida albicans infection*, *Am. J. Reprod. Immunol.* 2017, 77(4), doi: 10.1111/aji.12639.

51. Shukla A., Sobel J.D., *Vulvovaginitis caused by Candida species following antibiotic exposure*, Curr. Infect. Dis. Rep. 2019, 21(11), 44, doi: 10.1007/s11908-019-0700-y.
52. Sil P., Wong S.W., Martinez J., *More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.
53. Silva S., Negri M., Henriques M., Oliveira R., Williams D.W., Azeredo J., *Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance*, FEMS Microbiol. Rev. 2012, 36(2), 289–305, doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x.
54. Smeekens S.P., Malireddi R.K., Plantinga T.S., Buffen K., Oosting M., Joosten L.A.B. i wsp., *Autophagy is redundant for the host defense against systemic Candida albicans infections*, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2014, 33(5), 711–722, doi: 10.1007/s10096-013-2002-x.
55. Sustr V., Foessleitner P., Kiss H., Farr A., *Vulvovaginal candidosis: current concepts, challenges and perspectives*, J. Fungi (Basel) 2020, 6(4), doi: 10.3390/jof6040267.
56. Takashima M., Sugita T. *Taxonomy of pathogenic yeasts Candida, Cryptococcus, Malassezia, and Trichosporon*, Med. Mycol. J. 2022, 63(4), 119–132, doi: 10.3314/mmj.22.004.
57. Tam J.M., Mansour M.K., Khan N.S., Sewrd M., Puranam S., Tanne A. i wsp., *Dectin-1-dependent LC3 recruitment to phagosomes enhances fungicidal activity in macrophages*, J. Infect. Dis. 2014, 210(11), 1844–1854, doi: 10.1093/infdis/jiu290.
58. Watamoto T., Samaranayake L.P., Eguasa H., Yatani H., Seneviratne C.J., *Transcriptional regulation of drug-resistance genes in Candida albicans biofilms in response to antifungals*, J. Med. Microbiol. 2011, 60(Pt 9), 1241–1247, doi: 10.1099/jmm.0.030692-0.
59. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., Seifert H., Wemzel R.P., Edmond M.B., *Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study*, Clin. Infect. Dis. 2004, 39(3), 309–317, doi: 10.1086/421946.
60. Xie J., Jenuill S., Tscherner M., Kuchler K., *The paralogous histone deacetylases RPD3 and RPD31 play opposing roles in regulating the white-opaque switch in the fungal pathogen Candida albicans*, mBio 2016, 7(6), doi: 10.1128/mBio.01807-16.
61. Yang Z., Wang X., Dong T., Zhao W.J., Li H., *Impact of glucocorticoids and rapamycin on autophagy in Candida glabrata-infected macrophages from BALB/c mice*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1367048.
62. Zhai B., Ola M., Rolling T., Tosini N.L., Joshowitz S., Littmann E.R. i wsp., *High-resolution mycobiota analysis reveals dynamic intestinal translocation preceding invasive candidiasis*, Nat. Med. 2020, 26(1), 59–64, doi: 10.1038/s41591-019-0709-7.

63. Zhu W., Filler S.G., *Interactions of Candida albicans with epithelial cells*, Cell. Microbiol. 2010, 12(3), 273–282, doi: 10.1111/j.1462-5822.2009.01412.x.

Zakażenia grzybami pleśniowymi z rodzaju *Aspergillus* i *Penicillium*

1. Bauer I., Misslinger M., Shadkchan Y., Dietl A.M., Petzer V., Orasch T. i wsp., *The lysine deacetylase RPDA is essential for virulence in Aspergillus fumigatus*, Front. Microbiol. 2019, 10, doi: 10.3389/fmicb.2019.02773.
2. de Luca A., Smeekens S.P., Casagrande A., Iannitti R., Conway K.L., Gresnigt M.S. i wsp., *IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2014, 111(9), 3526–3531, doi: 10.1073/pnas.1322831111.
3. Falcone E.L., Holland S.M., *Invasive fungal infection in chronic granulomatous disease: insights into pathogenesis and management*, Curr. Opin. Infect. Dis. 2012, 25(6), 658–669, doi: 10.1097/QCO.0b013e328358b0a4.
4. Guo X., Dong Y., Yin S., Zhao C., Huo Y., Fan L. i wsp., *Patulin induces pro-survival functions via autophagy inhibition and p62 accumulation*, Cell Death Dis. 2013, 4(10), 822, doi: 10.1038/cddis.2013.349.
5. Hagag A., Abdelwahab M.F., El-Kader A.M.A., Fouad M.A., *The endophytic Aspergillus strains: a bountiful source of natural products*, J. Appl. Microbiol. 2022, 132(6), 150–4169, doi: 10.1111/jam.15489.
6. Huang X., Men P., Tang S., Lu X., *Aspergillus terreus as an industrial filamentous fungus for pharmaceutical biotechnology*, Curr. Opin. Biotechnol. 2021, 69, 273–280, doi: 10.1016/j.copbio.2021.02.004.
7. Klassert T.E., Hölzer M., Zubiria-Barrera C., Bethge J., Klaile E., Müller M.M. i wsp., *Differential transcriptional responses of human granulocytes to fungal infection with Candida albicans and Aspergillus fumigatus*, J. Fungi (Basel) 2023, 9(10), doi: 10.3390/jof9101014.
8. Kyrmizi I., Gresnigt M.S., Akoumianaki T., Samonis G., Sidiropoulos P., Boumpas D. i wsp., *Corticosteroids block autophagy protein recruitment in Aspergillus fumigatus phagosomes via targeting dectin-1/Syk kinase signaling*, J. Immunol. 2013, 191(3), 1287–1299, doi: 10.4049/jimmunol.1300132.
9. Li L., Chen X., Gu H., *The signaling involved in autophagy machinery in keratinocytes and therapeutic approaches for skin diseases*, Oncotarget 2016, 7(31), 50682–50697, doi: 10.18632/oncotarget.9330.
10. Newofor C.N., Onyenwe N.E., Osuoha C.B., *Pathogenicity and enzyme screening of some selected non-dermatophytic moulds*, Access Microbiol. 2024, 6(7), doi: 10.1099/acmi.0.000683.v5.
11. Quäschling T., Friedrich D., Deepe G.S., Rupp J., *Crosstalk between autophagy and hypoxia-inducible factor-1α in antifungal immunity*, Cells 2020, 9(10), doi: 10.3390/cells9102150.

12. Saxena N., Ansari K.M., Kumar R., Chaudhari B.P., Dwivedi P.D., Das M., *Role of mitogen activated protein kinases in skin tumorigenicity of patulin*, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2011, 257(2), 264–271, doi: 10.1016/j.taap.2011.09.012.
13. Valdez A.F., Miranda D.Z., Guimarães A.J., Nimrichter L., Nosanchuk J.D., *Pathogenicity & virulence of Histoplasma capsulatum – a multifaceted organism adapted to intracellular environments*, *Virulence* 2022, 13(1), 1900–1919, doi: 10.1080/21505594.2022.2137987.
14. Williams C., Rajendran R., Ramage G., *Aspergillus biofilms in human disease*, *Adv. Exp. Med. Biol.* 2016, 931, 1–11, doi: 10.1007/5584_2016_4.

3.2. REAKCJE ALERGII I NIETOLERANCJI

ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (*atopic dermatitis* – AD/AZS), znane również jako wyprysk atopowy (*atopic eczema* – AE), jest uogólnioną przewlekłą zapalną chorobą skóry, charakteryzującą się złożoną etiologią zależną od interakcji między barierą skórną, która odgrywa ważną rolę w nadzorze immunologicznym i homeostazie, a środowiskiem. AD jest jednym z najczęstszych objawów alergii/nietolerancji.

Zaburzenia funkcji bariery skórnej stanowią jeden z kluczowych mechanizmów zaangażowanych w patogenezę AD. Głównym białkiem strukturalnym, stanowiącym charakterystyczny składnik keratynocytów oraz innych komórek nabłonkowych, jest keratyna 17 (K17), która jest rzadko obecna w zdrowej skórze, natomiast jest silnie wyrażana w skórze z nieprawidłowym różnicowaniem i uszkodzeniem zapalnym. Z kolei kluczowym białkiem zaangażowanym w funkcję bariery skórnej jest filagryna, która jest niezbędnym składnikiem zewnętrznej błony keratynocytów. Główną funkcją filagryny jest utrzymanie homeostazy naskórka poprzez

regulację gromadzenia włókien keratynowych. Utrata lub prowadząca do niewłaściwej ekspresji mutacja w genie kodującym filagrynę (*gene encoding filaggrin* – FLG) prowadzi do zmniejszenia się zasobu włókien keratyny, zawartości ceramidów i peptydów przeciwdrobnoustrojowych, a także do zwiększenia utraty wody przez naskórek. W rezultacie dochodzi do zwiększonej infiltracji czynników środowiskowych, w tym alergenów i mikroorganizmów, co ostatecznie tworzy warunki patogenetyczne rozwoju AD.

Odziedziczone defekty bariery naskórkowej ułatwiają interakcje między zewnętrznymi antygenami a komórkami odpornościowymi rezydującymi w skórze. W wyniku tego dochodzi do rozwoju miejscowego stanu zapalnego, który z kolei powoduje uszkodzenie bariery skórnej, przez co dodatkowo nasila stan zapalny oraz uczulenie na alergeny środowiskowe. Uszkodzona bariera skórna prowadzi do suchości skóry, neurozapalenia związanego ze swędzeniem, podatności na zakażenia skórne oraz ściśle związanego z IgE-zależnego uczulenia

na aeroalergeny i/lub alergeny pokarmowe. W większości przypadków choroba rozpoczyna się w okresie niemowlęcym, a w okresie późniejszym rozwija się jako choroba ogólnoustrojowa. Częstość występowania AD wynosi około 10% u osób dorosłych i 15–20% u dzieci; wymienione wskaźniki mogą jednak ulegać wahaniom w zależności od płci oraz pochodzenia etnicznego. Ponad 60% dzieci z AD wykazuje zwiększone ryzyko rozwoju alergicznego nieżytu nosa lub astmy, co jest określane mianem „marszu atopowego”.

Atopowe zapalenie skóry, jakkolwiek nie wywołuje skutku śmiertelnego, stanowi istotne obciążenie zdrowotne spowodowane współistniejącymi chorobami skóry i/lub ogólnymi. Poza chorobami z kręgu „marszu atopowego” AD zwiększa ryzyko eozynofilowego zapalenia przełyku, nawracających infekcji oraz innych chorób zapalnych o podłożu immunologicznym. Może prowadzić również do zaburzeń zdrowia psychicznego. AD stanowi niedyspozycję trwającą przez całe życie, ale ze zmiennymi objawami klinicznymi i ich ekspresją.

W rozwoju choroby centralne znaczenie odgrywają defekty bariery skórnej. Uszkodzona bariera skórna prowadzi do rozwoju odpowiedzi immunologicznej z przewagą komórek Th2 w miejsce przewagi komórek Th1. W warunkach stymulowania komórek nabłonkowych przez zewnętrzne alergeny lub drobnoustroje komórki uwalniają następujące cytokiny profilu 2: limfopoetynę podścieliska grasicy (*thymic stromal lymphopoietin* – TSLP), IL-33 i IL-25. Wymienione cytokiny nabłonkowe aktywują bazofile, wrodzone komórki limfoidalne

typu 2 oraz komórki Th2 w skórze właściwej. W następstwie dochodzi do uruchamiania produkcji cytokin Th2, w tym IL-4 i IL-13. Stan zapalny skóry z przewagą Th2 jest permanentnie nasilany w przewlekłej fazie choroby, towarzyszy mu także aktywacja odpowiedzi Th1 ze zwiększoną produkcją cytokin inicjujących typu IFN- γ oraz ligandu chemokiny 9 (CXCL9). Wymieniony mechanizm produkcji cytokin u chorych z AD tworzy samonapędzającą się pętlę stanu zapalnego typu 2.

W sygnalizacji wewnątrzkomórkowej różnych cytokin związanych z AD, w szczególności cytokin profilu Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 i IL-31), a także limfopoetyny podścieliska grasicy, które to czynniki przyczyniają się do przewlekłego stanu zapalnego oraz świądu w AD, pośredniczy szlak kinazy Janusowej pełniący rolę transduktora sygnału oraz aktywatora transkrypcji (JAK/STAT). JAK/STAT jest głównym szlakiem sygnałowym regulowanym przez cytokiny i odgrywa kluczową rolę w pobudzaniu odporności wrodzonej, koordynacji adaptacyjnych mechanizmów odpornościowych i – w rezultacie – w tłumieniu stanu zapalnego oraz odpowiedzi immunologicznych. Poza tym JAK/STAT uczestniczy w barierze naskórkowej, a także w modulacji nerwów obwodowych związanych z transdukcją świądu. Dalsza aktywacja szlaku JAK/STAT zachodzi poprzez jego receptory. W następstwie wiązania IL-4 i IL-13 ze swoimi receptorami dochodzi do aktywacji rodziny JAK, która fosforyluje STAT3 – czynnik transkrypcyjny promujący nadmierną proliferację keratynocytów i komórek śródbłonna po fosforylacji. Ten mechanizm zwiększa

przepuszczalność bariery skórnej dla patogenów. Z kolei IL-31 aktywuje STAT3 w keratynocytach, co wywołuje produkcję endorfiny, która może przyczyniać się do wywołania świądu w AD. Szlak JAK/STAT jest połączony z jądrowym czynnikiem transkrypcyjnym NF-κB, który występuje prawie we wszystkich komórkach organizmu człowieka, gdzie uczestniczy w odpowiedziach komórkowych na rozmaite bodźce, w tym stres, cytokiny, wolne rodniki, metale ciężkie, promieniowanie ultrafioletowe, a także antygeny bakteryjne i wirusowe. Obydwa szlaki są połączone szlakiem fosfoinozytolu 3-kinazy białkowej B (PI3K/AKT). Receptory fosforylowane przez JAK rekrutują PI3K, który z kolei aktywuje szlak PI3K/Akt. Proces ten prowadzi do fosforylacji inhibitora κB, co umożliwia aktywację NF-κB. Aktywowany NF-κB wnika do jądra komórkowego, gdzie wchodzi w interakcje z DNA i reguluje transkrypcję powiązanych genów.

Chorzy z AD charakteryzują się także aktywnością immunologiczną we krwi obwodowej oraz skłonnością do infekcji tak skórnych, jak i ogólnych. Ponadto omawiani chorzy wykazują wzrost częstości występowania zaburzeń metabolicznych, w tym otyłość, a także związek z chorobami sercowo-naczyniowymi i neuropsychiatrycznymi.

Patogeneza AD jest jednak niejasna. Niemniej uznaje się, że do krytycznych czynników etiologicznych patologii choroby należą dysfunkcja bariery naskórkowej, dysregulacja immunologiczna oraz mikrobiologiczna, a także czynniki środowiskowe. W szczególności w etiopatogenezie AD uczestniczą defekty różnicowania końcowych keratynocytów wraz z silną aktywacją

odpowiedzi immunologicznej komórek pomocniczych T typu 2 (Th), które – w ostrych zmianach AD – wytwarzają interleukiny IL-4, IL-13, i IL-31, wykazujące zdolność nasilania dysfunkcji bariery skórnej z rozwojem świądu. Natomiast w zmianach przewlekłych dominują komórki pomocnicze T profilu 1 (Th1), które wydzielają interferon gamma (IFN-γ) oraz IL-12.

U omawianych chorych występują wysoce stymulowane limfocyty grupy T systemowe oraz zasiedlające skórę. Poza komórkami T, które – podobnie jak w łuszczycy – są uznawane za główne czynniki patogenezy AD, w odróżnieniu od łuszczycy, u chorych z AS są dodatkowo aktywowane szlaki cytokin Th22, Th17/IL23 oraz Th1. Poza tym w AD występuje znaczny wzrost komórek B we krwi, co wynika z powiązań choroby z atopią lub alergią oraz z marszem atopowym.

Limfocyty wykazują markery aktywacji takie jak: 1) indukowany kostymulator limfocytów T (*inducible T-cell costimulator* – ICOS), który – występując wraz z białkiem obecnym na powierzchni limfocytów T kompleksem różnicowania 28 (*cluster of differentiation 28* – CD28) – odpowiada za kostymulujący sygnał niezbędny do pełnej aktywności limfocytów. CD28 występuje na powierzchni komórek plazmatycznych, gdzie pełni funkcje aktywatora w warunkach zapalnych i regulatora negatywnego produkcji przeciwciał w warunkach homeostazy. Indukowanemu kostymulatorowi limfocytów T (ICOS) towarzyszy także antygen 4 limfocytów T cytotoksycznych (*cytotoxic T-cell antigen 4* – CTLA-4), który należy do rodziny receptorów kostymulatorowych

wpływających na odporność komórek T i B; 2) Kompleks HLA-DR (*Human Leukocyte Antigen* – izotypu DR) – receptor powierzchniowy komórki MHC klasy II.

Do wywołania stanu zapalnego alergicznego w atopowym zapaleniu skóry niezbędna jest interakcja między eozynofilami i fibroblastami skóry. Eozynofile są głównymi komórkami efektorowymi zapalenia alergicznego w AD. Gromadzenie się tych komórek i ich naciekanie w tkankach odbywa się za pośrednictwem szeregu czynników, takich jak będąca specyficzną chemokiną eozynofilii eotaksyna, cząsteczka adhezji komórek naczyniowych-1, cząsteczka adhezji międzykomórkowej-1 oraz E-selektyna.

Ogólnoustrojowy i miejscowy stan zapalny, a także aktywność cytokin Th2 mogą być zmniejszane przez należące do rodziny IL-1 cytokiny IL-37/IL-1f7; w tym procesie uczestniczy mechanizm hamowania produkcji mediatorów prozapalnych i cytokin w odpowiedzi wrodzonej i adaptacyjnej. Chorzy z AD charakteryzują się wysokimi poziomami IL-37 w surowicy i tkance skóry, co jest warunkowane przez zaburzenia bariery skórnej u tych chorych. IL-37 może być wyrażana przez komórki T regulatorowe (Treg) w celu zwiększenia ekspresji IL-10, cytotoksycznego antygenu-4 związanego z limfocytami T oraz Foxp3 (*forkhead box 3*) – czynnika transkrypcyjnego, który odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi odpornościowej; wymienione czynniki promują immunosupresyjną aktywność komórek Treg. W wieloaspektowej przeciwzapalnej aktywacji IL-37 mogą pośredniczyć receptory IL-18Ra i IL-1R8, które regulują adhezję i migrację komórkową,

a także mechanizmy przekazywania sygnału wewnątrzkomórkowego.

Na przebieg kliniczny i na ciężkość AD wpływają również zapalne biomarkery krwi, w tym cytokina – ligand 17 chemokiny motywu CC (*C-C motif chemokine ligand 17* – CCL17), znana również jako TARC (*thymus and activation regulated chemokine*), a także związana ze skórą chemokina, która preferencyjnie przyciąga naprowadzające się na skórę komórki T pamięci (*cutaneous T-cell attracting chemokine* – CTACK), sE-selektyna, chemokina pochodząca z makrofagów (*macrophage-derived chemokine* – MDC), dehydrogenaza mleczanowa (*lactate dehydrogenase* – LDH) oraz interleukina 18 (IL-18).

AD dzieli się na typ zewnętrzny i wewnętrzny. Typ zewnętrzny lub alergiczny AZS, określany jako klasyczny i o wysokiej częstości występowania, wykazuje wysokie stężenie IgE w surowicy chorych, znacznie wyższe w porównaniu do chorych z pokrzywką. Ponadto w typie zewnętrznym są obecne IgE swoiste dla alergenów pokarmowych i środowiskowych. Natomiast typ wewnętrzny AD, czyli wrodzony lub niealergiczny, charakteryzuje normalne stężenie całkowitej IgE, a także brak IgE swoistej. Częstość występowania AZS niealergicznego wynosi około 20% z ogólnej liczby zachorowań na AD i pojawia się częściej u kobiet. Chorzy z typem wewnętrznym AD charakteryzują się niższą ekspresją interleukin IL-4, IL-5 oraz IL-13, natomiast wyższą ekspresją interferonu gamma. Wymienieni chorzy nie są też uczuleni na antygeny białkowe, które indukują odpowiedź Th2-zależną. U chorych z AD wrodzonym nie występują także

mutacje genu filagryny. Objawy kliniczne AZS wrodzonego charakteryzują się późnym początkiem, łagodniejszym przebiegiem, dotyczącym również występowania fałdów Dennie-Morgana i objawów typu rybiej łuski.

Poza powyższym AD charakteryzuje się upośledzoną funkcją bariery naskórkowo-skórnej, świadem oraz bezpośrednim związkiem z uczuleniem na wspomniane wyżej alergenów wziewnych i pokarmowych, w czym pośredniczy immunoglobulina E (IgE).

Mikrobiom (mikrobiota) skóry w atopowym zapaleniu skóry. Skóra stanowi zewnętrzny styk/łącznik (*interface*) ludzkiego organizmu ze środowiskiem zewnętrznym. W tym względzie skóra działa jako fizyczna bariera zapobiegająca inwazji obcych patogenów i zapewnia jednocześnie siedlisko dla mikrobioty komensalnej.

Jakkolwiek AD stanowi chorobę dermatologiczną, do jej patogenetyki przyczyniają się czynniki środowiskowe, wśród których wymieniamy alergenów, dietę, czynniki drażniące, zanieczyszczenia powietrza, epigenetykę, a także mikrobiom skóry. Charakteryzującą się suchością skóra w AD generalnie nie stanowi środowiska sprzyjającego dla mikroorganizmów. Mimo to skóra omawianych chorych jest kolonizowana przez zróżnicowane – w stosunku do osób zdrowych, ale także w stosunku do chorych z łuszczycą – drobnoustroje cechujące się dynamicznym oddziaływaniem między gatunkami oraz interakcją z układem odpornościowym.

Chorzy z AD charakteryzują się upośledzeniem bariery skórnej na wielu poziomach. Podłożem upośledzenia są czynniki genetyczne, chemiczne, immunologiczne oraz mikrobiologiczne. U omawianych

chorych, podobnie jak u chorych z łuszczycą, mikroflora skóry wykazuje zróżnicowanie w stosunku do skóry osób zdrowych. Podwyższone pH skóry u chorych z AD stanowi składową zmienionego mikrośrodowiska mikrobiologicznego, które stwarza możliwości nadmiernego wzrostu mikrobiomu skóry przez oportunistyczny *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Prawie 100% chorych z AD wykazuje kolonizację skóry przez *S. aureus*, którego rola w rozwoju i przebiegu choroby jest niezaprzeczalna.

S. aureus posiada, odgrywając rolę regulatora wirulencji, regulator genu autotroficznego (Agr), który jest systemem wykrywania populacji. W warunkach, gdy gęstość komórek bakteryjnych osiąga próg krytyczny, Agr podwyższa ekspresję wielu toksyn oraz czynników wirulencji – to prowadzi do zaostrzenia choroby. U chorych z AD *S. aureus* aktywuje TLR2 na genach kontrolowanych przez czynnik jądrowy NF- κ B, który indukuje uwalnianie cytokin z keratynocytów. Omawiany patogen przylega do keratynocytów w sposób zależny od czynnika zlepiającego B. Uwalnianie IL-1 β indukuje aktywację Th17, co prowadzi do uwalniania IL-17. Poza tym IL-1 β indukuje rekrutację neutrofili wraz z aktywacją chemokin.

S. aureus może wydzielać różne toksyny, w tym enterotoksyny, enzymy oraz wykazujące pewne cechy wirulencji niektóre białka i peptydy. Toksyna α *S. aureus* indukuje odpowiedzi Th1 oraz promuje polarizację Th1 poprzez indukowanie ligandu chemokiny CXCL10 w makrofagach. Wydzielana przez *S. aureus* toksyna zespołu wstrząsu toksycznego-1 (*Toxic shock syndrome toxin-1* – TSST-1) wiąże się z białkiem

CD40 na keratynocytach, co zwiększa ekspresję genu chemokiny oraz prowadzi do uwalniania IL-9 i białka zapalnego makrofagów-3 α (*macrophage inflammatory protein-3 α* – MIP-3 α). IL-9 i MIP-3 α , poprzez aktywację limfocytów T i makrofagów prowadzą do dysregulacji immunologicznej. *S. aureus* wyraża czynnik wirulencji – alfa helikalną toksynę należącą do rodziny modulin rozpuszczalnych w fenolu (*phenol-soluble modulin* – PSM α) – który zwiększa jego przeżywalność oraz rozprzestrzenianie się w inwazyjnych zakażeniach, a także odgrywa kluczową rolę w wywoływaniu stanu zapalnego skóry. Poza tym PSM α indukuje uwalnianie IL-36 α , która wraz z IL-4 wywołuje konwersję klasy IgE w limfocytach B, co promuje różnicowanie komórek plazmatycznych i podwyższenie stężenia IgE w surowicy. Z kolei wydzielane przez *S. aureus* drugie białko wiążące immunoglobuliny (*second immunoglobulin-binding protein* – Sbi), jako wielofunkcyjny czynnik unikania odpowiedzi immunologicznej przez omawiany patogen, bezpośrednio napędza uwalnianie IL-33 z keratynocytów, co promuje atopowe zapalenie skóry.

Wytwarzane przez *S. aureus* enterotoksyny gronkowcowe stanowią przyczynę rozmaitych chorób (Tabela 3.2.1.), w czym uczestniczą superantygeny enterotoksyn gronkowcowych (*staphylococcal enterotoxins* – SEs), które oddziałują na niektóre czynniki strukturalne i wydzielnicze skóry prowadzące do rozwoju AD (Tabela 3.2.2.). Gronkowcowa enterotoksyna A wywołuje odpowiedź zapalną w keratynocytach nienowotworogenicznej i uniesmiertelnionej linii komórkowej keratynocytów człowieka HaCaT

i komórkach śródbłónki żyły pępowinowej człowieka (*human umbilical vein endothelial cells* – HUVEC), co indukuje regulację ekspresji E-selektyny, cząstek ICAM-1, białka chemotaktycznego monocytów – 1 (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1), IL-6 i IL-8. Z kolei gronkowcowa enterotoksyna B wywołuje silną odpowiedź zapalną w skórze, w czym uczestniczy indukcja regulacji w górę ekspresji ICAM-1 i VCAM-1 w naczyńach skórnych. Proces zapalny wywołany przez enterotoksynę B jest zależny od komórek T i promowania wydzielania IL-17. Omawiane enterotoksyny wpływają także na ekspresję limfocytów T powiązanych antygenów, w wyniku czego limfocyty T pamięci ulegają aktywacji i przemieszczają się do skóry w ogniskach chorobowych AD, co powoduje nasilenie stanu zapalnego.

S. aureus wyraża także toksynę δ , która – poprzez stymulację uwalniania cytokin z keratynocytów – uruchamia odpowiedź zapalną w keratynocytach, a poza tym wyzwała proliferację komórek B oraz uwalnianie kolejnych cytokin. Natomiast komórki Th22 (CD4+IL-22+IL-17AIFN- γ) chorych z AD hamują odpowiedzi gronkowcowych enterotoksyn A i B.

W wyniku wymienionych czynników dochodzi do rozwoju reakcji zapalnych z aktywnością komórek zapalnych, takich jak keratynocyty, limfocyty pomocnicze T, wrodzone komórki limfoidalne (ILC), makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki tuczne, neutrofile, eozynofile i bazofile. Aktywowane komórki zapalne mogą wyrażać rozmaite cytokiny indukujące reakcję zapalną. W ostrej fazie choroby keratynocyty uwalniają limfopoetynę podścieliska grasicy (TSLP), co

inicjuje stan zapalny nasilający się wraz z aktywacją Th2 w skórze. Aktywacja limfocytów typu Th2, charakteryzująca się wydzielaniem IL-4/13, stymuluje rozmaite rezydentne komórki odpornościowe oraz bezpośrednio ułatwia kolonizację mikrobioty skóry.

Poza powyższym *S. aureus* może również indukować śmierć komórek gospodarza poprzez zaprogramowane formy śmierci komórek, takie jak piroptoza, apoptoza, nekroptoza oraz autofagia.

Proliferacja *S. aureus* w miejscu zakażenia prowadzi do lokalnej dysbiozy flory, co wpływa na rozwój rozmaitych chorób. W zróżnicowanym mikrobiologicznym zasiedlaniu skóry u chorych z AD *S. aureus* występuje z przewagą, zwłaszcza w okresach zaostrzeń choroby; kolonizacja jest bezpośrednio skorelowana z ciężkością AD i – w porównaniu do zdrowej skóry – prowadzi do zmniejszenia różnorodności bakteryjnej. Dochodzi do wzrostu drobnoustrojów z rodzaju paciorkowców (*Streptococcus* spp.) oraz ziarenkowców, układających się w dwinki (*Gemella* spp.), przy równoczesnym zubożeniu bakterii Gram-dodatnich z rodzaju *Dermacoccus* (*Dermacoccus* spp.).

Stała kolonizacja przez *S. aureus* występuje częściowo z powodu niedoboru naskórkowych peptydów przeciwdrobnoustrojowych u omawianych chorych. Natomiast *S. aureus* może także powodować zakażenia wtórne.

Związane ze skórą chorych z AD szczepy *S. aureus*, w porównaniu do szczepów u osób zdrowych, są zróżnicowane w różnych miejscach genomu, głównie dotyczących czynników wirulencji, białek adhezyjnych oraz cząsteczek prozapalnych,

co może modyfikować złożone interakcje bariery mikrobiomu z układem immunologicznym chorych z AD. Drobnoustroj prowadzi do zmniejszenia liczby i zróżnicowania składu normalnej mikrobioty skóry. Dochodzi do zaniku wielu gatunków bakterii, które w normalnych warunkach produkują inhibitory wzrostu *S. aureus*. Ponadto u chorych z AD szczepy z klonalnego kompleksu 1 *S. aureus* są wzbogacone, podczas gdy szczepy CC30, które w populacji ogólnej są najczęściej izolowane od nosicieli nosowych, u chorych z AD występują znacznie rzadziej. *S. aureus* wyraża kilka cząsteczek modyfikujących rozmaite funkcje (Tabela 3.2.3.). Wydzielane przez *S. aureus* czynniki wirulencji, w tym proteazy i toksyny, dodatkowo wzmagają niedostatki bariery skórnej, a także rozmiar już zaburzonej odpowiedzi immunologicznej. *S. aureus* izolowany od chorych z AD przylega do zdeformowanych korneocytów tych chorych, w czym uczestniczy czynnik zlepiający B.

Z kolei mikroflora komensalna skóry może hamować wzrost i stopień patogenności *S. aureus* poprzez normowanie jego obecności. Z tego powodu przywrócenie właściwego mikrobiomu skóry może prowadzić do indukcji remisji w AD.

Autofagia w atopowym zapaleniu skóry

Autofagia jest procesem komórkowym, który – wraz z białkami związanymi z autofagią – utrzymuje homeostazę wewnątrzkomórkową poprzez degradację i recykling wadliwych organelli lub uszkodzonych białek. Ten dynamiczny mechanizm uczestniczy w różnych procesach biologicznych, w szczególności w regulacji rozwoju układu

odpornościowego poprzez promowanie wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej gospodarza na drodze modulacji różnicowania i dojrzewania komórek odpornościowych. Procesy autofagii uczestniczą także w procesach różnicowania komórkowego, proliferacji, przeżycia oraz modulacji stanu zapalnego, a także pełnią bezpośrednią kontrolę wewnątrzkomórkowych drobnoustrojów.

Autofagia odgrywa zasadniczą rolę w różnicowaniu keratynocytów oraz ich funkcji jako bariery skórnej. W tym celu autofagia zachodzi nieprzerwanie i aktywnie w warstwach naskórka i może być wyzwalana przez rozmaite czynniki stresorodne, w tym mitochondrialne reaktywne formy tlenu wytwarzane w procesie fosforylacji oksydacyjnej i uwalniane do cytoplazmy w keratynocytach warstw ponadpodstawnych, gdzie autofagia jest niezbędna do różnicowania naskórka.

Chorzy z AD wykazują zwiększoną ekspresję genów związanych z autofagią, takich jak *ULK1*, *ATG4* oraz *ATG16L2*. Poza tym występują podwyższone poziomy genów ekspresujących związane z autofagią białka Atg5, Atg7, LC38 i p62, występujące w naskórku oraz w pierwotnych ludzkich keratynocytach eksponowanych na działanie bodźców zapalnych *in vitro*. Przedstawione wyniki korelują z obniżonymi poziomami LC3 oraz podwyższonymi poziomami p62 u omawianych chorych.

U gospodarza zakażonego *S. aureus* autofagia zachodzi w celu obrony przed tym patogenem. Receptor autofagii indukuje selektywną autofagiczną degradację *S. aureus* poprzez specyficzne rozpoznawanie

wchodzących patogenów. *S. aureus* jest rekrutowany do błony autofagosomu przez wczesne fagosomy. Wewnątrzkomórkowe patogeny często wykorzystują funkcje RAB pozwalające na stworzenie bezpiecznej lokacji, w której mogą przetrwać i rozmnażać się. *S. aureus* może hamować fuzję autofagosomów z lizosomami w celu utworzenia autolizosomów, który to mechanizm pozwala na możliwość replikowania się w autolizosomie z obroną przez zabiciem komórki patogenu. W ten sposób, wykorzystując autofagię, omawiany patogen może przetrwać w keratynocytach kolonizujących skórę w AD.

Wadliwa autofagia może zwiększać podatność na infekcje bakteryjne, wirusowe i pierwotniakowe. *S. aureus* wykazuje także możliwość hamowania procesu dojrzewania autofagosomów i ich fuzję z lizosomami oraz uciekać z autofagosomów do cytoplazmy, co prowadzi do śmierci komórek gospodarza bez udziału kaspazy. Z kolei tworząca pory alfa-toksyna (hemolizyna A – Hla) gronkowca złocistego, która jest głównym czynnikiem wirulencji, mającym znaczenie dla patogenności omawianej bakterii, może promować autofagię poprzez obniżenie wewnątrzkomórkowego poziomu cAMP, co prowadzi do zmniejszonej aktywacji łączącego się z cAMP i aktywującego małe GTPazy Rap1 i Rap2 Białka Epac. *S. aureus* indukuje także odpowiedź zapalną oraz autofagię w makrofagach przez TLR2, w czym uczestniczy wiele szlaków sygnałowych, w tym JNK oraz PI3K.

Autofagia jest zaangażowana w atopowym zapaleniu skóry, jednak jej aktywność jest niejednoznaczna, również w odniesieniu do cytokin. Ekspozycja keratynocytów

na TNF- α powoduje upośledzenie autofagii. Z kolei IL-37 łagodzi stan zapalny alergiczny w AD poprzez regulację mikrobiomu, a także poprzez regulację jelitowych metabolitów bakteryjnych – prawdopodobnie przez zwiększenie liczby komórek Treg. W łagodzeniu stanu zapalnego uczestniczy także modulacja przez IL-37 wewnątrzkomórkowego mechanizmu sygnalizacji kinazy białkowej (AMPK) aktywowanej przez ssaczy cel rapamycyny (mTOR), który jest kluczowym regulatorem autofagii odgrywającej kluczową rolę w regulacji stanu zapalnego. Autofagia, zależna od regulacji wewnątrzkomórkowego szlaku komórkowego AMPK-mTOR, może być blokowana przez cytokinę świądową IL-31 oraz alarminę, które odgrywają kluczową rolę w patogenezie AD. Alarmina bowiem, jako limfopoetyna podścieliska grasicy (TSLP), jest pochodzącą z keratynocytów cytokiną i czynnikiem wzrostu uczestniczącym w procesach układu odpornościowego, a zarazem mediatorem w rozwoju AD poprzez aktywację komórek dendrytycznych, które z kolei inicjują różnicowanie naiwnych limfocytów T w komórki Th2.

Łagodzenie AD jest skutkiem zaburzenia autofagii makrofagów, indukowanej akumulacją CEBPB, do czego prowadzi upośledzenie polaryzacji makrofagów M2; autofagia jest zatem wymagana do aktywacji M2. Spośród komórek efektorowych układu odpornościowego makrofagi wykazują skłonności modulacji ze stanu początkowego do makrofagów podobnych do M2; w tym względzie oddziałuje stymulacja bodźcami typu 2, głównie IL-4/13. Makrofagi M2 cechuje zwiększone wydzielanie CCL17, CCL13

i CCL18, które są ściśle powiązane z ciężkością przebiegu AD. Infiltrowane do skóry makrofagi M2 oddziałują z limfocytami Th2 oraz fibroblastami poprzez interakcję ligand–receptor, co u chorych z AD powoduje stan zapalny. Dodatkowo stymulacja makrofagów przez IL-4/13 wyzwała transdukcję sygnału. Oś IL-4–IL-4R promuje fosforylację kinaz tyrozynowych JAK (kinazy Janusowe) w makrofagach, z następową fosforylacją przetwornika sygnału i aktywatora transkrypcji 6 (*signal transducer and activator of transcription 6* – STAT6) – czynnika transkrypcyjnego należącego do rodziny białek przetwornika sygnału i aktywatora transkrypcji (STAT), które to białka przekazują sygnały z kompleksu receptorowego do jądra i aktywują ekspresję genów. Fosforylowany STAT6, po dimeryzacji, przemieszcza się do jądra, gdzie indukuje transkrypcję genów efektorowych związanych z M2. Zatem IL-4 i IL-13 pośredniczą w dysfunkcji naskórka w AD. Z kolei ludzka β -defenzyna-3 (hBD23) osłabia spowodowane przez wymienione cytokiny upośledzenie dysfunkcji naskórka poprzez aktywację szlaków sygnałowych autofagii i receptora węglowodorów aromatycznych, co w efekcie łagodzi przebieg choroby. Poza powyższym STAT3 ulega aktywacji przez cytokinę IL-6, co wpływa regulująco (hamowanie lub stymulacja) na autofagię. STAT3 może także wpływać na autofagię niezależnie od swojego statusu fosforylacji.

Niezależnie od modulacji M2 przez IL-4/13 autofagia może modulować odpowiedź immunologiczną makrofagów. Ten proces zachodzi poprzez degradację wielu cząsteczek efektorowych, takich jak czynnik

regulujący interferon 3 (IRF3), kodowana przez gen NLRP3 domena pirynowa rodzi-ny receptorów podobnych do NOD (NLR), zawierająca białko 3 (*NLR family pyrin domain containing protein 3* – NLRP3) oraz białko adaptorowe MAVS, lub też poprzez regulację fenotypów polaryzacji makrofagów w różnych stanach patologicznych.

Autofagia makrofagów może odgrywać istotną rolę w aktywacji komórek M2 oraz w postępie AD, za czym przemawiają wyniki sekwencjonowania RNA pojedynczych komórek ujawniające wzbogacone klastry genów związanych z regulacją autofagii oraz wzbogacone klastry genów związanych z odpowiedzią IL-4 w M2 z próbek skóry chorych z AD. Za wiązanie substratów poprzez domenę asocjacji ubikwityny (*ubiquitin-associated domain* – UBA), a także za ich późniejsze łączenie się z autofagosomami, poprzez motyw regionu oddziałującego z LC3, jest odpowiedzialny, kodowany przez *SQSTM1*, receptor autofagii i adaptor sygnałowy (SQSTM1/p62) – białko adaptoru rusztowania będące receptorem autofagii, działającym jako łącznik między mechanizmami autofagii i ubikwitynacji. SQSTM1/p62 z domeną N-końcową PBI tworzy rusztowanie rozdzielonych fazowo ciał p62 w komórce. p62 działa jako selektywny adaptor autofagii i nasila stan zapalny w AD, który charakteryzuje się defektami bariery naskórkowej oraz różnicowaniem keratynocytów, poprzez sygnalizację czynnika jądrowego (NF- κ B), a także – działającego jako regulator wstępny autofagii – mechanistycznego celu rapamycyny (mTOR). Aktywacja mTOR

tłumi, natomiast hamowanie – inicjuje autofagię. Z kolei SQSTM1, selektywnie degradowany przez autofagię, jest markerem jej przepływu. Jakkolwiek autofagia odpowiada za sekwestrację i późniejsze trawienie przedziału cytoplazmatycznego, to niektóre cząsteczki jądrowe ulegają degradacji poprzez szlak autofagii-lizosomu. Z główną lokalizacją w jądrze jest związany substrat autofagii typu białka wiążącego wzmacniacz β (CCAAT/enhancer-binding protein β – C/EBP β). C/EBP β w jądrze współlokalizuje się z łańcuchem lekkim białka 3 związanego z mikrotubulami (LC3) w cytoplazmie poprzez transport za pośrednictwem SQSTM1.

Mechanizm, poprzez który aktywność autofagii makrofagów może zostać zwiększona przez czynnik transkrypcyjny – białko wiążące wzmacniacz β (C/EBP β) – funkcjonuje na drodze zwiększenia transkrypcji białek Atg5 i Atg7 podczas infekcji bakteryjnej. Poziomy białka C/EBP β , a zarazem funkcja odpornościowa tego białka mogą być potranslacyjnie modulowane przez mechanizmy szlaku ubikwityna–proteasom.

Aktywacja autofagii osłabia reakcje zapalne zależne od receptora TLR3 w keratynocytach naskórka, natomiast wyższa ekspresja TLR3 wykazuje dodatnią korelację z ciężkim przebiegiem AD. Autofagia degradacyjna jest zatem zaangażowana w mechanizmy fizjologiczne bariery naskórkowej.

Generalnie dysfunkcyjna autofagia odgrywa kluczową rolę w generowaniu defektów bariery naskórkowej, z kolei wymienione defekty podtrzymują przewlekły stan zapalny u chorych z AD.

Tabela 3.2.1. Enterotoksyny gronkowcowe i wywoływane przez nie choroby

Enterotoksyny wytwarzane przez <i>S. aureus</i>	Wywoływane choroby
enterotoksyny gronkowcowe	gronkowcowe zatrucia pokarmowe
toksyna zespołu wstrząsu toksycznego (TSST-1)	zespół wstrząsu toksycznego
hemolizyny	uszkodzenie komórek erytrocytów i leukocytów
toksyna złuszcząca	gronkowcowy zespół oparzonej skóry

Tabela 3.2.2. Superantygeny enterotoksyn gronkowcowych, stymulujące rozmaite czynniki strukturalne i wydzielnicze skóry prowadzące do rozwoju AD

Stymulowane czynniki strukturalne i wydzielnicze	
czynniki strukturalne	keratynocyty
	komórki Langerhansa
	komórki śródbłónka naczyniowego skóry
	makrofagi
ekspresja czynników prozapalnych	TNF- α
	IL-10
ekspresja cząsteczek adhezji międzykomórkowej	ICAM-1
ekspresja cząsteczek adhezji komórek naczyniowych	VCAM-1

Tabela 3.2.3. Cząsteczki wyrażające przez *S. aureus* oraz ich funkcje

Cząsteczki	Funkcje
δ -toksyna	stymulacja komórek tucznych
α -toksyna	uszkodzanie keratynocytów
moduliny rozpuszczalne w fenolu	stymulacja cytokin uwalnianych przez keratynocyty
białko A	wyzwalanie reakcji zapalnej keratynocytów
superantygeny	wyzwalanie ekspansji komórek B i uwalnianie cytokin
prozapalne lipoproteiny	stymulacja reakcji zapalnych

Piśmiennictwo

1. Ahmad S.F., Ansari M.A., Zoheir K.M.A., Bakheet S.A., Korashy H.M., Nadeem A. i wsp., *Regulation of TNF- α and NF- κ B activation through the JAK/STAT signaling pathway downstream of histamine 4 receptor in a rat model of LPS-induced joint inflammation*, Immunobiology 2015, 220(7), 889–898, doi: 10.1016/j.imbio.2015.01.008.
2. Akiyama M., *FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics*, Br. J. Dermatol. 2010, 162(3), 472–479, doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09582.x.
3. Arroyo D.S., Soria J.A., Gaviglio E.A., Garcia-Keller C., Cancela L., Rodriguez-Galan M. i wsp., *Toll-like receptor 2 ligands promote microglial cell death by inducing autophagy*, FASEB J. 2013, 27(1), 299–312, doi: 10.1096/fj.12-214312.
4. Bao L., Zhang H., Chan L.S., *The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis*, JAK-STAT 2013, 2(3), doi: 10.4161/jkst.24137.
5. Bjørkøy G., Lamark T., Brech A., Outzen H., Perander M., Overvatn A. i wsp., *p62/SQSTM1 forms protein aggregates degraded by autophagy and has a protective effect on huntingtin-induced cell death*, J. Cell Biol. 2005, 171(4), 603–614, doi: 10.1083/jcb.200507002.
6. Blunder S., Köks S., Köks G., Reimann E., Hacki H., Gruber R. i wsp., *Enhanced expression of genes related to xenobiotic metabolism in the skin of patients with atopic dermatitis but not with ichthyosis vulgaris*, J. Invest. Dermatol. 2018, 138(1), 98–108, doi: 10.1016/j.jid.2017.08.036.
7. Boguniewicz M., Leung D.Y.M., *Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation*, Immunol. Rev. 2011, 242(1), 233–246, doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01027.x.
8. Brandt E.B., Sivaprasad U., *Th2 cytokines and atopic dermatitis*, J. Clin. Cell Immunol. 2011, 2(3), doi: 10.4172/2155-9899.1000110.
9. Breuwe K., Wittmann M., Kempe K., Kapp A., Mai U., Dittrich-Breihl O. i wsp., *Alpha-toxin is produced by skin colonizing Staphylococcus aureus and induces a T helper type 1 response in atopic dermatitis*, Clin. Exp. Allergy 2005, 35(8), 1088–1095, doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02295.x.
10. Brunner P.M., Silverberg J.I., Guttman-Yassky E., Paller A.S., Kabashima K., Amagai M. i wsp., *Increasing comorbidities suggest that atopic dermatitis is a systemic disorder*, J. Invest. Dermatol. 2017, 137(1), 18–25, doi: 10.1016/j.jid.2016.08.022.
11. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A., *The human skin microbiome*, Nat. Rev. Microbiol. 2018, 16(3), 143–155, doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
12. Cavalli G., Dinarello C.A., *Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37*, Immunol. Rev. 2018, 281(1), 179–190, doi: 10.1111/imr.12605.
13. Ceccarelli F., Perricone C., Olivieri G., Cipriano E., Spinelli F.R., Valesini G.

- i wsp., *Staphylococcus aureus* basal carriage and autoimmune diseases: from pathogenic mechanisms to disease susceptibility and phenotype, *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20(22), doi: 10.3390/ijms20225624.
14. Cha B., Lim J.W., Kim H., *JAK1/STAT3 is an upstream signaling of NF- κ B activation in Helicobacter pylori-induced IL-8 production in gastric epithelial AGS cells*, *Yonsei Med. J.* 2015, 56(3), 862–866, doi: 10.3349/ymj.2015.56.3.862.
15. Chen L., Martinez O., Overbergh L., Mathieu C., Prabhakar B.S., Chan L.S., *Early up-regulation of Th2 cytokines and late surge of Th1 cytokines in an atopic dermatitis model*, *Clin. Exp. Immunol.* 2004, 138(3), 375–387, doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02649.x.
16. Chen H., Zhang J., He Y., Lv Z., Liang Z., Chen J. i wsp., *Exploring the role of Staphylococcus aureus in inflammatory diseases*, *Toxins (Basel)* 2022, 14(7), doi: 10.3390/toxins14070464.
17. Chng K.R., Tay A.S.L., Li C., Ng A.H.Q., Wang J., Suri B.K. i wsp., *Whole metagenome profiling reveals skin microbiome-dependent susceptibility to atopic dermatitis flare*, *Nat. Microbiol.* 2016, 1(9), doi: 10.1038/nmicrobiol.2016.106.
18. Czarnowicki T., Gonzalez J., Shemer A., Malajian D., Xu H., Zheng X. i wsp., *Severe atopic dermatitis is characterized by selective expansion of circulating TH2/TC2 and TH22/TC22, but not TH17/TC17, cells within the skin-homing T-cell population*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015, 136(1), 104–115, 7, doi: 10.1016/j.jaci.2015.01.020.
19. Dainichi T., Kito A., Otsuka A., Nakajima S., Nomura T., Kaplan D.H. i wsp., *The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis*, *Nat. Immunol.* 2018, 19(12), 1286–1298, doi: 10.1038/s41590-018-0256-2.
20. de Armentia M.M.L., Amaya C., Colombo M.I., *Rab GTPases and the autophagy pathways: bacterial targets for a suitable biogenesis and trafficking of their own vacuoles*, *Cells* 2016, 5(1), doi: 10.3390/cells5010011.
21. Deretic V., Levine B., *Autophagy, immunity, and microbial adaptations*, *Cell Host Microbe*. 2009, 5(6), 527–549, doi: 10.1016/j.chom.2009.05.016.
22. De Vuyst E., Salmon M., Evrard C., Lambert de Rouvroit C., Pommay Y., *Atopic dermatitis studies through in vitro models*, *Front. Med. (Lausanne)* 2017, 4, doi: 10.3389/fmed.2017.00119.
23. Edslev S.M., Agner T., Andersen P.S., *Skin microbiome in atopic dermatitis*, *Acta Derm. Venereol.* 2020, 100(12), 164, doi: 10.2340/00015555-3514.
24. Egawa G., Kabashima K., *Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: essential topics to prevent the atopic march*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 138(2), 350–358, doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.002.
25. Elbina-Shibuya R., Leonard W.J., *Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond*, *Nat. Rev. Immunol.* 2023, 23(1), 24–37, doi: 10.1038/s41577-022-00735-y.

26. Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L., *Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms*, J. Allergy Clin. Immunol. 2008, 121(6), 1337–1343, doi: 10.1016/j.jaci.2008.01.022.
27. Elias P.M., Steinhoff M., „*Outside-to-inside*” (and now back to „*outside*”) *pathogenic mechanisms in atopic dermatitis*, J. Invest. Dermatol. 2008, 128(5), 1067–1070, doi: 10.1038/jid.2008.88.
28. Fang L., Wu H.M., Ding P.S., Liu R.Y., *TLR2 mediates phagocytosis and autophagy through JNK signaling pathway in Staphylococcus aureus-stimulated RAW264.7 cells*, Cell. Signal. 2014, 26(4), 806–814, doi: 10.1016/j.cellsig.2013.12.016.
29. Fujieda S., Imoto Y., Kato Y., Ninomiya T., Tokunaga T., Tsutsumiuchi T. i wsp., *Eosinophilic chronic rhinosinusitis*, Allergol. Int. 2019, 68(4), 403–412, doi: 10.1016/j.alit.2019.07.002.
30. Geoghegan J.A., Irvine A.D., Foster T.J., *Staphylococcus aureus and atopic dermatitis: a complex and evolving relationship*, Trends Microbiol. 2018, 26(6), 484–497, doi: 10.1016/j.tim.2017.11.008.
31. Germic N., Frangez Z., Yousefi S., Simon H.U., *Regulation of the innate immune system by autophagy: monocytes, macrophages, dendritic cells and antigen presentation*, Cell Death Differ. 2019, 26(4), 715–727, doi: 10.1038/s41418-019-0297-6.
32. Gevaert E., Zhang N., Krysko O., Lan F., Holtapopels G., De Ruyck N. i wsp., *Extracellular eosinophilic traps in association with Staphylococcus aureus at the of epithelial barrier defects in patients with severe airway inflammation*, J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 139(6), 1849–1860, doi: 10.1016/j.jaci.2017.01.019.
33. Goenka S., Kaplan M.H., *Transcriptional regulation by STAT6*, Immunol. Res. 2011, 50(1), 87–96, doi: 10.1007/s12026-011-8205-2.
34. Gray B., Hall P., Gresham H., *Targeting agr-and agr-like quorum sensing systems for development of common therapeutics to treat multiple gram-positive bacterial infections*, Sensors (Basel) 2013, 13(4), 5130–5166, doi: 10.3390/s130405130.
35. Hailfinger S., Schulze-Osthoff K., *Impaired autophagy in psoriasis and atopic dermatitis: a new therapeutic target?*, J. Invest. Dermatol. 2021, 141(12), 2775–2777, doi: 10.1016/j.jid.2021.06.006.
36. Hiscott J., Pitha P., Genin P., Nguyen H., Heylbroeck C., Mamane Y. i wsp., *Triggering the interferon response: the role of IRF-3 transcription factor*, J. Interferon Cytokine Res. 1999, 19(1), 1–13, doi: 10.1089/107999099314360.
37. Hjuler K.F., Böttcher M., Vestergaard C., Deleuran M., Raaby L., Botker H.E. i wsp., *Increased prevalence of coronary artery disease in severe psoriasis and severe atopic dermatitis*, Am. J. Med. 2015, 128(12), 1325–1334, doi: 10.1016/j.amjmed.2015.05.041.
38. Homey B., Steinhoff M., Ruzicka T., Leung D.Y.M., *Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin*

- inflammation, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006, 118(1), 178–189, doi: 10.1016/j.jaci.2006.03.047.
39. Hou T., Sun X., Zhu J., Hon K.L., Jiang P., Chu I.M.T. i wsp., *IL-37 ameliorating allergic inflammation in atopic dermatitis through regulating microbiota and AMPK-mTOR signaling pathway-modulated autophagy mechanism*, *Front. Immunol.* 2020, 11, doi: 10.3389/fimmu.2020.00752.
 40. Hülpiusch C., Rohayem R., Reiger M., Traidi-Hoffmann C., *Exploring the skin microbiome in atopic dermatitis pathogenesis and disease modification*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2024, 154(1), 31–41, doi: 10.1016/j.jaci.2024.04.029.
 41. Imai Y., *ILC2s in skin disorders*, *Allergol. Int.* 2023, 72(2), 201–206, doi: 10.1016/j.alit.2023.01.002.
 42. Ionin B., Hammamieh R., Shupp J.W., Das R., Pontzer C.H., Jett M. i wsp., *Staphylococcal enterotoxin B causes differential expression of Rnd3 and RhoA in renal proximal tubule epithelial cells while inducing actin stress fiber assembly and apoptosis*, *Microb. Pathog.* 2008, 45(5–6), 303–309, doi: 10.1016/j.micpath.2008.07.002.
 43. Isogai S., Morimoto D., Arita K., Unzai S., Tenno T., Hasegawa J. i wsp., *Crystal structure of the ubiquitin-associated (UBA) domain of p62 and its interaction with ubiquitin*, *J. Biol. Chem.* 2011, 286(36), 31864–31874, doi: 10.1074/jbc.M111.259630.
 44. Jakobi A.J., Huber S.T., Mortensen S.A., Schultz S.W., Palara A., Kuhm T. i wsp., *Structural basis of p62/SQSTM1 helical filaments and their role in cellular cargo uptake*, *Nat. Commun.* 2020, 11(1), 440, doi: 10.1038/s41467-020-14343-8.
 45. Kabashima K., *New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity*, *J. Dermatol. Sci.* 2013, 70(1), 3–11, doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.001.
 46. Kang R., Tang D., Kotze M.T., Zeh H.J., *AGER/RAGE-mediated autophagy promotes pancreatic tumorigenesis and bioenergetics through the IL-6-pSTAT3 pathway*, *Autophagy* 2012, 8(6), doi: 10.4161/auto.20258.
 47. Kashaf S.S., Kong H.H., *Adding fuel to the fire? The skin microbiome in atopic dermatitis*, *J. Invest. Dermatol.* 2024, 144(5), 969–977, doi: 10.1016/j.jid.2024.01.011.
 48. Kasraie S., Biebuhr M., Kopfnagel V., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Werfel T., *Macrophages from patients with atopic dermatitis show a reduced CXCL10 expression in response to staphylococcal α -toxin*, *Allergy* 2012, 67(1), 41–49, doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02710.x.
 49. Kiehl P., Falkenberg K., Vogelbruch M., Kapp A., *Tissue eosinophilia in acute and chronic atopic dermatitis: a morphometric approach using quantitative image analysis of immunostaining*, *Br. J. Dermatol.* 2001, 145(5), 720–729, doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04456.x.
 50. Kim Y.C., Guam K.-L., *mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation*, *J. Clin. Invest.* 2015, 125(1), 25–32, doi: 10.1172/JCI73939.
 51. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of*

- skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
52. Kim H.S., Yosipovitch G., *The skin microbiota and itch: is there a link?*, J. Clin. Med. 2020, 9(4), doi: 10.3390/jcm9041190.
 53. Kindi A.A., Williams H., Matsuda K., Alkahtani A.M., Saville C., Bennett H. i wsp., *Staphylococcus aureus second immunoglobulin – binding protein drives atopic dermatitis via IL-33*, Allergy Clin. Immunol. 2021, 147(4), 1354–1368, e3, doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.023.
 54. Klapan K., Frangež Ž., Markov N., Yousefi S., Simon D., Simon H.U., *Evidence for lysosomal dysfunction within the epidermis in psoriasis an atopic dermatitis*, J. Invest. Dermatol. 2021, 141(12), 2838–2848, doi: 10.1016/j.jid.2021.05.016.
 55. Lacour J.P., *Skin microbiota and atopic dermatitis: toward new therapeutic options?*, Ann. Dermatol. Venereol. 2015, 142 (suppl. 1), 18–22, doi: 10.1016/S0151-9638(15)30003-X.
 56. Langan S.M., Irvine A.D., Weidinger S., *Atopic dermatitis*, Lancet 2020, 396(10247), 345–360, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31286-1.
 57. Le K.Y., Otto M., *Quorum-sensing regulation in staphylococci-an overview*, Front. Microbiol. 2015, 6, doi: 10.3389/fmicb.2015.01174.
 58. Lee H.W., Kim S.M., Kim J.M., Oh B.M., Kim J.Y., Jung H.J. i wsp., *Potential immunoinflammatory role of Staphylococcal enterotoxin A in atopic dermatitis: immunohistopathological analysis and in vitro assay*, Ann. Dermatol. 2013, 25(2), 173–180, doi: 10.5021/ad.2013.25.2.173.
 59. Lee H.-M., Shin D.M., Yuk J.M., Shi G., Kyoung D., Lee S.H. i wsp., *Autophagy negatively regulates keratinocyte inflammatory responses via scaffolding protein p62/SQSTM1*, J. Immunol. 2011, 186(2), 1248–1258, doi: 10.4049/jimmunol.1001954.
 60. Levine B., Mizushima N., Virgin H.W., *Autophagy in immunity and inflammation*, Nature 2011, 469(7330), 323–335, doi: 10.1038/nature09782.
 61. Li H., Chen L., Li J.J., Zhou Q., Huang A., Liu W.W. i wsp., *miR-519a enhances chemosensitivity and promotes autophagy in glioblastoma by targeting STAT3/Bcl2 signaling pathway*, J. Hematol. Oncol. 2018, 11(1), 70, doi: 10.1186/s13045-018-0618-0.
 62. Li S., Fang L., Wang J., Liu R., *TLR2 modulates Staphylococcus aureus-induced inflammatory response and autophagy in macrophages through PI3L signaling pathway*, Xi Bao Yu Fen Zi Xue Za Zhi 2017, 33(9), 1160–1164.
 63. Li X.M., Jung K.E., Yim S.H., Hong D.K., Kim C.D., Hong J.Y. i wsp., *Autophagy suppresses Toll-like receptor 3- mediated inflammatory reaction human epidermal keratinocytes*, BioMed Res. Int. 2020, doi: 10.1155/2020/4584626.
 64. Lin P., Chen Z., Lu Y., Shi H., Lin J., *PJ-001, a small-molecule proteolysis-targeting chimera, ameliorates atopic dermatitis-like inflammation in mice by inhibiting the JAK2/STAT3 pathway and repairing the skin barrier*, Exp. Ther.

- Med. 2024, 27(4), 176, doi: 10.3892/etm.2024.12464.
65. Lin Y., Wu X., Yang Y., Wu Y., Xiang L., Zhang C., *The multifaceted role of autophagy in skin autoimmune disorders: a guardian or culprit?* Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1343987.
 66. Liu J., Wu X., Wang H., Wei J., Wu Q., Wang X. i wsp., *HFE inhibits type I IFNs signaling by targeting the SQSTM1 – mediated MAVS autophagic degradation*, Autophagy 2021, 17(8), 1962–1977, doi: 10.1080/15548627.2020.1804683.
 67. Lowy F.D., *Staphylococcus aureus infection*, N. Engl. J. Med. 1998, 339(8), 520–532, doi: 10.1056/NEJM199808203390806.
 68. Luger T., Amagai M., Dreno B., Dagnelie M.A., Liao W., Kanashima K. i wsp., *Atopic dermatitis: role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents*, J. Dermatol. Sci. 2021, 102(3), 142–157, doi: 10.1016/j.jdermsci.2021.04.007.
 69. Marchitto M.C., Dillen C.A., Liu H., Miller R.J., Archer N.K., Ortines R.V. i wsp., *Clonal Vγ6+Vδ4+ T cells promote IL-17-mediated immunity against Staphylococcus aureus skin infection*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2019, 116(22), 10917–10926, doi: 10.1073/pnas.1818256116.
 70. Mehto S., Jena K.K., Nath P., Chauhan S., Kolapalli S.P., Das S.K. i wsp., *The Crohn's disease risk factor IRGM limits NLRP3 inflammasome activation by impeding its assembly and by mediating its selective autophagy*, Mol. Cell 2019, 73(3), 429–445, doi: 10.1016/j.molcel.2018.11.018.
 71. Mempel M., Voelcker V., Köllisch G., Plank C., Rad R., Gerhard M. i wsp., *Toll-like receptor expression human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by Staphylococcus aureus is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent*, J. Invest. Dermatol. 2003, 121(6), 1389–1396, doi: 10.1111/j.1523-1747.2003.12630.x.
 72. Mestre M.B., Colombo M.I., *Staphylococcus aureus promotes autophagy by decreasing intracellular cAMP levels*, Autophagy 2012, 8(12), 1865–1867, doi: 10.4161/auto.22161.
 73. Mitamura Y., Reiger M., Kim J., Xiao Y., Zhakoarov D., Tan G. i wsp., *Spatial transcriptomics combined with single-cell RNA-sequencing unravels the complex inflammatory cell network in atopic dermatitis*, Allergy 2023, 78(8), 2215–2231, doi: 10.1111/all.15781.
 74. Moosbrugger-Martinz V., Leprince C., Méchin M.C., Simon M., Blunder S., Gruber R. i wsp., *Revisiting the roles of filaggrin in atopic dermatitis*, Int. J. Mol. Sci. 2022, 23(10), doi: 10.3390/ijms23105318.
 75. Morales J., Homey B., Vicari A.P., Hudak S., Oldham E., Hedrick J. i wsp., *CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(25), doi: 10.1073/pnas.96.25.14470.

76. Nakagawa I., Amano A., Mizushima N., Yamamoto A., Yamaguchi H., Kamimoto T. i wsp., *Autophagy defends cell against invading group A Streptococcus*, Science 2004, 306(5698), 1037–1040, doi: 10.1126/science.1103966.
77. Nakagawa S., Matsumoto M., Katayama Y., Oguma R., Wakabayashi S., Nygaard T. i wsp., *Staphylococcus aureus virulent PSM α peptides induce keratinocyte alarmin release to orchestrate IL-17-dependent skin inflammation*, Cell Host Microbe. 2017, 22(5), 667–677, doi: 10.1016/j.chom.2017.10.008.
78. Nakamura N., Tamagawa-Mineoka R., Ueta M., Konishi E., Yasuike R., Masuda K. i wsp., *Stratum corneum Toll-like receptor 3 expressions correlate with the severity of atopic dermatitis lesions*, J. Dermatol. Sci. 2019, 94(3), 354–357, doi: 10.1016/j.jdermsci.2019.05.005.
79. Ndoja A., Reja R., Lee S.H., Webster J.D., Ngu H., Rose C. i wsp., *Ubiquitin ligase COP1 suppresses neuroinflammation by degrading c/EBP β in microglia*, Cell 2020, 182(5), 1156–1169, doi: 10.1016/j.cell.2020.07.011.
80. Njau M.N., Jacob J., *The CD28/B7 pathway: a novel regulator of plasma cell function*, Adv. Exp. Med. Biol. 2013, 785, 67–74, doi: 10.1007/978-1-4614-6217-0_8.
81. Nold M.F., Nold-Petry C.A., Zepp J.A., Palmer B.E., Bufler P., Dinarello C.A., *IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity*, Nat. Immunol. 2010, 11(11), 1014–1022, doi: 10.1038/ni.1944.
82. Nold-Petry C.A., Lo C.Y., Rudloff I., Elgass K.D., Li S., Gantier M.P., *IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction*, Nat. Immunol. 2015, 16(4), 354–365, doi: 10.1038/ni.3103.
83. Novembre F., Vierucci A., *Milk allergy/intolerance and atopic dermatitis in infancy and childhood*, Allergy 2001, 56 (suppl. 67), 105–108, doi: 10.1111/j.1398-9995.2001.00931.x.
84. Orfali R.L., da Silva Oliveira L.M., de Lima J.F., de Carvalho G.C., Ramos Y.A.L., Pereira N.Z. i wsp., *Staphylococcus aureus enterotoxins modulate IL-22-secreting cells in adults with atopic dermatitis*, Sci. Rep. 2018, 8(1), 6665, doi: 10.1038/s41598-018-25125-0.
85. Özdemir E., Öksüz L., *Effect of Staphylococcus aureus colonization and immune defect on the pathogenesis of atopic dermatitis*, Arch. Microbiol. 2024, 206(10), 410, doi: 10.1007/s00203-024-04134-w.
86. Pankiv S., Clausen T.H., Lamark T., Brech A., Bruun J.A., Outzen H. i wsp., *p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy*, J. Biol. Chem. 2007, 282(33), 24131–24145, doi: 10.1074/jbc.M702824200.
87. Patrick G.J., Liu H., Alphonse M.P., Dikeman D.S., Youn C., Otterson J.C. i wsp., *Epicutaneous Staphylococcus aureus induces IL-36 to enhance IgE production and ensuing allergic*

- disease, *J. Clin. Invest.* 2021, 131(5), doi: 10.1172/JCI143334.
88. Peng G., Tsukamoto S., Ikutama R., Nguyen H.L.T., Umehara Y., Trujillio-Paez J.V. i wsp., *Human β -defensin-3 attenuates atopic dermatitis-like inflammation through autophagy activation and the aryl hydrocarbon receptor signaling pathway*, *J. Clin. Invest.* 2022, 132(17), doi: 10.1172/JCI156501.
 89. Peters N., Peters A.T., *Atopic dermatitis*, *Allergy Asthma Proc.* 2019, 40(6), 433–436, doi: 10.2500/aap.2019.40.4265.
 90. Pidwill G.R., Gibson J.F., Cole J., Renshaw S.A., Foster S.J., *The role of macrophages in Staphylococcus aureus infection*, *Front. Immunol.* 2021, 11, doi: 10.3389/fimmu.2020.620339.
 91. Qiang L., Zhao B., Ming M., Wang N., He T.C., Hwang S. i wsp., *Regulation of cell proliferation and migration by p62 through stabilization of Twist1*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2014, 111(25), 9241–9246, doi: 10.1073/pnas.1322913111.
 92. Qin L., McCausland J.W., Cheung G.Y.C., Otto M., *PSM-Mec-A virulence determinant that connects transcriptional regulation, virulence, and antibiotic resistance in Staphylococci*, *Front. Microbiol.* 2016, 7, doi: 10.3389/fmicb.2016.01293.
 93. Ramadaas V., Vaiyapun T., Tergaonkar V., *Small molecule NF- κ B pathway inhibitors in clinic*, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(14), 5164, doi: 10.3390/ijms21145164.
 94. Reynolds G., Vegh P., Fletcher J., Poyner E.F.M., Stephenson E., Goh I. i wsp., *Developmental cell programs are co-opted in inflammatory skin disease*, *Science* 2021, 371(6527), doi: 10.1126/science.aba6500.
 95. Schlievert P.M., Roller R., Kilgore S.H., Villarreal M., Klingelhutz A.J., Leung D.Y.M., *Staphylococcal TSST-1 association with eczema herpeticum in humans*, *mSphere* 2021, 6(4), doi: 10.1128/mSphere.00608-21.
 96. Schnaith A., Kashkar H., Leggio S.A., Addicks K., Krönke M., Krut O., *Staphylococcus aureus subvert autophagy for induction of caspase-independent host cell death*, *J. Biol. Chem.* 2007, 282(4), 2695–2706, doi: 10.1074/jbc.M609784200.
 97. Seneczko F., *Białka nadrodziny pen-traksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023.
 98. Shopsin B., Kreiswirth B.N., *Molecular epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus*, *Emerg. Infect. Dis.* 2001, 7(2), 323–326, doi: 10.3201/eid0702.010236.
 99. Smith E.J., Visai L., Kerrigan S.W., Speziale P., Foster T.J., *The Sbi protein is a multifunctional immune evasion factor of Staphylococcus aureus*, *Infect. Immun.* 2011, 79(9), 3801–3809, doi: 10.1128/IAI.05075-11.
 100. Soe Y.M., Bedoui S., Stinear T.P., Hachani A., *Intracellular Staphylococcus aureus and host cell death pathways*, *Cell. Microbiol.* 2021, 23(5), doi: 10.1111/cmi.13317.
 101. Ständer S., *Atopic dermatitis*, *N. Engl. J. Med.* 2021, 384(12), 1136–1143, doi: 10.1056/NEJMra2023911.

102. Strickland J., Hauk P.J., Trumble A.E., Picker L.J., Leong D.Y., *Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis*, J. Invest. Dermatol. 1999, 112(2), 249–253, doi: 10.1046/j.1523-1747.1999.00502.x.
103. Sugaya M., *The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(4), 1314, doi: 10.3390/ijms21041314.
104. Sukseree S., Bakiri L., Palomo-Irigoyen M., Uluçkan O., Petzelbauer P., Wagner E.F., *Sequestosome 1/p62 enhances chronic skin inflammation*, J. Allergy Clin. Immunol. 2021, 147(6), 2386–2393, doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.028.
105. Tatsuno K., Fujiyama T., Yamaguchi H., Waki M., Tokura Y., *TSLP directly interacts with skin-homing Th2 cells highly expressing its receptor to enhance IL-4 production in atopic dermatitis*, J. Invest. Dermatol. 2015, 135(12), 3017–3024, doi: 10.1038/jid.2015.318.
106. Thijs J., Krastev T., Weidinger S., Buckens C.F., de Bruin-Weller M., Bruijnzeel-Koomen C. i wsp., *Biomarkers for atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis*, Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2015, 15(5), 453–460, doi: 10.1097/ACI.0000000000000198.
107. Tian X., Huang Q., Liang J., Wang J., Zhang J., Yang Y. i wsp., *A review of the mechanisms of keratinocytes damage caused by Staphylococcus aureus infection in patients with atopic dermatitis*, J. Leukoc. Biol. 2021, 110(6), 1163–1169, doi: 10.1002/JLB.3MR0921-030RRR.
108. Tokura Y., *Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis*, J. Dermatol. Sci. 2010, 58(1), 1–7, doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.02.008.
109. Tsilingiri K., Fornasa G., Rescigno M., *Thymic stromal lymphopoietin: to cut a long story short*, Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol. 2017, 3(2), 174–182, doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.01.005.
110. Van Dyken S.J., Locksley R.M., *Interleukin-4 and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease*, Annu. Rev. Immunol. 2013, 31, 317–343, doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095906.
111. Vekaria A.S., Brunner P.M., Aleisa A.I., Bonomo L., Lebwohl M.G., Israel A. i wsp., *Moderate-to-severe atopic dermatitis patients show increases in serum C-reactive protein levels, correlating with skin disease activity*, F1000Res. 2017, 6, 1712, doi: 10.12688/f1000research.12422.2.
112. Vu A.T., Baba T., Chen X., Le T.A., Kinoshita H., Xie Y. i wsp., *Staphylococcus aureus membrane and diacylated lipopeptide induce thymic stromal lymphopoietin in keratinocytes through the Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 pathway*, J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 126(5), 985–993, doi: 10.1016/j.jaci.2010.09.002.
113. Wang M., Fan Z., Han H., *Autophagy in Staphylococcus aureus infection*, Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021, 11, doi: 10.3389/fcimb.2021.750222.
114. Wang G., Sweren E., Liu H., Wier E., Alphonse M.P., Chen R. i wsp., *Bacteria induce skin regeneration via IL-1 β signaling*, Cell Host Microbe.

- 2021, 29(5), 777–791, doi: 10.1016/j.chom.2021.03.003.
115. Wang L., Xian Y.F., Loo S.K.F., Ip S.P., Yang W., Chan W.Y. i wsp., *Baicalin ameliorates 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice through modulating skin barrier function, gut microbiota and JAK/STAT pathway*, Bioorg. Chem. 2022, 119, doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105538.
116. Weidinger S., Novak N., *Atopic dermatitis*, Lancet 2016, 387(10023), 1109–1122, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X.
117. Weller P.F., Spencer L.A., *Functions of tissue-resident eosinophils*, Nat. Rev. Immunol. 2017, 17(12), 746–760, doi: 10.1038/nri.2017.95.
118. Welsch K., Holstein J., Laurence A., Ghoreschi K., *Targeting JAK/STAT signalling in inflammatory skin diseases with small molecule inhibitors*, Eur. J. Immunol. 2017, 47(7), 1096–1107, doi: 10.1002/eji.201646680.
119. Williams M.R., Gallo R.L., *The role of the skin microbiome in atopic dermatitis*, Curr. Allergy Asthma Rep. 2015, 15(11), 65, doi: 10.1007/s11882-015-0567-4.
120. Wong C.K., Leung K.M.L., Qiu H.N., Chow J.Y.S., Choi A.O.K., Lam C.W.K., *Activation of eosinophils interacting with dermal fibroblast by pruritogenic cytokine IL-31 and alarmin IL-33: implications in atopic dermatitis*, PLoS One 2012, 7(1), doi: 10.1371/journal.pone.0029815.
121. Wu Y., Jin S., Liu Q., Zhang Y., Ma L., Zhao Z. i wsp., *Selective autophagy controls the stability of transcription factor IRF3 to balance type I interferon production and immune suppression*, Autophagy 2021, 17(6), 1379–1392, doi: 10.1080/15548627.2020.1761653.
122. Xu C., Wang L., Fozouni P., Evjen G., Chandra V., Jlang J. i wsp., *SIRT1 is downregulated by autophagy in senescence and ageing*, Nat. Cell Biol. 2020, 22(10), 1170–1179, doi: 10.1038/s41556-020-00579-5.
123. Xue S., Lin Y., Chen H., Yang Z., Zha J., Jlang X. i wsp., *Mechanisms of autophagy and their implications in dermatological disorders*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1486627.
124. Yang C.-S., Kim J.J., Lee H.M., Jin H.S., Lee S.H., Park J.H. i wsp., *The AMPK-PPARGC1A pathway is required for antimicrobial host defense through activation of autophagy*, Autophagy 2014, 10(5), 785–802, doi: 10.4161/auto.28072.
125. Yoshikawa F.S.Y., de Lima J.F., Sayo M.N., Ramos Y.A.L., Aoki V., Orfali R.L., *Exploring the role of Staphylococcus aureus toxins in atopic dermatitis*, Toxins (Basel) 2019, 11(6), 321, doi: 10.3390/toxins11060321.
126. Yu L., McPhee C.K., Zheng L., Mardones G.A., Rong Y., Peng J. i wsp., *Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR*, Nature 2010, 465(7300), 942–946, doi: 10.1038/nature09076.
127. Zhang B., Roesner L.M., Traidl S., Koeken V.A.C.M., Xu C.J., Werfel T. i wsp., *Single-cell profiles reveal distinctive immune response in atopic dermatitis*

- in contrast to psoriasis*, Allergy 2023, 78(2), 439–453, doi: 10.1111/all.15486.
128. Zhang X., Schwartz J.C.D., Guo X., Bhatia S., Cao E., Lorenz M. i wsp., *Structural and functional analysis of the costimulatory receptor programmed death-1*, Immunity 2004, 20(3), 337–347, doi: 10.1016/s1074-7613(04)00051-2.
 129. Zhang A., Silverberg J.I., *Association of atopic dermatitis with being overweight and obese: a systematic review and meta-analysis*, JAAD 2015, 72(4), 606–616, doi: 10.1016/j.jaad.2014.12.013.
 130. Zhu Z., Hu Z., Li S., Fang R., Ono H.K., Hu D.L., *Molecular characteristics and pathogenicity of Staphylococcus aureus exotoxins*, Int. J. Mol. Sci. 2023, 25(1), 395, doi: 10.3390/ijms25010395.
 131. Zhu Y., Liu Y., Ma Y., Chen L., Huang H., Huang S. i wsp., *Macrophage autophagy deficiency-induced CEBPB accumulation alleviates atopic dermatitis via impairing M2 polarization*, Cell Rep. 2023, 42(11), doi: 10.1016/j.celrep.2023.113430.
 132. Ziesemer S., Kuhn S.O., Hahnenkamp A., Gerber M., Lutjanov E., Gruendling M. i wsp., *Staphylococcus aureus alpha-toxin in deep tracheal aspirates - preliminary evidence for its presence in the lungs of sepsis patients*, Toxins (Basel) 2022, 14(7), 450, doi: 10.3390/toxins14070450.

3.3. PRZEWLEKŁE CHOROBY ZAPALNE

ŁUSZCZYCA

Łuszczyca (*psoriasis* – PS) jest przewlekłą, wieloukładową chorobą zapalną o złożonej patogenecie, w której skład wchodzi silne predyspozycje genetyczne, patogenetyczne cechy autoimmunologiczne i autozapalne oraz czynniki środowiskowe (Rycina 3.3.1).

Łuszczyca obejmuje skórę, błonę śluzową i podśluzową, przydatki i stawy, a także wykazuje związki z układami ogólnymi. Według danych Międzynarodowej Federacji Stowarzyszeń Łuszczykowych (International Federation of Psoriasis Associations – IFPA) na łuszczycę choruje 125 milionów ludzi, co czyni średnio około od 2 do 3% populacji świata. Częstość występowania łuszczycy jest jednak zróżnicowana w zależności od

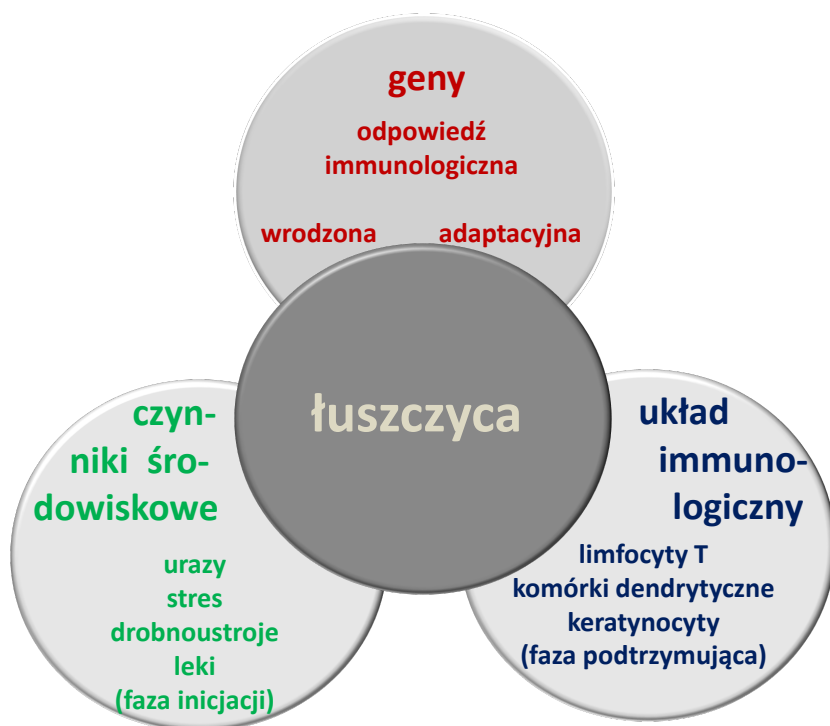
regionu – od około 0,1% w populacjach azjatyckich i niektórych afrykańskich do około 11% w populacjach kaukaskiej i skandynawskiej. Generalnie występowanie łuszczycy jest wyższe w krajach rozwiniętych, co przypisuje się połączeniu predyspozycji genetycznych, czynników związanych ze stylem życia oraz wyzwalających czynników środowiskowych. Poza dyskomfortem fizycznym, w tym swędem skóry i ograniczeniem ruchomości stawów w łuszczycy w ciężkich przypadkach, łuszczyca powoduje także znaczne obciążenia psychologiczne i społeczne. Jakkolwiek łuszczyca rzadko prowadzi do natychmiastowej śmierci, ale jej częste korelacje z wieloma patologiami współistniejącymi – takimi jak zespół metaboliczny,

choroby naczyniowo-sercowe, cukrzyca lub depresja – zwiększają wskaźniki niepełnosprawności i śmiertelności. Poza wypryskiem, łysieniem i grzybicą łuszczyca należy do najczęstszych chorób skóry.

Patogeneza łuszczycy jest wieloczynnikowa. W rozwoju choroby uczestniczą liczne komórki (Tabela 3.3.1.). Podłoże łuszczycy stanowi spaczona funkcja układu immunologicznego polegająca na zaburzeniu fizjologicznego cyklu rozwoju komórek naskórka, w wyniku czego dochodzi do przyspieszenia cyklu naskórkowego. Łuszczyca jest silnie powiązana

z dysfunkcyjnymi pomocniczymi komórkami T, takimi jak Th1, Th17, Th22 oraz limfocytami T regulatorowymi (Treg). W patogenezie uczestniczą także komórki dendrytyczne (Tabela 3.3.2.).

Łuszczycę charakteryzuje szerokie i zróżnicowane spektrum kliniczne (Rycina 3.3.2). Do głównych postaci klinicznych choroby należą: 1) łuszczyca zwyczajna (określana również jako łuszczyca) z podtypami (łuszczyca kropelkowa, plackowata, odwrócona i erythrodermia łuszczykowa); 2) łuszczyca krostkowa (uogólniona oraz ograniczona); 3) łuszczykowe zapalenie stawów.



Rycina 3.3.1. Czynniki patogenetyczne łuszczycy

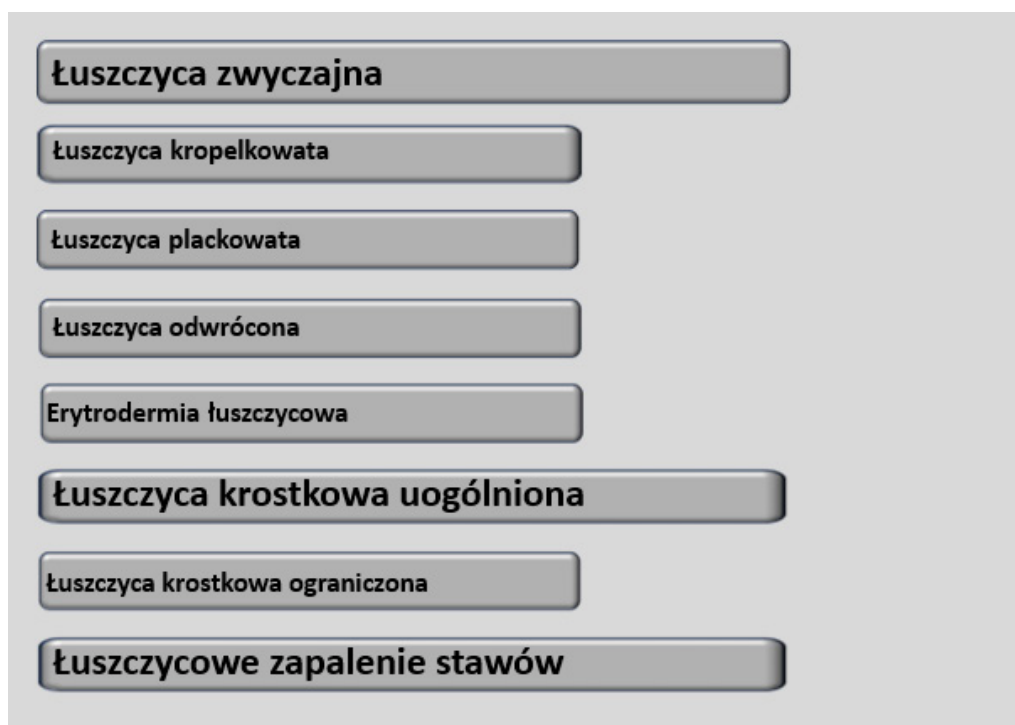
Tabela 3.3.1. Główne komórki uczestniczące w patogenezie łuszczycy

Typy komórek	Czynność	Wytwarzane czynniki/funkcja
keratynocyty (KC)	wytwarzanie peptydów przeciwdrobnoustrojowych (AMP)	białka S100
		B-defensyna
		katelicydyna
plazmacytoidalne komórki dendrytyczne (pDC)	wytwarzanie cytokin (po stymulacji przez kompleksy LL37-DNA)	interferon alfa (IFNα)
mieloidalne komórki dendrytyczne (mDC)	wytwarzanie cytokin (po stymulacji przez kompleksy LL37-RNA)	czynnik martwicy nowotworów (TNFα)
		interleukina 23 (IL23)
		interleukina 12 (IL12)
komórki Langerhansa (LC)	wytwarzanie cytokin	interleukina 23 (IL23)
komórki Th17	wytwarzania cytokin (po stymulacji przez IL23 poprzez szlak JAK-STAT)	interleukina 17 (IL17) (IL17: namnażanie keratynocytów i rekrutacja neutrofilii)
		interleukina 22 (IL22)
komórki śródbłonna naczyniowego (VEC)	w komórkach śródbłonna naczyń skórnych występuje receptor węglowodorów arylowych (AhR)	zmniejszanie rekrutacji neutrofilii poprzez cząsteczkę adhezyjną ICAM-1

Tabela 3.3.2. Ludzkie komórki dendrytyczne w skórze chorych na łuszczycę

Umiejscowienie	Podzbiór ludzkich komórek dendrytycznych	Obecność komórek w skórze łuszczycowej	Markery powierzchniowe komórek w skórze zmienionej chorobowo
naskórek	komórki Langerhansa (LC)	obecne	CD1a+
			CD1c (BDCA-1)+
			CD11c+
			(CD207)+(Langerin)
skóra	komórki dendrytyczne konwencjonalne (cDC1)	zmniejszona	CD1a+
			CD1c (BDCA-1)+
			CD11c+
	komórki dendrytyczne konwencjonalne (cDC2)	zwiększona	CD11c+
			CD141 (BDCA-3)+
	komórki dendrytyczne plazmocytoidalne (pDC)	obecne	CD11c-CD123+
			CD303 (BDCA-2)+
	zapalne komórki dendrytyczne (iDC): iDC-Tip, slanDC	obecne	CD11c+
			CD206+

+ – oznacza ekspresję markerów stosowanych do identyfikacji i różnicowania komórek



Rycina 3.3.2. Spektrum kliniczne łuszczycy

Łuszczyca zwyczajna

Łuszczyca zwyczajna (*psoriasis vulgaris* – PV) jest najbardziej rozpowszechnionym typem łuszczycy. PV jest ogólnoustrojową, przewlekłą i nawrotową chorobą, która charakteryzuje się utrzymującym stanem zapalnym, niekontrolowaną proliferacją keratynocytów oraz ich dysfunkcyjnym różnicowaniem oraz angiogenezą. Około 85–90% przypadków tej postaci choroby odpowiada przewlekłej łuszczyce plackowatej (*plaque psoriasis*). Do innych podtypów należą łuszczyca kropelkowata (*guttate psoriasis*), łuszczyca odwrócona (*inverse psoriasis*) oraz erythrodermia łuszczykowa (*erythrodermic psoriasis*).

Do objawów klinicznych łuszczycy zwyczajnej w postaci klasycznej należą ostro

odgraniczone, rumieniowe, zazwyczaj swędzące blaszki pokryte srebrzystymi łuskami. Częste lokalizacje to powierzchnie prostowników kończyn górnych i dolnych, tułów i owłosiona skóra głowy. Wykwity mogą się zlewać i obejmować rozległe powierzchnie skóry.

U około 80–90% chorych z łuszczyką występuje pogarszający jakość życia świąd, który może być spowodowany mechanizmami immunologicznymi, nerwowymi i/lub naczyniowymi. W wywoływaniu świądu biorą udział różne neuropeptydy, w tym substancja P, peptyd związany z genem kalcytoniny oraz neuropeptyd Y. Z kolei stopień świądu mogą modulować receptory opioidowe oraz ich ligandy i rodzina przejściowego potencjału receptorowego. Uczucie swędzenia

potęguje czynnik wzrostu nerwów oraz IL-31, które promują wzrost nerwów czuciowych. W mechanizmie rozwoju świądu pośredniczą wydzielane przez komórki układu odpornościowego, takie jak limfocyty T lub komórki tuczne, cytokiny (IL-31, IL-2) albo limfopoetyna podścieliska grasicy. Kwas gamma-aminmasłowy, pochodzący z makrofagów, stymuluje komórki układu odpornościowego do wydzielania mediatorów świądowych. Z kolei hormon uwalniający kortykotropinę oraz hormon stymulujący α -melanocyty mogą wpływać na świąd związany ze stresem psychicznym. Natomiast czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, prostaglandyna E2, endotelina-1 lub cząsteczki adhezji komórkowej mogą uczestniczyć w mechanizmach świądu związanego ze zwiększoną w łuszczycy angiogenezą i przepuszczalnością naczyń.

Profil proteomiczny zmian łuszczycowych wykazuje dysfunkcję fibroblastów skórnych, wzmożoną ekspresję czynników prozapalnych i przekazywanie sygnałów lub obniżenie ekspresji cząsteczek strukturalnych.

Podłoże genetyczne. Za złożonym i niejednoznacznym podłożem genetycznym łuszczycy przemawiają wzorce rodzinne. Krewni pierwszego i drugiego stopnia chorych na łuszczycę mają zwiększone ryzyko rozwoju choroby. Z kolei bliźnięta jednojajowe są dwa do trzech razy częściej narażone na rozwój choroby w porównaniu z bliźniętami dwuzygotycznymi. Podłoże genetyczne ma znaczenie w interakcjach obejmujących procesy immunologiczne, mutacje genetyczne, rolę *loci* PSOR, polimorfizmy pojedynczych nukleotydów oraz transkrypty

skóry i zapalenie, a także czynniki środowiskowe.

Łuszczyca jest kontrolowana przez ekspresowaną w ludzkiej skórze, dominującą izoformę, CARMA2, w skład której wchodzi białko rusztowania – domena aktywacji i rekrutacji kaspazy CARD14/białko adaptorowe CARMA2sh (CARD14/CARMA2sh). CARMA2 kontroluje ścieżki przekazywania sygnału wpływające na aktywację NF- κ B, natomiast mutacje w CARMA2 wykazują związek z łuszczycą rodzinną. Z kolei CARMA2sh oddziałuje z domeną asocjacji ubikwityny (UBA) zawierającą niekatalityczną podjednostkę kompleksu E3 ubikwityna–ligaza białkowa KPC (UBAC1). UBAC1 promuje ubikwitynację aktywatora NF- κ B związanego z rodziną TRAF (*TRAF family member-associated NF-kappa-B activator* – TANK) pozwiązaną z domeną K3 białka adaptorowego CARMA2sh, co negatywnie reguluje ekspresję genów IL-8, S100A8/9/12 i CCL20 indukowaną przez receptor TLR3 w keratynocytach. Natomiast UNAC1 nasila wymienione reakcje.

Genetyczne związki z łuszczycą wykazują:

- Geny ludzkich antygenów leukocytarnych (*human leukocyte antigen* – HLA) klasy I w głównym układzie zgodności tkankowej (*major histocompatibility complex* – MHC), który został zidentyfikowany jako pierwotny *locus* podatności na łuszczycę – w jego obrębie znajdują się główne genetyczne determinanty choroby, określane jako miejsca podatności na łuszczycę (*psoriasis susceptibility locus* – PSORS). Dotychczas opisano co najmniej 13 głównych

loci podatności na łuszczycę: PSORS1-13. Z rozwojem łuszczycy jest związany przede wszystkim gen zlokalizowany w chromosomie 6p21. Gen ten został udokumentowany jako *PSORS1* i jest odpowiedzialny za około 35–50% dziedziczności łuszczycy; głównym allelem, a zarazem najsilniejszym czynnikiem podatności na łuszczycę, jest występujący w obrębie PSORS1 HLA-Cw6 – wpływa on na prezentowanie antygenów cytoplazmatycznych limfocytom T CD8+, odgrywającym główną rolę efektorową w łuszczycy. Infiltracja naskórka przez T CD8+ oraz przez T CD4+ skóry właściwej jest cechą przewlekłych zmian łuszczycowych, wskazującą na reakcje wymienionych komórek na określone antygeny. Ponadto komórki T CD8+ poprzez złożoną wzajemną zależność między limfocytami T CD4+, T CD8+ oraz prezentującymi krzyżowo antygen komórkami dendrytycznymi są zaangażowane w kontrolę polaryzacji komórek Th1. Z kolei równowaga pomiędzy efektorowymi i supresorowymi komórkami T CD4+ i T CD8+ może prowadzić do spontanicznych remisji choroby. HLA-Cw6 jest czynnikiem indywidualnie odpowiedzialnym za podatność na łuszczycę i odgrywa rolę szczególnie u chorych, u których łuszczycy ujawnia się w młodym wieku oraz u chorych z łuszczycą kropelkową, która jest specyficznym podtypem łuszczycy, często związanym z zakażeniem gardła wywołanym

przez paciorkowce beta-hemolizujące grupy A. Genetyczna heterogeniczność regionu PSORS1 wykazuje związki z fenotypami łuszczycy.

- Zaangażowane w prezentację antygeny geny *ERAP1* i *ERAP2*, które kodują aminopeptydazy zlokalizowane w retikulum endoplazmatycznym. *ERAP1* odgrywa ważną rolę w przetwarzaniu peptydów MHC klasy I i wykazuje interakcję z *loci* HLA-Cw6, co znacznie zwiększa ryzyko zachorowania, a zarazem wskazuje na szlaki integrujące dysfunkcję bariery naskórkowej z wrodzoną i adaptacyjną dysregulacją mechanizmów immunologicznych w patogenezie łuszczycy.
- Geny wykazujące powiązania inne niż z MHC: 1) Odgrywający przypuszczalną rolę w regulacji odpowiedzi immunologicznej gen kodujący białko palca cynkowego 313 (*ZNF313* znany również jako *RNF114*), którego ekspresja jest silnie wyrażona w skórze, limfocytach T i komórkach dendrytycznych. *ZNF313* jest paralogiem ligazy ubikwityny kontrolującej aktywację komórek T, zaangażowanym w regulację aktywności jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-κB, która przyczynia się do kontroli szlaków sygnałowych modułujących odpowiedź immunologiczną za pośrednictwem limfocytów T; 2) Gen *TNFAIP3* kodujący białko alfa 3 TNFAIP3 (TNIP1) lub A20 indukowane przez TNFα (TNFAIP3) w szlaku czynnika NF-κB oraz w regionie genetycznym uczestniczącym w regulacji

wrodzonego układu odpornościowego, a także w ścieżce apoptozy.

Czynniki epigenetyczne. Czynniki epigenetyczne łuszczycy modyfikują ekspresję genów bez zmiany sekwencji genomowej. W tej grupie są rozważane w szczególności długie (co najmniej 200 nukleotydów i białko nieulegające transkrypcji) niekodujące RNA (lncRNA), wyciszone małe, ewolucyjnie konserwatywne i niekodujące RNA (miRNA), a także metylacja DNA obejmująca głównie kowalencyjną modyfikację sekwencji cytozyny i guaniny (CpG).

Czynniki autoimmunologiczne. Łuszczyca wykazuje patomechanizmy autoimmunologiczne. W patogenezie choroby jest rozważana rola autoantygenów takich jak:

- Keratyna 17 pochodząca z mieszków włosowych, która wykazuje homologię do paciorkowcowych białek M. Aminokwasowe paciorkowcowe M-peptydy dzielą sekwencje z ludzką keratyną. Na wymienione sekwencje aminokwasowe odpowiadają występujące w zwiększonej częstotliwości limfocyty Th1, które ulegają normalizacji po remisji klinicznej łuszczycy wywołanej promieniowaniem ultrafioletowym B (UVB). Wspólne sekwencje aminokwasowe epitopu na keratynie 17 i paciorkowcowego białka M mogą być głównym celem dla autoreaktywnych limfocytów T w łuszczycy; paciorkowce należą do środowiskowych czynników sprzyjających rozwojowi łuszczycy, zwłaszcza kropelkowej. Ekspozycja na keratynę 17 prowadzi jednak

do proliferacji limfocytów T CD8+ wyłącznie u chorych z allelem HLA-Cw6.

- Peptyd przeciwdrobnoustrojowy LL-37 – jest jednym z dwóch znanych autoantygenów komórek T w łuszczycy. LL37 ulega nadmiernej ekspresji w skórze łuszczycowej, gdzie aktywuje wrodzone komórki odpornościowe. Dwie trzecie chorych z łuszczycą plackowatą, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, charakteryzuje się obecnością limfocytów T CD4+ i/lub T CD8+ specyficznych dla LL37, które wytwarzają IFN- γ , a limfocyty T CD4+ także cytokiny profilu Th17: IL-17, IL-21 i IL-22. Limfocyty T swoiste dla LL37 mogą naćiekać zmiany skórne występować we krwi, gdzie ich obecność jest dodatnio skorelowana z aktywnością łuszczycy. LL37 odgrywa zatem rolę we wrodzonej i adaptacyjnej aktywacji układu immunologicznego.

Z kolei komórki T CD8+ aktywowane przez LL37 są zaangażowane w epidermotropizm, rozpoznawanie antygenów oraz dalsze wydzielanie cytokin profilu Th17.

Autoimmunizacja jest także wyzwalana przez antygen melanocytowy. W rozwoju łuszczycy uczestniczą naskórkowe limfocyty T CD8+ zależne od HLA-Cw6. Specyficznymi dla skóry komórkami docelowymi dla wymienionych komórek T są melanocyty. Receptor komórek T (TCR) V α 3S1/V β 13S1 rozpoznaje HLA-Cw6-dodatnie melanocyty. Autoantygenem melanocytowym V α 3S1/V β 13S1, prezentowanym przez HLA-Cw6, jest białko zawierające domenę trombospondyny typu 1 motyw 5 (ADAMTSL5).

U chorych z łuszczycą stymulacja autoantygenami ADAMTSL5 indukuje w limfocytach T CD8+, charakterystyczną dla łuszczycy cytokinę IL-17A. Autoantygeny ADAMTSL5 i LL37 są zlokalizowane w keratynocytach, komórkach dendrytycznych oraz leukocytach i są znacznie podwyższone u chorych z aktywną łuszczycą.

Poza powyższym u chorych z łuszczycą do kandydatów na autoantygeny są zaliczane antygeny neolipidowe generowane z komórek tucznych przez fosfolipazę A2 (PLA2) z grupy IVD (PLA2G4D).

Czynniki autoimmunologiczne obejmują aktywację adaptacyjnego układu odpornościowego, w tym komórki B i T, natomiast w reakcjach autozapalnych uczestniczą endogenne sygnały zagrożenia, a także mediatory metaboliczne i/lub cytokiny. Procesy odpornościowe obejmują uczestniczące w procesach zapalnych cytokiny i ich receptory, prezentację antygeny, sygnalizację komórkową oraz regulację transkrypcji. W stymulowanej czynnikami genetycznymi patogenezie łuszczycy rolę odgrywają elementy zarówno wrodzonego układu odpornościowego, jak i układu odpornościowego nabytego; do aktywacji obydwu układów dochodzi w skórze łuszczycowej, chociaż w stopniu zróżnicowanym. Generalnie immunologiczna odpowiedź adaptacyjna dominuje w przewlekłej łuszczycy plackowatej, natomiast w łuszczycy krostkowej przeważają odpowiedzi wrodzona i autozapalna. Z kolei wypadkowe wymienionych mechanizmów uczestniczą w patogenezie pozostałych postaci klinicznych łuszczycy, a równowaga pomiędzy nimi odgrywa

zasadniczą rolę w kształtowaniu obrazu klinicznego choroby.

Czynniki autozapalne. Uczestniczące w patogenezie łuszczycy czynniki autozapalne stanowią tło dla czynników autoimmunologicznych; obydwa mechanizmy nakładają się na siebie i wzmacniają. Rozwój (inicjacja) i podtrzymywanie stanu zapalnego są uwarunkowane zaburzeniami wrodzonej i adaptacyjnej skórnej odpowiedzi immunologicznej. W tym procesie zasadniczą rolę odgrywa interakcja keratynocytów z wieloma komórkami immunokompetentnymi, takimi jak limfocyty T, neutrofile, komórki dendrytyczne i makrofagi.

Najliczniejszymi leukocytami niezbędnymi do wywołania wrodzonej odpowiedzi immunologicznej przeciwko patogenom są granulocyty obojętnochłonne. Umiarkowany naciek neutrofilów w naskórku jest charakterystyczną cechą histologiczną wykwitów chorobowych w przewlekłej łuszczycy plackowatej. Chemoatraktantami neutrofilów w łuszczycy plackowatej są ligand chemokiny 1 (*chemokine [C-X-C motif] ligand1* – CXCL1) zdolny do wiązania receptora chemokiny CXCL2 oraz interleukiny 8 (IL-8/CXCL8). CXCL1 jest produkowany przez różne komórki odpornościowe, w tym makrofagi, neutrofile i komórki nabłonkowe, a także limfocyty Th17, a jego ekspresja może być indukowana pośrednio przez IL-1, TNF- α lub IL-17 wytwarzane ponownie przez limfocyty Th17 – w procesie uczestniczy aktywacja szlaków sygnałowych, takich jak NF- κ B lub C/EBP β . CXCL1, pełniący podobną rolę jak IL-8, jest szczególnie wyrażany w warunkach odpowiedzi zapalnych.

Do mediatorów stanu zapalnego w łuszczycy należy wchodząca w skład rodziny IL-1 podrodzina cytokin IL-36, składająca się z 11 cytokin i 9 komórkowych receptorów powierzchniowych. W podrodzinie IL-36 występują trzy cytokiny prozapalne: IL-36 α (IL1-F6), IL-36- β (IL1-F8) oraz IL-36- γ (IL1-F9), a także antagonist receptor IL-36RA (IL1-F5) o charakterze cytokiny przeciwzapalnej. Cytokiny z podrodziny IL-36 mają wspólną homologię sekwencji i struktury, ale każda jest kodowana przez indywidualne geny zlokalizowane na chromosomie 2 pomiędzy *il1b* oraz *il1br*. Wymienione izoformy cytokiny IL-36 wykazują nadekspresję w skórze z łuszczycą plackowatą, w której mogą prowadzić do odpowiedzi zapalnych keratynocytów, wchodzić w synergistyczne reakcje z innymi cytokinami prozapalnymi, a także promować naciekanie, aktywację i działanie zapalne komórek szpikowych w skórze.

Większość cytokin z rodziny IL-1, aby stać się biologicznie aktywnymi, musi zostać przetworzona. Cytokiny podrodziny IL-36 zyskują aktywność prozapalną po rozszczepieniu N-końcowego peptydu: obróbka posttranslacyjna, polegająca na skróceniu IL-36 α , IL-36- β oraz IL-36- γ , zwiększa ich działanie, z kolei aktywność antagonisty IL36RA jest zależna od usunięcia jego N-końcowej metioniny. W tym procesie u chorych z łuszczycą kluczową rolę odgrywają aktywowane neutrofile, których proteazy uwalniane w zewnątrzkomórkowych pułapkach neutrofilii (NET), służących jako platformy do przetwarzania i aktywacji cytokin z rodziny IL-1, na różne sposoby przetwarzają i rozszczepiają IL-36 α , IL-36- β oraz IL-36- γ

do form skróconych i aktywnych biologicznie. W aktywacji cytokin podrodziny IL-36, szczególnie związanej ze stanem zapalnym naskórka łuszczycowego IL-36 γ , uczestniczą także proteazy naskórkowe, głównie elastyna i katepsyna S.

Cytokiny z podrodziny IL-36 wykazują silną ekspresję w łuszczycy plackowatej, innych chorobach zapalnych skóry, a także w zapaleniach płuc; ich ekspresja u chorych z łuszczycą występuje głównie w keratynocytach oraz mieloidalnych komórkach dendrytycznych, natomiast nie dotyczy limfocytów T. Cytokiny IL-36 promują naciekanie, aktywację i działanie zapalne komórek szpikowych w skórze, są też induktorami chemokin neutrofilii – jak CXCL1 i IL-8 (CXCL8) – i w następstwie propagują stan zapalny skóry poprzez aktywację keratynocytów, komórek prezentujących antygen oraz – pośrednio – limfocytów T.

Kluczową rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa oś immunologiczna interleukiny (IL)-23/Th17. Szlak zapalny TNF- α -IL-23-Th17 charakteryzuje łuszczycę typu plackowatego. Cytokiny te leżą także u podstaw ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w łuszczycy. Poza tym u chorych z łuszczycą występują podwyższone stężenia całkowitej i aktywnej macierzy metaloproteiny-9 (*matrix metalloproteinase-9* – MMP-9), które jednak nie korelują z aktywnością choroby.

Kaskada zapalna. W łuszczycy plackowatej, charakteryzującej się ostro odgraniczonymi, łuszczącymi się rumieniowymi blaszkami występuje złożona kaskada zapalna pośredniczona przez szlak IL-23/IL-17,

który oddziałuje na keratynocyty, komórki śródbłónka oraz komórki odpornościowe. W następstwie dochodzi do stymulacji hiperplazji naskórka oraz prozapalnego obwodu sprzężenia zwrotnego. Poza tym dochodzi do upośledzenia funkcji komórek Treg, które odgrywają fundamentalną rolę w homeostazie immunologicznej poprzez tłumienie odpowiedzi immunologicznej. Upośledzenie funkcji komórek Treg powoduje zmiany stosunku Th17/Treg i w konsekwencji zaostrzenie choroby.

Zapalenie skóry w łuszczycy może powodować kolonizację niektórych bakterii jelitowych, takich jak gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*) i mikroaerofilny paciorkowiec – *Streptococcus danieliae*, które z kolei pogarszają przebieg stanu zapalnego skóry.

Czynniki środowiskowe. W pierwszej fazie patogenezы łuszczycy, określanej jako faza inicjacji, w rozwoju choroby mogą uczestniczyć czynniki zewnętrzne, takie jak uraz fizyczny (fenomen Köbnera), stres, infekcje, niektóre leki (lit, beta-blokery, leki przeciwmalaryczne, niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny i inne).

W odpowiedzi na uraz dochodzi do nadmiernej produkcji i do wzmożonego wydzielania przez keratynocyty, związanych z łuszczycą, peptydów przeciwdrobnoustrojowych (*antimicrobial peptides* – AMPs), w szczególności białka LL37, β -defensyny i S100. Uwalniany LL37 tworzy, wraz z materiałem genetycznym z innych uszkodzonych komórek, kompleksy i związany z DNA stymuluje receptor Toll-podobny 9 (*Toll-like receptor 9* – TLR 9) w plasmacytoidalnych

komórkach dendrytycznych; jest to warunek inicjacji rozwoju blaszki łuszczycowej, a jednocześnie prowadzi do wytwarzania INF- α i INF- β , których sygnalizacja jest powiązana z dojrzewaniem szpikowych komórek dendrytycznych oraz różnicowaniem i funkcją wydzielniczą Th1 z indukcją autologicznych odpowiedzi Th17–IL-23 i IL-12. W następstwie rozwija się faza podtrzymująca w postaci przewlekłej progresji klinicznej.

Mikrobiom skóry ludzkiej. Flora drobnoustrojowa skóry odgrywa istotną rolę w patogenetycznej regulacji immunologicznej. U chorych z łuszczycą, szczególnie w obrębie wykwitów skórnych – podobnie jak w trądziku pospolitym i atopowym zapaleniu skóry – mikroflora skóry wykazuje zróżnicowanie w stosunku do skóry osób zdrowych, co dotyczy przede wszystkim wzrostu liczby: 1) drobnoustrojów bakteryjnych, należących do rodzajów *Corynebacterium*, *Propionibacterium* (*P. acnes*), *Staphylococcus* (*S. epidermidis*, *S. aureus*) i *Streptococcus* (*S. danieliae*); 2) drobnoustrojów grzybiczych, w szczególności z rodzajów *Malassezia* i *Candida*; 3) wirusowych – wirus brodawczaka ludzkiego (*Human Papillomavirus* – HPV). Chorzy z zasiedlaniem jelitowym *S. aureus* i *S. danieliae* wykazują zaostrzenie zmian skórnych, w tym podwyższenie poziomów TNF- α , IL-17A, IL-17F i IL-22.

Zarówno w aktywacji wrodzonego układu odpornościowego, jak i w wywoływaniu stanu zapalnego udział biorą peptydy przeciwdrobnoustrojowe (AMPs), w tym β -defensyna, S100 oraz katelicyna. AMPs uczestniczą w wyzwalaniu zjawiska Köbnera w łuszczycy. Czynniki wyzwalające zjawisko Köbnera, jak mikrourazy, uwalniają

w keratynocytach wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (DAMP) – DNA i RNA. Poza tym AMPs tworzą kompleksy z DAMP, które wiążą się z receptorami TLR7/8/9 w plazmocytoidalnych komórkach dendrytycznych oraz keratynocytach, gdzie promują wydzielanie interferonów typu I. Z kolei aktywowane przez interferony typu I plazmocytoidalne komórki dendrytyczne wydzielają TNF- α , IL-12 lub IL-23, które wpływają na przeżycie i proliferację komórek Th17, co z kolei oddziałuje na produkcję cytokin.

Dysfunkcyjne różnicowanie i proliferacja keratynocytów. Cechą charakterystyczną łuszczycy jest utrzymujący się stan zapalny, który prowadzi do dysfunkcyjnego różnicowania i niekontrolowanej proliferacji keratynocytów, łącznie z wyzwaniem odpowiedzi tych komórek naskórka. W obrazie histologicznym widoczna jest akantoza (rozrost naskórka) oraz nacieki zapalne złożone z komórek dendrytycznych skóry, makrofagów limfocytów T oraz neutrofilów. Natomiast cechą skóry właściwej jest neowaskularyzacja.

W fazie początkowej (inicjacji) keratynocyty uwalniają peptyd przeciwdrobnoustrojowy LL-37. LL-37, znany również jako katelicydyna, stanowi ważny element ludzkiego układu odpornościowego niewrażliwego na wielorakie patogeny. Poza działaniem przeciwdrobnoustrojowym LL-37 wykazuje wielofunkcyjne działanie regulacji odpornościowej. Peptyd może się wiązać z fragmentami własnego DNA i własnego RNA, uwalnianych przez komórki skóry ulegające śmierci. Powstałe kompleksy immunologiczne wpływają na komórki dendrytyczne (*dendritic cells* – DC); spośród dwu podstawowych typów komórek

dendrytycznych występujących u człowieka – mieloidalnych (mDC) i plazmatycznych (pDC) – kompleksy aktywują pDC do produkcji interferonów typu I (IFN), w szczególności IFN- α . Ponadto kompleksy immunologiczne wraz z IFN typu I, oddziałując na receptor Toll-podobny 8 (*Toll-like receptor 8* – TLR8), aktywują zapalne szpikowe komórki dendrytyczne (mDC). Uwalniane z aktywowanych mDC cytokiny, takie jak IL-23 i IL-12, mogą aktywować limfocyty T wytwarzające IL-17, a także limfocyty Th1 i Th22, co skutkuje wytwarzaniem kolejnych cytokin, w tym IL-17, IL-22, IFN- γ oraz TNF, które aktywują keratynocyty do nasilania charakterystycznego dla zmian łuszczycowych stanu zapalnego. Kluczowe znaczenie w omawianym procesie odgrywają IL-23, TNF oraz IL-17.

Choroby współistniejące. Stan zapalny w łuszczycy nie ogranicza się do skóry zajętej zmianami chorobowymi, ale wpływa także na inne układy i narządy. W związku z tym łuszczycą jest chorobą ogólnoustrojową. Związki między chorobami współistniejącymi a łuszczycą wynikają z korelacji transkryptomu skóry i białek surowicy. Chorzy z łuszczycą są podatni na występowanie różnych ogólnoustrojowych chorób współistniejących (Tabela 3.3.3.).

Wspólną cechą łuszczycy z niektórymi dermatologicznymi i niedermatologicznymi chorobami współistniejącymi jest zwiększenie ekspresji cytokin w wyniku przewlekłego ogólnoustrojowego stanu zapalnego, określane mianem „marszu łuszczycowego”. U chorych z łuszczycą wzmożoną ekspresję cytokin, chemokin oraz innych mediatorów o właściwościach prozapalnych wyrażają keratynocyty, zmienione zapalnie neutrofile, monocyty,

makrofagi, hepatocyty, komórki nabłonkowe i śródbłonkowe. Rozległość zmian skórnych oraz związki między zmianami skórnymi a chorobami współistniejącymi zależą od stopnia ogólnoustrojowego zapalenia.

Biomarkery łuszczycy jako choroby autoimmunologicznej. Zdefiniowano niektóre markery łuszczycy na poziomach konwencjonalnym, genomowym, transkryptomicznym, proteomicznym i metabolomicznym:

- Biomarkery konwencjonalne: niespecyficzne biomarkery stanu zapalnego w surowicy, w których skład wchodzi białko C-reaktywne, w tym stosunek CRP do albuminy, pentraksyna 3, haptoglobina, składowe dopełniacza C3 i C4, cytokiny prozapalne podwyższone w łuszczycy – TNF- α , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, surowiczy inhibitor peptydazy 3 (elafin). Do niespecyficznych biomarkerów łuszczycy należą także wykazujące nieprawidłowości czynniki fibrynolizy i krzepnięcia, w tym podwyższone stężenia fibrynogenu, D-dimeru i obniżone białka stężenia białka C, alfa 2-antyplazminy i plazminogenu. Ponadto znajdują zastosowanie wskaźniki wyrażające stosunek

granulocytów obojętnochłonnych do limfocytów (*neutrophil-lymphocyte ratio* – NLR) oraz stosunek płytek krwi do limfocytów (*platelet-to-lymphocyte ratio* – PLR).

- Biomarkery genomowe – określają mechanizmy wyzwalające objawy kliniczne łuszczycy u osób genetycznie podatnych, przy współdziale zależnych od układu genetycznego procesów immunologicznych i zapalnych.
- Biomarkery transkryptomiczne – określają mechanizmy molekularne i szlaki sygnałowe zaangażowane w patogenezę łuszczycy.
- Biomarkery proteomiczne – uwzględniają określanie struktury i funkcji białek.
- Biomarkery metabolomiczne – porównawcze badanie wzorców metabolicznych między skórą niezmienioną i łuszczycową.

Wymienione biomarkery przyczyniają się do określenia potencjalnych mechanizmów molekularnych i szlaków sygnałowych w patogenezie, a także wykazują przydatność w diagnostyce łuszczycy i prognozowaniu jej przebiegu.

Tabela 3.3.3. Choroby skóry i pozaskórne współistniejące z łuszczycą

Choroby współistniejące z łuszczycą		
Kategorie	Grupy	Choroby
systemowe choroby zapalne	zespół metaboliczny	otyłość
		cukrzyca typu 2
		hiperglicydemia
		dyslipidemia

Choroby współistniejące z łuszczycą

systemowe choroby zapalne	układ krążenia	nadciśnienie tętnicze
		choroba wieńcowa
		zaburzenie rytmu serca/ migotanie przedsionków
		zawał mięśnia sercowego
		choroby zastawek serca
		zastoinowa niewydolność serca
		zapalenie naczyń
		choroba zakrzepowo-zatorowa
		tętniaki aorty brzusznej
		ośrodkowy układ nerwowy
przejściowy atak niedokrwienny		
układ oddechowy	przewlekła obturacyjna choroba płuc	
choroby wątroby	niealkoholowe stłuszczenie wątroby	
niewydolność nerek	dna moczanowa	
	hiperurykemia	
błony śluzowe	przewlekłe zapalenie przyzębia	
choroby autoimmunologiczne	choroby pęcherzowe skóry	grupa pęcherzycy
		grupa pemfigoidu
	choroby tkanki łącznej	toczeń rumieniowaty układowy
		zapalenie skórno-mięśniowe
		reumatoidalne zapalenie stawów
		choroba Sjögrena
	grupa łuszczycy	łuszczycowe zapalenie stawów
	zaburzenia barwnikowe skóry	bielactwo nabyte
	choroby włosów	łysienie plackowate
	choroby zapalne jelit	choroba Leśniowskiego-Crohna
wrzodziejące zapalenie jelita grubego		
choroba trzewna	celiakia	
choroby tarczycy	zapalenie tarczycy Hashimoto	

inne	ogniska zapalne	skóra, stawy, ścięgna
	zapalenie subkliniczne	wątroba, śledziona, aorta
		choroba Parkinsona
	choroby neurologiczne i psychiczne	depresja
		demencja
		stany lękowe

Łuszczyca krostkowa uogólniona

Łuszczyca krostkowa uogólniona (*generalized pustular psoriasis* – GPP) jest rzadkim klinicznym podtypem łuszczycy, opisanym po raz pierwszy w roku 1910 przez Leopolda von Zumbuscha u chorego z łuszczycą plackowatą, u którego w okresie 20 lat ujawniło się dziewięć nawrotów uogólnionych wykwitów krostkowych. Choroba występuje głównie u osób dorosłych, z przewagą kobiet, ale może występować także u dzieci. W jej patogenezie dominują odpowiedzi wrodzona i autozapalna.

GPP wykazuje charakter zróżnicowany zarówno w odniesieniu do poszczególnych chorych, jak i w stosunku do zaostrzeń u tych chorych. Ostry i szybko postępujący przebieg charakteryzuje się epizodycznymi naciekami neutrofili do powłok skórnych wraz z rozwojem podrogowych krost na podłożu rumieniowym i na podłożu złuszczenia, zlokalizowanych w okolicach pozaakralnych, przy obecności lub braku objawów łuszczycy plackowatej. Zaostrzeniom często towarzyszą objawy ogólnoustrojowe w postaci wysokiej gorączki i hiperleukocytozy (neutrofilia), złego samopoczucia, zapalenie stawów, zapalenie błony naczyniowej oka oraz neutrofilowe zapalenie dróg żółciowych.

Możliwe jest zejście śmiertelne z powodu powikłań. Do głównych powikłań należą infekcje bakteryjne, posocznica, niewydolność nerek, wątroby, układu oddechowego i serca. Śmiertelność wynosi od 2 do 16%.

Łuszczyca krostkowa może występować w odmianie zlokalizowanej, w której wyróżnia się dwa odrębne podtypy: łuszczycę krostkową dłoni i podeszew (*psoriasis pustulosa palmoplantaris* – PPP), ograniczoną do dłoni i podeszew, oraz ciągle krostkowe zapalenie skóry palców (*acrodermatitis continua of Hallopeau* – ACH) – zmiany są zlokalizowane na dystalnych powierzchniach palców rąk oraz nóg i obejmują aparat paznokciowy.

W etiopatogenezie choroby uczestniczą czynniki genetyczne, środowiskowe, zakaźne oraz immunologiczne; w porównaniu do zwykłej łuszczycy plackowatej mechanizm patogenetyczny łuszczycy krostkowej wykazuje zróżnicowanie.

Podłoże genetyczne. Z patogenezą uogólnionej łuszczycy krostkowej powiązane są mutacje genetyczne wpływające na strukturę i funkcję antagonisty receptora IL-36 (IL36RN/IL1F5). Mutacje zmiany sensu w IL36RN prowadzą do nieograniczonej aktywności IL-36 i – w następstwie – do indukcji wytwarzania IL-1 β , IL-6 i IL-8 oraz

infiltracji neutrofili. Mutacje zmiany sensu IL36RN odpowiadają za 46–82% przypadków GPP występującej samodzielnie, bez towarzyszących jednoczesnych objawów łuszczycy zwyczajnej, co wskazuje na niezależność mechanizmów patogenetycznych obydwu fenotypów łuszczycy. Ponadto nosicielstwo zmutowanych alleli IL36RN skutkuje wcześniejszym wiekiem zachorowania oraz cięższym przebiegiem choroby z ryzykiem zmian zapalnych ogólnoustrojowych.

Do następnych mutacji genetycznie związanych z łuszczycą krostkową należą występujące w CARD14 (odpowiadające za region podatności PSORS2) kodujące jądrowy czynnik wzmacniacza łańcucha lekkiego kappa w aktywatorze komórek B (NF- κ B) w komórkach naskórka, wraz z ekspresją mRNA dla cytokin CXCL8 i IL-36, a także mutacje AP1S3 w genie kodującym podjednostkę kompleksu AP-1 σ 1C prowadzące do zakłócenia translokacji endosomalnej wrodzonego receptora Toll-podobnego 3 (TLR-3) do rozpoznawania wzorców. Mutacje w CARD14 oraz w AP1S3 uczestniczą także w mechanizmach leżących u podstaw łuszczycy krostkowej.

Wyzwalające czynniki środowiskowe.

Czynnikami wyzwalającymi GPP mogą być stres, ciąża i menstruacja oraz odstawienie kortykosteroidów systemowych, a także infekcje bakteryjne. Do najczęstszych infekcji bakteryjnych należą zakażenia dróg moczowych, zapalenia płuc oraz zakażenia bakteryjne skóry i tkanek miękkich. Do rozwoju wymienionych infekcji, a także ciężkości ich przebiegu mogą predysponować zaburzenia immunologiczne lub terapie immunosupresyjne związane z chorobą podstawową.

Czynniki immunologiczne. W porównaniu do układu odpornościowego nabytego w patogenezie GPP przeważa wrodzony układ odpornościowy. W rozwoju choroby uczestniczą głównie keratynocyty, neutrofile i monocyty. U podłoża procesów zapalnych leżą IL-36, IL-1 oraz TNF- α /IL-17A. Łuszczycę krostkową charakteryzuje zwiększona ekspresja transkryptów IL-1 β , IL-36 α i IL-36 γ . IL-1 i IL-36 są cytokinami dominującymi. Przetwarzanie i aktywacja IL-36 stanowi główny mechanizm indukujący ekspresję chemokin oraz sprzyjający akumulacji neutrofili w naskórku z tworzeniem nacieków i krost. W patogenezę choroby jest także zaangażowana sygnalizacja IL-17, w tym limfocyty Th17 wraz z wydzielaną przez nie wymienioną interleukiną. Utrata funkcji antagonisty receptora IL-36 (IL36RN/IL1F5) powoduje zwiększenie aktywności podrodziny cytokin IL-36 ze stymulacją wydzielania neutrofilowej IL-8. W dalszej kolejności cytokiny podrodziny IL-36 indukują ekspresję mRNA i kolejne wydzielanie cytokin IL-36, co z kolei leży u podłoża procesu o charakterze autozapalnym. Zakłócenia translokacji endosomalnej TLR-3 wpływają na znaczne zahamowanie sygnalizacji NF- κ B oraz indukcję ekspresji IL1B, IL-36 i chemokin neutrofili takich jak CXCL8.

GPP charakteryzuje się nagłym początkiem i zajęciem rozległych powierzchni skóry. Śródnaskórkowe i podrogowe gromadzenie neutrofili może tworzyć rozległe skupiska. Chemoatraktantami neutrofilów w GPP są CXCL1, CXCL2 oraz CXCL8 (IL-8), w porównaniu do łuszczycy plackowatej wyrażone 5–10 razy silniej.

Problemem diagnostycznym GPP jest podobieństwo możliwych objawów klinicznych zakażenia bakteryjnego oraz zaostrzenia choroby, które może naśladować infekcję – z gorączką, dreszczami i leukocytozą. Obydwa stany wymagają jednak odmiennego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego; współistniejące z łuszczycą zakażenie często wymaga antybiotykoterapii oraz redukcji leków immunosupresyjnych, z kolei aktywne GPP – wzmocnienia immunosupresji. W tym znaczeniu istotną rolę w procesie terapeutycznym chorych z GPP nabiera możliwie szybka diagnostyka zakażeń.

Do różnicowania infekcji bakteryjnych i niebakteryjnych lub zaostrzeń chorób autoimmunologicznych, takich jak układowe choroby typu toczeń rumieniowaty układowy, choroba Behçeta oraz płamica Schönleina-Henocha, stosowane są markery biologiczne, w tym prokalcytonina i białko C-reaktywne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Poza zmianami skórnymi u chorych na łuszczycę może rozwinąć się łuszczycowe zapalenie stawów (*psoriatic arthritis* – PsA). PsA występuje u około 11–40% chorych z łuszczycą, spośród których u 5% wykazuje przebieg postępujący z nieodwracalnym niszczeniem kości prowadzącym do deformacji i dysfunkcji stawów. U około 25% chorych z PsA współistnieje hiperurykemia; do zapalenia stawów może prowadzić podwyższony poziom kwasu moczowego powiązany ze zmianami łuszczycowymi w skórze. Etiopatogeneza PsA, jakkolwiek nie poznana ostatecznie, nie jest tożsama z łuszczycą zwyczajną.

Podłoże genetyczne. U chorych z PsA ze współistniejącą łuszczycą zwyczajną niektóre zidentyfikowane geny są również związane z podatnością na łuszczycę. Należą do nich geny obejmujące: 1) odrębne szlaki sygnalizacyjne wykazujące wpływ na funkcje bariery skórnej: *LCE3*, *DEFB4*, *GJB2*; 2) elementy wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, dotyczące sygnalizacji jądrowego czynnika κ B: *TNFAIP3*, *TNIP1*, *NFKBIA*, *REL*, *FBXL19*, *TYK2*, *CARD14*, *NOS2*; 3) elementy odpowiedzi immunologicznej adaptacyjnej, obejmującej limfocyty T CD8 oraz mediujące sygnalizację limfocytów interleukiny IL-23/IL-17: *HLA-C*, *IL12B*, *IL23R*, *IL23A*, *TRAF3IP2*, *ERAP1*.

Jednak podatność genetyczna na łuszczycę i łuszczycowe zapalenie stawów nie jest identyczna. Większość zmienności genetycznych predysponujących do PsA jest mapowanych do regionu głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy I. Z podatnością na PsA są związane geny *HLA-C*, *HLA-B*, *FBXL19*, *NOS2* oraz *IL12B*. Poza PsA powiązania z *HLA-B* i *HLA-C* zwiększają znacząco ryzyko podatności genetycznej różnych chorób autoimmunologicznych oraz zapalnych na podłożu immunologicznym i genetycznym.

Ryzyko genetyczne niezwiązane z HLA dotyczy 50 genów podatności, w tym *IL12B*, *IL-23A*, *IL23R*, *IL13*, *TNIP1* i *TYK2*, *STAT4*, *RUNX3* i inne. Niektóre z wymienionych genów są wspólne z innymi chorobami. Z kolei większość z nich jest związana z podatnością PsA na drodze aktywacji lub hamowania rozmaitych szlaków sygnałowych, między innymi szlak sygnałowy IL23/Th17 oraz szlak sygnałowy NF- κ B, a także szlaki sygnałowe JAK-STAT i MAPK.

Ponadto PsA wykazuje związki z wewnątrzgenowymi wariantami *TRAF3IP2*; silnie związany z PsA jest wariant kodujący – polimorfizm pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) rs33980500 jest obecny we wszystkich haplotypach ryzyka.

Aspekty patofizjologiczne i kliniczne. PsA jest chorobą zapalną o podłożu immunologicznym z cechami autoimmunologicznymi i autozapalnymi; choroba dotyczy stawów i charakteryzuje się seronegatywnością dla czynnika reumatoidalnego.

Chorzy z PsA często charakteryzują się wielochorobowością autoimmunologiczną, z częstszym – w porównaniu do populacji ogólnej – współwystępowaniem chorób autoimmunologicznych, takich jak autoimmunologiczne choroby tarczycy, SLE, zespół Sjögrena, celiakia, bielactwo nabyte i łysienie plackowate, zapalenie skórno-mięśniowe i zapalenie wielomięśniowe, zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka.

Patofizjologia łuszczykowego zapalenia stawów wykazuje pewien stopień podobieństwa z patofizjologią łuszczycy. U podłoża leżą predyspozycje genetyczne oraz wyzwalacze, spośród których do najważniejszych należą stres, uraz mechaniczny, otyłość oraz infekcje. W następstwie dochodzi do nieprawidłowej aktywacji komórek odpornościowych i wydzielanie przez nie prozapalnych cytokin. W obydwu postaciach choroby mechanizmy patogenetyczne są podtrzymywane przez aktywację szlaków zapalnych, które mogą się częściowo nakładać, a częściowo wykazywać odrębność; wyjściowe stężenia cytokin szlaku IL-23/IL-17 w surowicy, które współwystępują z aktywnością

zmian skórnych w łuszczycy zwyczajnej, nie korelują z ciężkością zmian stawowych w łuszczykowym zapaleniu stawów, co sugeruje odmienność specyficzną dla tkanek oraz chronologii choroby. Cechą charakterystyczną dla PsA jest proces zapalny zależny od Th1 oraz Th/c17, natomiast do kluczowych cytokin należą TNF- α , IL-1 β , IL-9, IL-17, IL-23 i IL-22, a także IL-37.

Dominującymi komórkami naciekającymi w płynie maziowym i przyczepach ścięgniastych są limfocyty T CD8+. W niektórych przypadkach w zajętej błonie maziowej mogą się tworzyć ośrodki namnażania limfocyt B (tzw. ektopowa neogeneza limfoidalna). Uważa się, że wykazujące poliklonalność komórki T CD8+ mogą uczestniczyć w odpowiedzi sterowanej antygenem w PsA. Jakkolwiek nie zidentyfikowano autoantygenów dla limfocytów T CD8+ z homologicznymi regionami determinującymi komplementarność, komórki te, jako występujące w fenotypie choroby, są obecne także w krążeniu ogólnoustrojowym.

W tkance maziowej u chorych z PsA występują cytokiny prozapalne IL-1, IFN- γ i IFN- α . W mechanizmie niszczenia kości częściowo pośredniczy sygnalizacja IL-17A, która sprzyja aktywacji osteoklastów. Wymienione komórki i cytokiny wykazują autoreaktywność, która może odzwierciedlać utratę tolerancji immunologicznej.

W surowicach niektórych chorych z PsA mogą występować autoprzeciwciała, takie jak czynnik reumatoidalny (*rheumatoid factor* – RF), przeciwciała przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies* – ANA), przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies* – ANCA)

oraz przeciwciała antycytrulinowe (*anti-citrullinated protein antibodies* – ACPA). W występującym w trakcie zapalenia procesie cytrulinacji obecne w niektórych białkach pozostałości argininy przekształcają się w resztę cytruliny. W następstwie dochodzi do drastycznej zmiany kształtu białka, przez co pozostaje ono rozpoznawane przez układ immunologiczny jako antygen indukujący produkcję przeciwciał ACPA. ACPA są związane z fenotypami wielostawowymi i nadżerkowymi. Rola pozostałych wymienionych autoprzeciwciał w patogenezie PsA pozostaje niejasna.

Natomiast u około jednej trzeciej chorych z łuszczycowym zapaleniem stawów występują przeciwciała wobec karbamylowanym proteinom (*antibodies against carbamylated proteins* – anti-CarP) oraz wchodzące w skład szerszej rodziny ACPA autoprzeciwciała skierowane do cytrulinowanej wimentyny (*autoantibodies against citrullinated vimentin* – anti-MCV), stanowiącej jeden z cytrulinowanych autoantygenów błony maziowej. Obydwa typy przeciwciał są wytwarzane w procesie analogicznym.

Karbamylowane proteiny występują głównie w surowicy chorych z PsA w fazie aktywnej i powstają w wyniku potranslacyjnych przemian białek – w mechanizmie przekształcenia aminokwasu lizyny do homocytruliny, dłuższej o jedną grupę metylenową od cytruliny. Obydwa autoprzeciwciała zaproponowano jako markery diagnostyczne/prognostyczne PsA. Poza PsA anti-CarP występują również u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów, a także u chorych z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, co czyni

je mało specyficznymi. Do bardziej specyficznych, mogących odgrywać rolę patogenetyczną w PsA, należy autoprzeciwciała przeciwko peptydowi PsA (*anti-PsA peptide antibody* – anti-PsA), które występuje w surowicy u 85% chorych z PsA i tylko u 8% chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów i u 3,3% chorych z łuszczycą, a nie występuje u chorych z SLE, twardziną układową, zespołem Sjögrena oraz z zeszytyniającym zapaleniem stawów kręgosłupa, a także u osób zdrowych. Autoprzeciwciała występujące w surowicy chorych a PsA reagują krzyżowo z epitopem wspólnym dla antygenów stawów i skóry.

W większości przypadków PsA rozwija się później niż zmiany skórne łuszczycy. U niektórych chorych zapalenie stawów może jednak rozwijać się jednocześnie lub nawet przed wystąpieniem zmian skórnych.

PsA, jako wysoce niejednorodna choroba zapalna układu mięśniowo-szkieletowego, charakteryzuje się zapaleniem i postępującą destrukcją stawów obwodowych, w tym krzyżowo-biodrowych, stawów szkieletu osiowego, ścięgien, przyczepów ścięgniastych (obszary przyczepu do kości ścięgna, więzadła lub torebki stawowej) oraz stawów międzypaliczkowych (co wiąże się z obrzękiem palców). Zmiany chorobowe mogą być wielostawowe lub nielicznostawowe; w wariantcie wielostawowym często wiążą się z zajęciem narządu paznokciowego. U większości chorych z PsA występuje łuszczyca skóry, w części przypadków również zajęcie paznokci.

Heterogeniczny charakter PsA stanowi duże wyzwanie dla badań klinicznych, diagnostycznych i terapeutycznych.

Do czynników prognostycznych choroby zalicza się liczbę zajętych stawów, poziom ogólnoustrojowego stanu zapalnego, zmiany radiologiczne oraz sprawność funkcjonalną. Zalecanym wykładnikiem oceny ciężkości PsA jest wskaźnik aktywności choroby dla łuszczykowego zapalenia stawów (Disease Activity index for PSoriatic Arthritis – DAPSA). DAPSA stanowi liczbową sumę: 1) stawów tkliwych (w liczbie 0–68); 2) stawów obrzękniętych (0–66); 3) wartości stężenia CRP w surowicy (mg/dl); 4) subiektywnej oceny aktywności choroby w ciągu ostatniego tygodnia (w skali 0–10); 5) subiektywnej oceny nasilenia bólu stawów w ciągu ostatniego tygodnia (w skali 0–10). Aktywność choroby: ≤ 4 remisja, >4 i ≤ 14 aktywność niska, >14 i ≤ 28 aktywność umiarkowana, >28 aktywność wysoka.

DAPSA i USG służą do oceny różnych aspektów aktywności PsA.

Rola autofagii w łuszczycy (PS)

Dysfunkcyjna autofagia bierze udział w patogenezie różnych chorób, poza łuszczycą wymienić można między innymi toczeń rumieniowaty układowy, twardzinę układową, bielactwo i nowotwory skóry. We wczesnych stadiach niektórych chorób aktywacja autofagii wpływa zapobiegawczo na ich postęp. Jednak nadmierna autofagia może prowadzić do uszkodzenia komórek organizmu człowieka. Zatem efekty autofagii są niejednoznaczne, głównie w odniesieniu do środowiska komórek.

U podłoża łuszczycy leżą takie mechanizmy jak zwiększona reakcja zapalna, hiperprolifерacja i nieprawidłowe różnicowanie komórek naskórka, infiltracja komórek

odpornościowych, a także zwiększone poziomy ekspresji cząsteczek adhezji śródbłonkowej oraz mediatorów angiogennych. W wymienionych procesach istotną rolę odgrywają mechanizmy autofagii, w szczególności dotyczące licznych typów komórek, w tym keratynocytów, limfocytów, monocytów i macierzystych komórek mezenchymalnych (*mesenchymal stem cells* – MSC); autofagia reguluje funkcje wymienionych komórek skóry, strukturalnych lub rezydentnych.

Podobnie jak w atopowym zapaleniu skóry autofagia jest zaangażowana w patogenezę i przebieg łuszczycy (PS), w szczególności w odniesieniu do dwóch kluczowych mechanizmów patogenetycznych, takich jak utrzymujący się stan zapalny oraz niekontrolowana proliferacja i różnicowanie keratynocytów. Procesy autofagii odgrywają istotną rolę w homeostazie rozwoju skóry.

Geny związane z autofagią w łuszczycy

W patogenezę łuszczycy zaangażowane są geny związane z autofagią *BIRC5*, *NAMPT* i *BCL2*, które oddziałują poprzez regulację autofagii i są potencjalnymi biomarkarami wczesnej diagnozy łuszczycy zwyczajnej. U chorych z łuszczycą zidentyfikowano ponadto różnicowo ekspresjonowane geny (*differentially expressed genes* – DEG), w których metodą bioinformatyczną ilościowo określono poziomy transkrypcji genów w komórkach, tkankach i liniach komórkowych; zaliczono do nich geny *IL24*, *CCL2*, *NAMPT*, *PPP1R15A* i *SPHK1* mogące wpływać na rozwój łuszczycy poprzez regulację autofagii.

Poza tym z patogenezą łuszczycy związane są mutacje w genie regulującym autofagię

ATG16L1. Z kolei gen *AP1S3* przyczynia się do rozwoju łuszczycy poprzez zakłócenie autofagii w keratynocytach oraz regulację w górę produkcji IL-26.

Stężenia i aktywność białek związanych z autofagią

Istotną rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa zmniejszenie ekspresji łańcucha lekkiego białka 3 związanego z mikrotubulami (LC3) i zwiększenie ekspresji białka adaptoru p62. W odróżnieniu od naskórka zdrowego, w którym wszystkich warstwach występuje wyraźna ekspresja LC3, a warstwach naskórka łuszczykowego bez zmian chorobowych, podczas rogowacenia występuje niski poziom ekspresji LC3, natomiast w naskórku łuszczykowym ze zmianami chorobowymi – ekspresja szczątkowa lub jej brak. Poza tym naskórek łuszczykowy charakteryzuje zmniejszona ekspresja składników lizosomalnych. Uznaje się, że przedstawione zaburzenia świadczą o upośledzonym różnicowaniu terminalnym naskórka wyrażonym zatrzymaniem jąder komórkowych. W odniesieniu do skóry łuszczykowej zmienionej i niezmienionej klinicznie zróżnicowaną ekspresję w obrębie zmian łuszczykowych i wokół nich wykazuje również białko spustowe autofagii – beklina-1, co odzwierciedla zwiększoną autofagię, która może być konsekwencją szybkiej proliferacji keratynocytów w łuszczycy.

Autofagia reguluje negatywnie reakcje zapalne KC, w czym uczestniczy wiążące ubikwitynę białko p62, kodowane przez gen *SQSTM1* i należące do kompleksu białkowego związanego z otoczką jądrową; jest to białko adaptorowe, syntetyzowane

jako prekursor cytoplazmatyczny o masie 62 kDa, pełniące swoją funkcję poprzez asocjację z innymi białkami wiążącymi się z nim w celu selektywnej autofagii. Podobnie jak w AD – w PS p62 działa jako selektywny adaptor autofagii i nasila stan zapalny w AD, który charakteryzuje się defektami bariery naskórkowej i różnicowaniem keratynocytów poprzez sygnalizację czynnika jądrowego (NF- κ B), a także – działającego jako regulator wstępny autofagii – mechanicznego celu rapamycyny (mTOR). Aktywacja mTOR tłumi, natomiast hamowanie inicjuje autofagię i wykazuje związki z wadliwą barierą naskórkową.

Regulacja ekspresji p62 jest niezbędna do zapobiegania zapalenia oraz indukcji katelicydyny w KC – peptydu o działaniu podobnym do defensyn. Proces jest aktywowany na drodze stymulacji TLR – TLR2/6 i TLR4 w KC, które są kluczowymi cząsteczkami rozpoznawania wzorców w odpowiedzi wrodzonej. Z jednej strony, stymulacja TLR2/6 oraz TLR4 indukują ekspresję p62 i aktywację autofagii w keratynocytach, w czym uczestniczy generowanie ROS, zależne od oksydazy NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* [NADPH] oxidase – NOX). Z drugiej strony, degradowane przez autofagię białko adaptorowe p62 jest obecne na podwyższonych poziomach zarówno u chorych z PS, jak i AD, co wskazuje na zahamowanie autofagii wraz z upośledzeniem degradacji autofagicznej pomimo zwiększonego tworzenia autofagosomów w procesie zmniejszenia ich fuzji z lizosomami, w czym może uczestniczyć długotrwała ekspozycja na TNF- α . Z kolei białka związane z autofagią, w tym Atg5, Atg7 oraz Atg8/LC3,

w naskórku łuszczycowym wykazują funkcjonalną aktywację, która może wpływać na indukcję procesów autofagii. Atg są niezbędnymi składnikami systemu, który kontroluje ściśle regulowany proces autofagii. Spośród 41 białek Atg Ath5 jest wymagane do rozwoju pęcherzyków autofagicznych.

Kolejnymi elementami uczestniczącymi w indukcji autofagii i ekspresji p62 są pełniące rolę cząsteczek sygnalizacyjnych białka adaptorowe MyD88 oraz czynnik 6 związany z receptorem czynnika martwicy nowotworu (TNFR) (*tumor necrosis factor receptor associated factor 6* – TRAF6), pełniący rolę mediatora aktywacji czynnika transkrypcyjnego NFκB za pośrednictwem receptora IL-1 (IL-1R). Defekty ekspresji p62, powodowane zakłóceniami RNA, prowadzą do spadku aktywacji NFκB, a także do produkcji cytokin prozapalnych oraz proliferacji keratynocytów. W patogenezie łuszczyca uczestniczy także receptor węglowodorów aromatycznych (*aryl hydrocarbon receptor* – AhR), który reguluje apoptozę poprzez szlak sygnałowy czynnika jądrowego NFκB/kinazy białkowej aktywowanej mitogenami (MAPK).

W łuszczycowym zapaleniu skóry kluczową rolę odgrywa, związane z autofagią keratynocytów, niekonwencjonalnie wydzielane białko HMGB1 (*high mobility group box protein 1*), zwane również amfoteryną. HMGB1 jest zasadowym, niehistonowym białkiem chromosomalnym należącym do rodziny białek HMG (*high mobility group*) – jego głównymi receptorami są receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji (*receptor for advanced glycation end products* – RAGE) i TLR, obydwa występujące na komórkach układu odpornościowego

oraz komórkach śródbłonkowych. HMGB1 wewnątrzkomórkowe występuje głównie w jądrze komórkowym i uczestniczy w naprawie DNA, replikacji, rekombinacji oraz transkrypcji. Natomiast po uwolnieniu do przestrzeni pozakomórkowej przybiera charakter cytokiny prozapalnej, która stymuluje nowotworzenie naczyń krwionośnych, zwiększa migrację komórek, aktywuje proliferację komórek oraz stan zapalny, a także stymuluje autofagię.

Poza powyższym autofagia jest odpowiedzialna za degradację oksydacyjnie modyfikowanych białek w komórkach krwi chorych z łuszczyką. Chorzy z łuszczyką charakteryzują się obniżoną aktywnością kaspazopodobną, trypsynopodobną oraz chymotrypsynopodobną proteasomu 20S w granulocytach, limfocytach i erytrocytach; w wymienionych komórkach krwi przepływ autofagii jest zwiększony, co sprzyja aktywacji czynnika jądrowego NF-κB i może zwiększać produkcję cytokin prozapalnych.

Udział autofagii w podtrzymywaniu stanu zapalnego

Łuszczyca jest przewlekłą autoimmunologiczną chorobą autozapalną skóry, charakteryzującą się aberracyjną odpowiedzią immunologiczną. Poza aberracyjną produkcją cytokin łuszczyca jest związana z aktywacją szlaku Akt/mTOR. Natomiast szlak mTOR/S6K1, który jest nadreaktywny w zmianach łuszczykowych, reguluje aktywację i migrację limfocytów i proliferację keratynocytów. W rozwoju i podtrzymywaniu stanu zapalnego w łuszczyce uczestniczy interakcja między keratynocytami a komórkami odpornościowymi. W fazie początkowej,

w następstwie różnych czynników wyzwalających, takich jak uraz, infekcja lub leczenie niektórymi lekami, w mechanizmie sprzężenia zwrotnego uwalniane są z ulegających stresowi lub uszkodzonych komórek różne autoantygeny (kwasy nukleinowe, kationowe peptydy/białka przeciwdrobnoustrojowe), które stymulują keratynocyty do uwalniania nukleotydów i cząstek przeciwdrobnoustrojowych.

Kolejną ważną rolę w patogenezie łuszczycy odgrywa biorąca udział w reakcji zapalnej i autofagii progranulina (*progranulin*) – glikoproteina kodowana przez pojedynczy gen *GRN*, pośrednicząca w szlaku sygnałowym Wnt/ β -katechina.

Rola autofagii w niekontrolowanej proliferacji i różnicowaniu keratynocytów

Istotną cechą patogenetyczną łuszczycy stanowi niekontrolowana proliferacja i różnicowanie keratynocytów, co wyraża się dziesięciokrotnym wzrostem ruchu komórek naskórka w porównaniu do naskórka zdrowego. Poza tym naskórek łuszczycowy charakteryzuje się pogrubioną warstwą rogową z zachowanymi jądrami – parakeratozą wskazującą na niepełne różnicowanie końcowe, ze zredukowaną lub nieobecną warstwą ziarnistą.

Autofagia uczestniczy w różnicowaniu keratynocytów, obronie gospodarza oraz w typach odpowiedzi immunologicznej w barierze naskórkowej. Wielowarstwowa struktura naskórka jest stale odnawiana przez komórki warstwy podstawnej, które, ulegając różnicowaniu, tworzą fizyczną barierę, w szczególności na poziomie warstwy rogowej (*stratum corneum* – SC), oraz struktury ścisłych połączeń (*tight junction* – TJ).

Autofagia wpływa na dojrzałe różnicowanie i rozwój naskórka poprzez regulację recyklingu endosomu; ablacja autofagii reguluje w dół ekspresję markerów różnicowania w keratynocytach i całym naskórku. Autofagia odgrywa pozytywną rolę w indukcji proliferacji naskórka, co odbywa się częściowo dzięki regulacji ekspresji kinazy wiążącej domenę PDZ (PBK). Natomiast autofagia tłumi reakcję zapalną receptora typu Tol 33 w keratynocytach.

Kluczową rolę w łuszczycowym zapaleniu skóry odgrywa – oparta na autofagii – niekonwencjonalna ekspresja przez keratynocyty białka grupy box 1 o wysokiej mobilności HMGB1. Natomiast autofagia keratynocytów, która jest dodatnio skorelowana z nasileniem objawów łuszczycy, może być hamowana przez aktywację rodziny kinazy białkowej aktywowanej mitogenem (MAPK); łuszczycowy stan zapalny łągodzi upośledzenie przepływu autofagicznego. Jednakże niedobór autofagii prowadzi do hiperprolifracji keratynocytów wraz z produkcją zapalnych cytokin.

Rola autofagii w angiogenezie

Angiogeneza stanowi jedną z podstawowych cech patogenezy łuszczycy (jej przejawem jest objaw Auspitz, stanowiący istotny marker diagnostyczny łuszczycy, korelujący z angiogenezą). Skutkiem angiogenezy łuszczycowej jest rozwój wydłużonych i rozszerzonych naczyń krwionośnych o zwiększonej krętości i większej przepuszczalności. Istotną rolę w rozwoju angiogeny odgrywa autofagia.

Ze względu na usytuowanie komórek śródbłonna pomiędzy ścianami naczyń krwionośnych a krwią komórki te

są głównym celem czynników zapalnych w chorobach zapalnych. W angiogenezie i odpowiedzi zapalnej w miejscowych zmianach łuszczycy, poprzez hamowanie autofagii, udział bierze IL-17A. Zahamowanie lub upośledzenie przepływu autofagii zaostreza stan zapalny śródbłónka, natomiast przywrócenie przepływu autofagii może chronić śródbłonek naczyniowy przed następstwami zapalenia. W tych procesach uczestniczy wywoływana przez IL-17A ekspresja czynników prozapalnych, takich jak IL-8, CCL20, CCL2, IL-6, IL-1 β oraz TNF- α . Spośród wymienionych IL-6, TNF- α , CCL2 i IL-1 β są związane z dysfunkcją śródbłónka poprzez zmniejszenie rozszerzenia naczyń krwionośnych i zmniejszenie stanu zapalnego komórek śródbłónka naczyniowego. Zapalenie wywołane przez IL-37A powoduje zmniejszenie biodostępności tlenu azotu (NO) i zwiększenie ekspresji CCL2, co prowadzi do dysfunkcji śródbłónka. Z kolei akumulacja białka adaptorowego p62 prowadzi do zahamowania degradacji autofagosomu.

Z kolei indukcja autofagii hamuje, indukowaną przez IL-17A, produkcję cytokin oraz angiogenezę w komórkach śródbłónka żyły pępowinowej człowieka (HUVEC), co przemawia za kluczową rolę autofagii w indukowanej przez IL-17A angiogenezie oraz zapaleniu komórek śródbłónka naczyniowego.

W procesach angiogenezy autofagia reguluje zatem różne funkcje komórkowe. Interleukina IL-17A, jako główny efektor patogenezы łuszczycy, oddziałuje poprzez hamowanie autofagii w mechanizmie szlaku sygnałowego AMPK-mTOR. AMPK i mTOR wywierają odwrotny wpływ na indukcję autofagii poprzez fosforylację

różnych miejsc ULK1. Indukcja autofagii może jednak także niwelować dysfunkcję śródbłónka, a także być zaangażowana w działanie przeciwzapalne.

Nukleofagia

W rozwoju łuszczycy rozważa się również rolę selektywnej autofagii zwanej nukleofagią (niezbędny do zachowania funkcjonalności oraz ekspresji genomu rodzaj selektywnej makro- i mikroautofagii, prowadzący do degradacji uszkodzonych elementów jądra komórkowego). W mechanizmie nukleofagii uszkodzony lub nieistotny materiał jądrowy jest selektywnie usuwany z komórki, co ma kluczowe znaczenie dla różnicowania komórek naskórka, promowania długowieczności komórek oraz zapewnienia prawidłowego funkcjonowania organizmu. Uważa się, że nukleofagia odgrywa ważną rolę w różnych chorobach człowieka, w tym rolę łagodzącą w zaburzeniach metabolicznych, parakeratozie i łuszczycy. Natomiast nadmierna nukleofagia może uszkadzać zdrowe komórki oraz prowadzić do niekontrolowanej cytotoksyczności.

Inne

W patogenezie łuszczycy autofagia może odgrywać rolę niejednoznaczną. Z jednej strony, może uczestniczyć w utrzymywaniu homeostazy komórkowej poprzez eliminację dysfunkcyjnych białek i organelli komórkowych – i w ten sposób wpływać łagodząco na reakcje zapalne. Z drugiej strony, dysregulacja autofagii może potencjalnie wpływać na gromadzenie się uszkodzonych składników komórkowych, co może indukować kaskadę zapalną występującą w ogniskach łuszczycowych.

Hamowanie autofagii sprzyja rozwojowi łuszczycy, w czym uczestniczą różne czynniki i mechanizmy. Należąca do rodziny kinaz serynowo-treoninowych i odgrywająca kluczową rolę w regulacji mitozy kinaza Aurora A (AURKA) sprzyja zapaleniu związanemu z łuszczycą poprzez blokowanie hamowania zapalnego pęcherzyków białka indukowanego interferonem (AIM2) przez autofagię. IFN- α sprzyja rozwojowi łuszczycy poprzez doprowadzania do upośledzenia autofagii oraz funkcji lizosomów. Ekspozycja keratynocytów na TNF- α skutkuje upośledzeniem autofagii oraz funkcji lizosomów; skóra łuszczycowa wykazuje zmniejszoną ekspresję katepsyn lizosomalnych. Zaburzona autofagia wpływa ponadto na nieprawidłowe różnicowanie keratynocytów.

Sprzyjające łuszczycy zahamowanie autofagii na drodze aktywacji PI3K/AKT/mTOR – za pośrednictwem wzmocnienia zapalenia keratynocytów przez motyw trójdzielnego czynnika restrykcyjnego 22 (TRIM22) – może prowadzić do wytwarzania IL-17a, która jest kluczową cytokiną prozapalną w patogenezie łuszczycy. Natomiast anty-IL-17A może stanowić potencjalną metodę terapeutyczną łuszczycy. Z kolei witamina D, retinoidy i UVB mogą autofagię indukować.

Autofagia w łuszczycowym zapaleniu stawów

Z ustępowaniem stanu zapalnego w stawie, w tym w zapaleniu błony maziowej w łuszczycowym zapaleniu stawów, jest silnie powiązana regulacja szlaków metabolicznych w fibroblastopodobnych synowocytach (*fibroblast-like synoviocytes* – FLS).

Zwiększenie aktywności autofagii oraz poprawa funkcji mitochondriów w PsA FLS zmniejsza ich proinwazyjne i prozapalne właściwości. Indukcja autofagii oraz modulacja kontroli jakości mitochondriów mogą umożliwiać usunięcie uszkodzonych mitochondriów i poprawić funkcjonowanie nowych organelli. To z kolei wzmacnia korzystne efekty mitochondriów JAK na poziomie błony maziowej.

Piśmiennictwo

Łuszczyca

1. Aijaz S.F., Khan S.J., Azim F., Shakeel C.S., Hassan U., *Deep learning application for effective classification of different types of psoriasis*, J. Healthc. Eng. 2022, doi: 10.1155/2022/7541583.
2. Boehncke W.H., Schön M.P., *Psoriasis*, Lancet 2015, 386(9997), 983–994, doi: 10.1016/S0140-6736(14)61909-7.
3. Christophers E., *Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum*, CED 2001, 26(4), 314–320, doi: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x.
4. Christophers E., Mrowietz U., *Łuszczyca*, [w:] *Braun-Falco's Dermatologia*, red. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler, O. Braun-Falco, wyd. II polskie, red. W. Glišński, M. Czarnecka-Operacz, D. Krasowska, A.B. Serwin, Wolska H., t. 2, Lublin: Wydawnictwo Czelej sp. z o.o., 2010, 526–546.
5. Danielsen K., Olsen A.O., Wilsgaard T., Furberg A.S., *Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort*, BJD

- 2013, 168(6), 1303–1310, doi: 10.1111/bjd.12230.
6. Furue K., Ito T., Tsuji G., Kadono T., Nakahara T., Furue M., *Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis*, Immunology 2018, 154(1), 21–27, doi: 10.1111/imm.12891.
7. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), doi: 10.3390/biomedicines10081817.
8. Kuczyńska M., Moskot M., Gabic-Cimińska M., *Insights into autophagic machinery and lysosomal function in cells involved in the psoriatic immune-mediated inflammatory cascade*, Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.) 2024, 72(1), doi: 10.2478/aite-2024-0005.
9. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E., *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*, Curr. Opin. Immunol. 2017, 49, 1–8, doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
10. Parisi R., Symmons D.P.M., Griffiths C.E.M., Ashcroft D.M., *Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence*, J. Invest. Dermatol. 2013, 133(2), 377–385, doi: 10.1038/jid.2012.339.
11. Rachakonda T.D., Schupp C.W., Armstrong A.W., *Psoriasis prevalence among adults in the United States*, JAAD 2014, 70(3), 512–516, doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.013.
12. Rendon A., Schäkel K., *Psoriasis pathogenesis and treatment*, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(6), 1475, doi: 10.3390/ijms20061475.
13. Rodriguez-Cerdeira C., Cordeiro-Rodriguez M., Carnero-Gregorio M., López-Barcenas A., Martinez-Herrera E., Fabbrocini G. i wsp., *Biomarkers of inflammation in obesity-psoriatic patients*, Mediators Inflamm. 2019, doi: 10.1155/2019/7353420.
14. Schön M.P., Boehncke W.-H., *Psoriasis*, N. Engl. J. Med. 2005, 352(18), 1899–1912, doi: 10.1056/NEJ-Mra041320.
15. Tamer F., Avci E., *Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study*, Croat. Med. J. 2020, 61(4), 333–337, doi: 10.3325/cmj.2020.61.333.
16. Wu X., Song J., Zhang Y., Kuai L., Liu C., Ma X. i wsp., *Exploring the role of autophagy in psoriasis pathogenesis: insights into sustained inflammation and dysfunctional keratinocyte differentiation*, Int. Immunonopharmacol. 2024, 135, doi: 10.1016/j.intimp.2024.112244.

Łuszczycza zwyczajna

1. Ainscough J.S., Macleod T., McGonagle D., Brakefield R., Baron J.M., Alase A. i wsp., *Cathepsin S is the major activator of the psoriasis-associated proinflammatory cytokine IL-36γ*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2017, 114(13), 2748–2757, doi: 10.1073/pnas.1620954114.
2. Alekseyenko A.V., Perez-Perez G.I., De Sousa A., Strober B., Gao Z., Bihan M. i wsp., *Community differentiation of the cutaneous microbiota in*

- psoriasis, *Microbiome* 2013, 1(1),31, doi: 10.1186/2049-2618-1-31.
3. Allen M.H., Ameen H., Veal C., Evans J., Ramrakha-Jones V.S., Marsland A.M. i wsp., *The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis*, *J. Invest. Dermatol.* 2005, 124(1), 103–106, doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.23511.x.
 4. Altrichter S., Boodstein N., Maurer M., *Matrix metalloproteinase-9: a novel biomarker for monitoring disease activity in patients with chronic urticaria patients?*, *Allergy* 2009, 64(4), 652–656, doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01799.x.
 5. Arakawa A., Siewert K., Stöhr J., Besgen P., Kim S.M., Rühl G. i wsp., *Melanocyte antigen triggers autoimmunity in human psoriasis*, *J. Exp Med.* 2015, 212(13), 2203–2212, doi: 10.1084/jem.20151093.
 6. Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J., *Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies*, *JAAD* 2013, 68(4), 654–662, doi: 10.1016/j.jaad.2012.08.015.
 7. Asahina A., Kubo N., Umezawa Y., Honda H., Yanaba K., Nakagawa H., *Neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and mean platelet volume in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Response to therapy with biologics*, *J. Dermatol.* 2017, 44(10), 1112–1121, doi: 10.1111/1346-8138.13875.
 8. Becker S., Quay J., Koren H.S., Haskill J.S., *Constitutive and stimulated MCP-1, GRO alpha, beta, and gamma expression in human airway epithelium and bronchoalveolar macrophages*, *Am. J. Physiol.* 1994, 266(3), 278–286, doi: 10.1152/ajplung.1994.266.3.L278.
 9. Bevelacqua V., Libra M., Mazzarino M.C., Gangemi P., Nicotra G., Curatolo S. i wsp., *Long pentraxin 3: a marker of inflammation in untreated psoriatic patients*, *Int. J. Mol. Med.* 2006, 18(3), 415–423.
 10. Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B., *The „psoriatic march”: a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity*, *Exp. Dermatol.* 2011, 20(4), 303–307, doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01261.x.
 11. Boehncke S., Thaci D., Beschmann H., Ludwig R.J., Ackermann H., Badenhoop K. i wsp., *Psoriasis patients show signs of insulin resistance*, *Br. J. Dermatol.* 2007, 157(6), 1249–1251, doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08190.x.
 12. Bovenschen H.J., van de Kerkhof C., van Erp P.E., Woestenenk R., Joosten I., Koenen H.J.P.M., *Foxp3+ regulatory T cells of psoriasis patients easily differentiate into IL-17A-producing cells and are found in lesional skin*, *J. Invest. Dermatol.* 2011, 131(9), 1853–1860, doi: 10.1038/jid.2011.139.
 13. Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A., *The human skin microbiome*, *Nat. Rev. Microbiol.* 2018, 16(3), 143–155, doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
 14. Capon F., Bijlmakers M.J., Wolf N., Quaranta M., Huffmeier U., Allen M. i wsp., *Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene*, *Hum. Mol. Genet.* 2008, 17(13), 1938–1945, doi: 10.1093/hmg/ddn091.

15. Cheung K.L., Jarrett R., Subramaniam S., Salimi M., Gutowska-Owsiak D., Chen Y.L. i wsp., *Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a*, J. Exp Med. 2016, 213(11), 2399–2412, doi: 10.1084/jem.20160258.
16. Clancy D.M., Henry C.M., Sullivan G.P., Martin S.J., *Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines*, FEBS J. 2017, 284(11), 1712–1725, doi: 10.1111/febs.14075.
17. Di Meglio P., Villanova F., Nestle F.O., *Psoriasis*, Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2014, 4(8), DOI:10.1101/cshperspect.a015354.
18. Elgharib I., Khashaba S.A., Elsaid H.H., Sharaf M.M., *Serum elafin as a potential inflammatory marker in psoriasis*, Int. J. Dermatol. 2019, 58(2), 205–209, doi: 10.1111/ijd.14217.
19. Fahlén A., Engstrand L., Baker B.S., Powles A., Fry L., *Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin*, Arch. Dermatol. Res. 2012, 304(1), 15–22, doi: 10.1007/s00403-011-1189-x.
20. Fan X., Yang S., Huang W., Wang Z.M., Sun L.D., Liang Y.H. i wsp., *Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PRORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population*, PLOS Genet. 2008, 4(3), doi: 10.1371/journal.pgen.1000038.
21. Farber E.M., Nall M.L., *The natural history of psoriasis in 5,600 patients*, Dermatologica 1974, 148(1), 1–18, doi: 10.1159/000251595.
22. Farber E.M., Nall M.L., Watson W., *Natural history of psoriasis in 61 twin pairs*, Arch. Dermatol. 1974, 109(2), 207–211.
23. Foster A.M., Baliwag J., Chen C.S., Guzman A.M., Stoll S.W., Gudjonsson J.E. i wsp., *IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin*, J. Immunol. 2014, 192(12), 6053–6061, doi: 10.4049/jimmunol.1301481.
24. Fry L., Baker B.S., *Triggering psoriasis: the role of infections and medications*, Clin. Dermatol. 2007, 25(6), 606–615, doi: 10.1016/j.clindermatol.2007.08.015.
25. Fuentes-Duculan J., Bonifacio K.M., Hawkes J.E., Kunjraiva N., Cueto I., Li X. i wsp., *Autoantigens ADAMTSL5 and LL37 are significantly upregulated in active psoriasis and localized with keratinocytes, dendritic cells and other leukocytes*, Exp. Dermatol. 2017, 26(11), 1075–1082, doi: 10.1111/exd.13378.
26. Gaffen S.L., Jain R., Garg A.V., Cua D.J., *The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing*, Nat. Rev. Immunol. 2014, 14(9), 585–600, doi: 10.1038/nri3707.
27. Garbaraviciene J., Diehl S., Varwig D., Bylaite M., Ackermann H., Ludwig R.J. i wsp., *Platelet P-selectin reflects a state of cutaneous inflammation: possible application to monitor treatment efficacy in psoriasis*, Exp. Dermatol. 2010, 19(8), 736–741, doi: 10.1111/j.1600-0625.2010.01095.x.

28. Gregorio J., Meller S., Conrad C., Di Nardo A., Homey B., Lauerman A. i wsp., *Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons*, J. Exp. Med. 2010, 207(13), 2921–2930, doi: 10.1084/jem.20101102.
29. Groenendyk J.W., Shukla P., Dey A.K., Elnabawi Y.A., Aksentijevich M., Choi H. i wsp., *Association of aortic vascular uptake of ¹⁸FDG by PET/CT and aortic wall thickness by MRI in psoriasis: a prospective observational study*, Eur. J. Nucl. Med. Imaging. 2019, 46(12), 2488–2495, doi: 10.1007/s00259-019-04454-w.
30. Grozdev I., Korman N., Tsankov N., *Psoriasis as a systemic disease*, Clin. Dermatol. 2014, 32(3), 343–350, doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.001.
31. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H., *Immunopathogenic mechanisms in psoriasis*, Clin. Exp. Immunol. 2004, 135(1), 1–8, doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02310.x.
32. Gudmundsdottir A.S., Sigmundsdottir H., Sigurgeirsson B., Good M.F., Valdimarsson H., Jonsdottir I., *Is an epitope on keratin 17 a major target for autoreactive T lymphocytes in psoriasis?* Clin. Exp. Immunol. 1999, 117(3), 580–586, doi: 10.1046/j.1365-2249.1999.01013.x.
33. Harden J.L., Krueger J.G., Bowcock A.M., *The immunogenetics of psoriasis: A comprehensive review*, J. Autoimmun. 2015, 64, 66–73, doi: 10.1016/j.jaut.2015.07.008.
34. Hébert H.L., Ali F.R., Bowes J., Griffiths C.E.M., Barton A., Warren R.B., *Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy*, Br. J. Dermatol. 2012, 166(3), 474–482, doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10712.x.
35. Henry C.M., Sullivan G.P., Clancy D.M., Afonina I.S., Kulms D., Martin S.J., *Neutrophil-derived proteases escalate inflammation through activation of IL-36 family cytokines*, Cell. Rep. 2016, 14(4), 708–722, doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.072.
36. Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A.B., Bowes J., Giardina E., Korendowych E. i wsp., *Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis*, Nat. Genet. 2010, 42(11), 996–999, doi: 10.1038/ng.688.
37. Iida N., Grotendorst G.R., *Cloning and sequencing of a new gro transcript from activated human monocytes: expression in leukocytes and wound tissue*, Mol. Cell Biol. 1990, 10(10), 5596–5599, doi: 10.1128/mcb.10.10.5596-5599.1990.
38. Jiang S., Hinchliffe T.E., Wu T., *Biomarkers of an autoimmune skin disease – psoriasis*, GPB 2015, 13(4), 224–233, doi: 10.1016/j.gpb.2015.04.002.
39. Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E., Aphale A., Sigmarsdottir A.A., Gunnarsson S.I. i wsp., *Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation*, BJD 2008, 159(2), 342–350, doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08655.x.
40. Johnston A., Xing X., Guzman A.M., Riblett M.B., Loyd C.M., Ward N.L. i wsp., *IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte*

- antimicrobial peptide expression*, J. Immunol. 2011, 186(4), 2613–2622, doi: 10.4049/jimmunol.1003162.
41. Johnston A., Xing X., Wolterink L., Barnes D.H., Yin Z.Q., Reingold L. i wsp., *IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis*, J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 140(1), 109–120, doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.056.
 42. Joshi A.A., Lerman J.B., Dey A.K., Sajia A.P., Belur A.D., Elnabawi Y.A. i wsp., *Association between aortic vascular inflammation and coronary artery plaque characteristics in psoriasis*, JAMA Cardiol. 2018, 3(10), 949–956, doi: 10.1001/jamacardio.2018.2769.
 43. Kanda N., *Psoriasis: pathogenesis, comorbidities, and therapy updated*, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(6), 2979, doi: 10.3390/ijms22062979.
 44. Karadag A.S., Yavuz B., Ertugrul D.T., Akin K.O., Yalcin A.A., Deveci O.S. i wsp., *Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis*, Int. J. Dermatol. 2010, 49(6), 642–646, doi: 10.1111/j.1365-4632.2009.04358.x.
 45. Khunger N., Gupta D., Ramesh V., *Is psoriasis a new cutaneous marker for metabolic syndrome? A study in Indian patients*, Indian J. Dermatol. 2013, 58(4), 313–314.
 46. Ko H.-C., Jwa S.W., Song M., Kim M.B., Kwon K.S., *Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study*, J. Dermatol. 2010, 37(10), 894–899, doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00871.x.
 47. Kobayashi S.D., DeLeo F.R., *Role of neutrophils in innate immunity: a systems biology-level approach*, Wiley Interdiscip. Rev. Syst. Biol. Med. 2009, 1(3), 309–333, doi: 10.1002/wsbm.32.
 48. Komiya E., Tominaga M., Kamata Y., Suga Y., Takamori K., *Molecular and cellular mechanisms of itch in psoriasis*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(21), 8406, doi: 10.3390/ijms21218406.
 49. Kupetsky E.A., Mathers A.R., Ferris L.K., *Anti-cytokine therapy in the treatment of psoriasis*, Cytokine 2013, 61(3), 704–712, doi: 10.1016/j.cyto.2012.12.027.
 50. Lande R., Botti E., Jandus C., Dojcinovic D., Fanelli G., Conrad C. i wsp., *The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis*, Nat. Commun. 2014, 5, 5621, doi: 10.1038/ncomms6621.
 51. Lande R., Gregorio J., Facchinetti V., Chatterjee B., Wang Y.H., Homey B. i wsp., *Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide*, Nature 2007, 449(162), 564–569, doi: 10.1038/nature06116.
 52. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E., *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*, Curr. Opin. Immunol. 2017, 49, 1–8, doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
 53. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G., *Pathogenesis and therapy of psoriasis*, Nature 2007, 445(7130), 866–873, doi: 10.1038/nature05663.
 54. Lowes M.A., Suárez-Farinas M., Krueger J.G., *Immunology of psoriasis*, Annu. Rev. Immunol. 2014, 32, 227–55, doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120225.

55. Ma K., Yang L., Shen R., Kong B., Chen W., Liang J. i wsp., *Th17 cells regulate the production of CXCL1 in breast cancer*, Int. Immunopharmacol. 2018, 56, 320–329, doi: 10.1016/j.intimp.2018.01.026.
56. Mallon E., Bunce M., Savoie H., Rowe A., Newson R., Gotch F. i wsp., *HLA-C and guttate psoriasis*, Br. J. Dermatol. 2000, 143(6), 1177–1182, doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03885.x.
57. Mazzone P., Congestri M., Scudiero I., Polvere I., Voccola S., Zerillo L. i wsp., *UBAC1/KPC2 regulates TLR3 signaling in human keratinocytes through functional interaction with the CARD14/CARMA2sh-TANK complex*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(24), 9365, doi: 10.3390/ijms21249365.
58. Morizane S., Gallo R.L., *Antimicrobial peptides in the pathogenesis of psoriasis*, J. Dermatol. 2012, 39(3), 225–230, doi: 10.1111/j.1346-8138.2011.01483.x.
59. Morizane S., Yamasaki K., Mühleisen B., Kotol P.F., Murakami M., Aoyama Y. i wsp., *Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands*, J. Invest. Dermatol. 2012, 132(1), 135–143, doi: 10.1038/jid.2011.259.
60. Mosca M., Hong J., Haderler E., Hakimi M., Liao W., Bhutani T., *The role of IL-17 cytokines in psoriasis*, Immunotargets Ther. 2021, 10, 409–418, doi: 10.2147/ITT.S240891.
61. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I., Hiremagalore R., Chia N.V.C., Jenisch S. i wsp., *Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene*, Am. J. Hum. Genet. 2006, 78(5), 827–851, doi: 10.1086/503821.
62. Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., Homey B., Gombert M., Boyman O. i wsp., *Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon – alpha production*, J. Exp. Med. 2005, 202(1), 135–143, doi: 10.1084/jem.20050500.
63. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J., *Psoriasis*, N. Engl. J. Med. 2009, 361(5), 496–509, doi: 10.1056/NEJMra0804595.
64. Okan G., Baki A.M., Yorulmaz E., Dogru-Abbasoglu S., Vural P., *Serum visfatin, fetuin-A, and pentraxin 3 levels in patients with psoriasis and their relations to disease severity*, J. Clin. Lab. Anal. 2016, 30(4), 284–289, doi: 10.1002/jcla.21850.
65. Opiari A.W., Boguski M.S., Dixit V.M., *The A20 cDNA induced by tumor necrosis factor alpha encodes a novel type of zinc finger protein*, J. Biol. Chem. 1990, 265(25), 14705–14708.
66. Ortonne J.P., Chimenti S., Luger T., Puig L., Reid F., Trüeb R.M., *Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2009, 23(12), 1435–1444, doi: 10.1111/j.1468-3083.-2009.03372.x.
67. Peñaloza H.F., van der Geest R., Ybe J.A., Standiford T.J., Lee J.S., *Interleukin – 36 cytokines in infectious and non-infectious lung diseases*, Front. Immunol. 2021, 12, 754702, doi: 10.3389/fimmu.2021.754702.
68. Puig L., Juliá A., Marsal S., *The pathogenesis and genetics of psoriasis*, Actas

- Dermosifiliogr. 2014, 105(6), 535–545, doi: 10.1016/j.ad.2012.11.006.
69. Rendon A., Schäkel K., *Psoriasis pathogenesis and treatment*, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(6), 1475, doi: 10.3390/ijms20061475.
 70. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F., *The inflammatory response in mild and in severe psoriasis*, Br. J. Dermatol. 2004, 150(5), 917–928, doi: 10.1111/j.1365-2133.2004.05984.x.
 71. Rodriguez-Cerdeira C., Cordeiro-Rodriguez M., Carnero-Gregorio M., López-Barcenas A., Martinez-Herrera E., Fabbrocini G. i wsp., *Biomarkers of inflammation in obesity-psoriatic patients*, Mediators Inflamm. 2019, doi: 10.1155/2019/7353420.
 72. Rodriguez M.S., Egana I., Lopiz-Otsoa F., Aillet F., Lopez-Mato M.P., Dorronoso A. i wsp., *The RING ubiquitin E3 RNF114 interacts with A20 and modulates NF- κ B activity and T-cell activation*, Cell Death Dis. 2014, 5(8), doi: 10.1038/cddis.2014.366.
 73. Sagoo G.S., Tazi-Ahnini R., Barker J.W.N., Elder J.T., Nair R.P., Samuelsen L. i wsp., *Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population*, J. Invest. Dermatol. 2004, 122 (6), 1401–1405, doi: 10.1111/j.0022-202X.2004.22607.x.
 74. Santini S.M., Lapenta C., Donati S., Spadaro F., Belardelli F., Ferrantini M., *Interferon- α -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12*, PLoS One 2011, 6(2), doi: 10.1371/journal.pone.0017364.
 75. Seneczko F., *Łuszczycza i choroby współistniejące. Część 1. Systemowe choroby zapalne*, Dermatologia Praktyczna 2020, 4, 22–31.
 76. Seneczko F., *Łuszczycza i choroby współistniejące. Część 2. Choroby autoimmunologiczne*, Dermatologia Praktyczna 2021, 1, 4–15.
 77. Seneczko F., *Białka nadrodziny pentraksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023.
 78. Seneczko M., *Rola autofagii w wybranych chorobach skóry*, Dermatologia Praktyczna 2020, 3(68), 49–60.
 79. Silva R.L., Lopes A.H., Guimaraes R.M., Cunha T.M., *CXCL1/CXCR2 signaling in pathological pain: Role in peripheral and central sensitization*, Neurobiol. Dis. 2017, 105, 109–116, doi: 10.1016/j.nbd.2017.06.001.
 80. Sims J.E., Smith D.E., *The IL-1 family: regulators of immunity*, Nat. Rev. Immunol. 2010, 10(2), 89–102, doi: 10.1038/nri2691.
 81. Steinman R.M., Banchereau J., *Taking dendritic cells into medicine*, Nature 2007, 449(7161), 419–426, doi: 10.1038/nature06175.
 82. Strange A., Capon F., Spencer C.C.A., Knight J., Weale M.E., Allen M.H. i wsp., *A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1*, Nat. Genet. 2010, 42(11), 985–990, doi: 10.1038/ng.694.

83. Takahashi T., Yamasaki K., *Psoriasis and antimicrobial peptides*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(18), 6791, doi: 10.3390/ijms21186791.
84. Takemoto A., Cho O., Morohoshi Y., Sugita T., Muto M., *Molecular characterization of the skin fungal microbiome in patients with psoriasis*, J. Dermatol. 2015, 42(2), 166–170, doi: 10.1111/1346-8138.12739.
85. Tamer F., Avci E., *Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study*, Croat. Med. J. 2020, 61(4), 333–337, doi: 10.3325/cmj.2020.61.333.
86. Tobin A.M., Hackett C.B., Rogers S., Collins P., Richards H.L., O'Shea D. i wsp., *Body mass index, waist circumference and HOMA-IR correlate with the Psoriasis Area and Severity Index in patients with psoriasis receiving phototherapy*, Br. J. Dermatol. 2014, 171(2), 436–438, doi: 10.1111/bjd.12914.
87. Towne J.E., Renshaw B.R., Douangpanya J., Lipsky B.P., Shen M., Gabel C.A. i wsp., *Interleukin-36 (IL-36) ligands require processing for full agonist (IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ) or antagonist (IL-36Ra) activity*, J. Biol. Chem. 2011, 286(49), 42594–42602, doi: 10.1074/jbc.M111.267922.
88. Ucak S., Ekmekci T.R., Basat O., Koslu A., Altuntas Y., *Comparison of various insulin sensitivity in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2006, 20(5), 517–522, doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01499.x.
89. Vena G.A., Vestita M., Cassano N., *Psoriasis and cardiovascular disease*, Dermatol. Ther. 2010, 23(2), 144–151, doi: 10.1111/j.1529-8019.2010.01308.x.
90. Villanova F., Di Meglio P., Nestle F.O., *Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis*, Ann. Rheum. Dis. 2013, 72 (suppl. 2), 104–110, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203037.
91. Wu X., Song J., Zhang Y., Kuai L., Liu C., Ma X. i wsp., *Exploring the role of autophagy in psoriasis pathogenesis: insights into sustained inflammation and dysfunctional keratinocyte differentiation*, Int. Immunopharmacol. 2024, 135, doi: 10.1016/j.intimp.2024.112244.
92. Yang B., Good D., Mosaib T., Liu W., Ni G., Kaur J. i wsp., *Significance of LL-37 on immunomodulation and disease outcome*, Biomed Res. Int. 2020, doi: 10.1155/2020/8349712.
93. Yanusbaeva M., Valiev R., Bilalov F., Sultanova Z., Sharipova L., Yunusbayev B., *Psoriasis patients demonstrate HLA-Cw*06:02 allele dosage-dependent T cell proliferation when treated with hair follicle-derived keratin 17 protein*, Sci. Rep. 2018, 8(1), 6098, doi: 10.1038/s41598-018-24491-z.

Łuszczycza krostkowa uogólniona

1. Adam B., Calikoglu E., *Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2004, 18(3), 318–320, doi: 10.1111/j.1468-3083.2004.00907.x.

2. Augey F., Renaudier P., Nicolas J.F., *Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey*, Eur. J. Dermatol. 2006, 16(6), 669–673.
3. Choon S.E., Navarini A.A., Pinter A., *Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis*, Am. J. Clin. Dermatol. 2022, 23 (suppl. 1), 21–29, doi: 10.1007/s40257-021-00654-z.
4. Gooderham M.J., Van Voorhees A.S., Lebwohl M.G., *An update on generalized pustular psoriasis*, Expert. Rev. Clin. Immunol. 2019, 15(9), 907–919.
5. Hussain S., Berki D.M., Choon S.E., Burden A.D., Allen M.H., Arostegui J.I. i wsp., *IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis*, J. Allergy Clin. Immunol. 2015, 135(4), 1067–1070. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.043.
6. Johnston A., Xing X., Wolterink L., Barnes D.H., Yin Z.Q., Reingold L. i wsp., *IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis*, J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 140(1), 109–120, doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.056.
7. Jordan C.T., Cao L., Roberson E.D.O., Duan S., Helms C.A., Nair R.P. i wsp., *Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis*, Am. J. Hum. Genet. 2012, 90(5), 796–808, doi: 10.1016/j.ajhg.2012.03.013.
8. Kim H.A., Jeon J.Y., An J.M., Koh B.R., Suh C.H., *C-reactive protein is a more sensitive and specific marker for diagnosing bacterial infections in systemic lupus erythematosus compared to S100A8/A9 and procalcitonin*, J. Rheumatol. 2012, 39(4), 728–734, doi: 10.3899/jrheum.111044.
9. Körber A., Mössner R., Renner R., Sticht H., Wilsman-Theis D., Schulz P. i wsp., *Mutations in IL36RN in patients with generalized pustular psoriasis*, J. Invest. Dermatol. 2013, 133(11), 2634–2637, doi: 10.1038/jid.2013.214.
10. Liang Y., Sarkar M.K., Tsoi L.C., Gudjonsson J.E., *Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease*, Curr. Opin. Immunol. 2017, 49, 1–8, doi: 10.1016/j.coi.2017.07.007.
11. Marrakchi S., Guigue P., Renshaw B.R., Puel A., Pei X.Y., Fraitag S. i wsp., *Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis*, N. Engl. J. Med. 2011, 365(7), 620–628, doi: 10.1056/NEJMoa1013068.
12. Navarini A.A., Burden A.D., Capon F., Mrowietz U., Puig L., Köks S. i wsp., *European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017, 31(11), 1792–1799, doi: 10.1111/jdv.14386.
13. Onoufriadis A., Simpson M.A., Pink A.E., Di Meglio P., Smith C.H., Pulabhatla V. i wsp., *Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis*, Am. J. Hum. Genet. 2011, 89(3), 432–437, doi: 10.1016/j.ajhg.2011.07.022.
14. Rendon A., Schäkel K., *Psoriasis pathogenesis and treatment*, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(6), 1475, doi: 10.3390/ijms20061475.

15. Seneczko F., *Białka nadrodziny pentraksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023, 137–173.
16. Setta-Kaffetzi N., Simpson M.A., Navarini A.A., Patel V.M., Lu H.C., Allen M.H. i wsp., *APIS3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking*, *Am. J. Hum. Genet.* 2014, 94(5), 790–797, doi: 10.1016/j.ajhg.2014.04.005.
17. Song G.G., Bae S.C., Lee Y.H., *Diagnostic accuracies of procalcitonin and C-reactive protein for bacterial infection in patients with systemic rheumatic diseases: a meta-analysis*, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015, 33(2), 166–173.
18. Sugiura K., Takemoto A., Yamaguchi M., Takahashi H., Shoda Y., Mitsuma T. i wsp., *The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin – 36 receptor antagonist*, *J. Invest. Dermatol.* 2013, 133(11), 2514–2521, doi: 10.1038/jid.2013.230.
19. Teng X., Wang Y., Lin N., Sun M., Wu J., *Evaluation of serum procalcitonin and C-reactive protein levels as biomarkers of Henoch-Schönlein purpura in pediatric patients*, *Clin. Rheumatol.* 2016, 35(3), 667–671, doi: 10.1007/s10067-014-2773-1.
20. Umezawa Y., Ozawa A., Kawasima T., Shimizu H., Terui T., Tagami H. i wsp., *Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity*, *Arch. Dermatol. Res.* 2003, 295(suppl. 1), 43–54, doi: 10.1007/s00403-002-0371-6.
21. Wang S., Xie Z., Shen Z., *Serum procalcitonin and C-reactive protein in the evaluation of bacterial infection in generalized pustular psoriasis*, *An. Bras. Dermatol.* 2019, 94(5), 542–548, doi: 10.1016/j.abd.2019.09.022.
22. Wilsmann-Theis D., Schnell L.M., Ralser-Isselstein V., Bieber T., Schön M.P., Hüffmeier U. i wsp., *Successful treatment with interleukin-17A antagonist of generalized pustular psoriasis in patients without IL36RN mutations*, *J. Dermatol.* 2018, 45(7), 850–854, doi: 10.1111/1346-8138.14318.
23. Yilmaz S.B., Cicek N., Coskun M., Yegin O., Alpsoy E., *Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis*, *Arch. Dermatol. Res.* 2012, 304(6), 465–469, doi: 10.1007/s00403-012-1229-1.
24. Yu J., Xu B., Huang Y., Zhao J., Wang S., Wang H. i wsp., *Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus*, *Mod. Rheumatol.* 2014, 24(3), 457–463, doi: 10.3109/14397595.2013.844391.

Łuszczycowe zapalenie stawów

1. Barnas J.L., Ritchlin C.T., *Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis*, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2015, 41(4), 643–663, doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.006.
2. Boutet M.A., Narviani A., Afflitto G.G., Pitzalis C., *Role of the IL-23/*

- IL-17 axis in psoriasis and psoriatic arthritis: The clinical importance of its divergence in skin and joints*, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19(2), 530, doi: 10.3390/ijms19020530.
3. Chen J., Yuan F., Fan X., Wang Y., *Psoriatic arthritis: A systematic review of non-HLA genetic studies and important signaling pathway*, Int. J. Rheum. Dis. 2020, 23(10), 1288–1296, doi: 10.1111/1756-185X.13879.
 4. Chimenti M.S., Caso F., Alivernini S., De Martino E., Costa L., Tulusso B. i wsp., *Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease*, Autoimmun. Rev. 2019, 18(6), 565–575, doi: 10.1016/j.autrev.2018.11.007.
 5. Chimenti M.S., Triggianese P., Nucetelli M., Terracciano C., Crisanti A., Guarino M.D. i wsp., *Auto-reactions, autoimmunity and psoriatic arthritis*, Autoimmun. Rev. 2015, 14(12), 1142–1146, doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.003.
 6. Conigliaro P., Chimenti M.S., Triggianese P., Sunzini F., Novelli L., Perricone C. i wsp., *Autoantibodies in inflammatory arthritis*, Autoimmun. Rev. 2016, 15(7), 673–683, doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.003.
 7. Diani M., Cassiano F., Marongiu L., Longhi M., Altomare A., Pigatto P.D. i wsp., *Increased frequency of activated CD8+ T cell effectors in patients with psoriatic arthritis*, Sci. Rep. 2019, 9(1), 10870, doi: 10.1038/s41598-019-47310-5.
 8. Dolcino M., Lunardi C., Ottria A., Tinazzi E., Patuzzo G., Puccetti A., *Crossreactive autoantibodies directed against cutaneous and joint antigens are present in psoriatic arthritis*, PLOS One 2014, 9(12), doi: 10.1371/journal.pone.0115424.
 9. Emmungil H., Ilgen U., Direskeneli R.H., *Autoimmunity in psoriatic arthritis: pathophysiological and clinical aspects*, Turk. J. Med. Sci. 2021, 51(4), 1601–1614, doi: 10.3906/sag-2011-235.
 10. Gottlieb A.B., Mease P.J., Jackson J.M., Eisen D., Xia H.A., Asare C. i wsp., *Clinical characteristics of psoriatic arthritis and psoriasis in dermatologists' offices*, J. Dermatolog. Treat. 2006, 17(5), 279–287, doi: 10.1080/09546630600823369.
 11. Hüffmeier U., Uebe S., Ekici A.B., Bowes J., Giardina E., Korendowych E. i wsp., *Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis*, Nat. Genet. 2010, 42(11), 996–999, doi: 10.1038/ng.688.
 12. Isha, Jain V.K., Lal H., *C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis*, Indian J. Clin. Biochem. 2011, 26(3), 309–311, doi: 10.1007/s12291-011-0132-4.
 13. Jiang S., Hinchliffe T.E., Wu T., *Biomarkers of an autoimmune skin disease – psoriasis*, GPB 2015, 13(4), 224–233, doi: 10.1016/j.gpb.2015.04.002.
 14. Korkus D., Gazitt T., Cohen A.D., Feldhamer I., Lavi I., Haddad A. i wsp., *Increased prevalence of systemic lupus erythematosus comorbidity in patients with psoriatic arthritis: A population-based case-control study*, J. Rheumatol.

- 2021, 48(2), 207–213, doi: 10.3899/jrheum.190940.
15. Laborde C.M., Larzabal L., González-Cantero A., Castro-Santos P., Diaz-Pena R., *Advances of genomic medicine in psoriatic arthritis*, J. Pers. Med. 2022, 12(1), 35, doi: 10.3390/jpm12010035.
16. Lindqvist U., Rudsander A., Boström A., Nilsson B., Michaëlsson G., *IgA antibodies to gliadin and coeliac disease in psoriatic arthritis*, Rheumatology (Oxford) 2002, 41(1), 31–37, doi: 10.1093/rheumatology/41.1.31.
17. Matuszewska A., Madej M., Wiland P., *Markery immunologiczne reumatoidalnego zapalenia stawów*, Postepy Hig. Med. Dosw. (online) 2016, 70, 251–257.
18. Mensah K.A., Schwarz E.M., Ritchlin C.T., *Altered bone remodeling in psoriatic arthritis*, Curr. Rheumatol. Rep. 2008, 10(4), 311–317, doi: 10.1007/s11926-008-0050-5.
19. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I., Hiremagalore R., Chia N.V.C., Jenisch S. i wsp., *Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene*, Am. J. Hum. Genet. 2006, 78(5), 827–851, doi: 10.1086/503821.
20. Ogdie A., Weiss P., *The epidemiology of psoriatic arthritis*, Rheum. Dis. Clin. North. Am. 2015, 41(4), 545–568, doi: 10.1016/j.rdc.2015.07.001.
21. O’Rielly D.D., Rahman P., *Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis*, Nat. Rev. Rheumatol. 2011, 7(12), 718–732, doi: 10.1038/nr-rheum.2011.169.
22. Puig L., Juliá A., Marsal S., *The pathogenesis and genetics of psoriasis*, Actas Dermosifiliogr. 2014, 105(6), 535–545, doi: 10.1016/j.ad.2012.11.006.
23. Pukšić S., Bolton-King P., Sexton J., Michelsen B., Kvien T.K., Hammer H.B., *DAPSA and ultrasound show different perspectives of psoriatic arthritis disease activity: results from a 12-month longitudinal observational study in patients starting treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs*, RMD Open 2018, 4(2), doi: 10.1136/rmdopen-2018-000765.
24. Rendon A., Schäkel K., *Psoriasis pathogenesis and treatment*, Int. J. Mol. Sci. 2019, 20(6), 1475, doi: 10.3390/ijms20061475.
25. Ritchlin C.T., Colbert R.A., Gladman D.D., *Psoriatic arthritis*, N. Engl. J. Med. 2017, 376(10), 957–970, doi: 10.1056/NEJMr1505557.
26. Rombach I., Tucker L., Tillett W., Jadon D., Watson M., Francis A. i wsp., *Clinical effectiveness of symptomatic therapy compared with standard step-up care for the treatment of low-impact psoriatic oligoarthritis: the two-arm parallel group randomised POISE feasibility study*, Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. 2022, 13, doi: 10.1177/1759720 × 211057668.
27. Schoels M.M., Aletaha D., Alasti F., Smolen J.S., *Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score*, Ann. Rheum. Dis. 2016, 75(5), 811–818, doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507.
28. Siebert S., Sweet K., Dasgupta B., Campbell K., McInnes I.B., Loza M.J., *Responsiveness of serum C-reactive protein*,

- interleukin-17A, and interleukin-17F levels to ustekinumab in psoriatic arthritis: Lessons from two phase III, multicenter, double-blind, placebo-controlled trials*, *Arthritis Rheumatol.* 2019, 71(10), 1660–1669, doi: 10.1002/art.40921.
29. Simon D., Kampylafka E., Hueber A.J., *Novel molecular mechanisms in the pathophysiology of psoriatic arthritis*, *Z. Rheumatol.* 2018, 77(9), 776–782, doi: 10.1007/s00393-018-0503-9.
 30. Stoll M.L., Zurakowski D., Nigrovic L.E., Nichols D.P., Sundel R.P., Nigrovic P.A., *Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations*, *Arthritis Rheum.* 2006, 54(11), 3564–3572, doi: 10.1002/art.22173.
 31. Stuart P.E., Nair R.P., Tsoi L.C., Tejasvi T., Das S., Kang H.M. i wsp., *Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture*, *AJHG* 2015, 97(6), 816–836, doi: 10.1016/j.ajhg.2015.10.019.
 32. Takahashi T., Yamasaki K., *Psoriasis and antimicrobial peptides*, *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(18), 6791, doi: 10.3390/ijms21186791.
 33. Tamer F., Avci E., *Serum C-reactive protein to albumin ratio as a novel inflammation biomarker in psoriasis patients treated with adalimumab, ustekinumab, infliximab, and secukinumab: a retrospective study*, *Croat. Med. J.* 2020, 61(4), 333–337, doi: 10.3325/cmj.2020.61.333.
 34. Veale D.J., Ritchlin C., FitzGerald O., *Immunopathology of psoriasis and psoriatic arthritis*, *Ann. Rheum. Dis.* 2005, 64 (suppl. 2), 26–29, doi: 10.1136/ard.2004.031740.
 35. Yamada Y., Inui K., Okano T., Mandai K., Mamoto K., Koike T. i wsp., *Ultrasound assessment, unlike clinical assessment, reflects enthesitis in patients with psoriatic arthritis*, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2021, 39(1), 139–145, doi: 10.55563/clinexprheumatol/u8qc6c.
 36. Zohar A., Cohen A.D., Bitterman H., Feldhamer I., Greenber-Dotan S., Lavi I. i wsp., *Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis*, *Clin. Rheumatol.* 2016, 35(11), 2679–2684, doi: 10.1007/s10067-016-3374-y.

Rola autofagii w łuszczycy

1. Akinduro O., Sully K., Patel A., Robinson D.J., Chikh A., McPhail G. i wsp., *Constitutive autophagy and nucleophagy during epidermal differentiation*, *J. Invest. Dermatol.* 2016, 136(7), 1460–1470.
2. Amer A.S., Samaka R.M., Moftah N.H., *Beclin1 in psoriasis: an immunohistochemical study*, *Clin. Exp. Dermatol.* 2021, 46(5), 851–860, doi: 10.1111/ced.14554.
3. Anguiano J., Garner T.P., Mahalingam M., Das B.C., Gavathiotis E., Cuervo A.M., *Chemical modulation of chaperone-mediated autophagy by retinoic acid derivatives*, *Nat. Chem. Biol.* 2013, 9(6), 374–382, doi: 10.1038/nchembio.1230.
4. Bai R., Wu S., Liu X., Xing Z., Luo R., Zhang W. i wsp., *Bioinformatic analysis*

- to identify and cellular experiments to validate autophagy-related genes in psoriasis, *Comb. Chem. High Throughput Screen.* 2024, 27(9), 1318–1328, doi: 10.2174/0113862073238968230920054712.
5. Buerger C., Malisiewicz B., Eiser A., Hardt K., Boehncke W.H., *Mammalian target of rapamycin and its downstream signalling components are activated in psoriatic skin*, *Br. J. Dermatol.* 2013, 169(1), 156–159, doi: 10.1111/bjd.12271.
 6. Chan J.R., Blumenschein W., Murphy E., Diveu C., Wiekowski M., Abbondanzo S. i wsp., *IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-2-R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis*, *J. Exp. Med.* 2006, 203(12), 2577–2587, doi: 10.1084/jem.20060244.
 7. Chikh A., Sanzà P., Raimondi C., Akin-duro O., Warnes G., Chiorino G. i wsp., *iASPP is a novel autophagy inhibitor in keratinocytes*, *J. Cell Sci.* 2014, 127(14), 3079–3093, doi: 10.1242/jcs.144816.
 8. Choi M.S., Chae Y.J., Choi J.W., Chang J.E., *Potential therapeutic approaches through modulating the autophagy process for skin barrier dysfunction*, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(15), 7869, doi: 10.3390/ijms22157869.
 9. Davis L.I., Blobel G., *Identification and characterization of a nuclear pore complex protein*, *Cell* 1986, 45(5), 699–709, doi: 10.1016/0092-8674(86)90784-1.
 10. Douroudis K., Kingo K., Ytaks T., Reimann E., Raud K., Rätsep R. i wsp., *Polymorphisms in the ATG11L gene are associated with psoriasis vulgaris*, *Acta Derm. Venereol.* 2012, 92(1), 85–87, doi: 10.2340/00015555-1183.
 11. El-Hamd M.A., Abdel-Hamd S., Hamdy A.T., Abdelhamed A., *Increased serum ATG5 as a marker of autophagy in psoriasis vulgaris patients: a cross-sectional study*, *Arch. Dermatol. Res.* 2024, 316(8), 491, doi: 10.1007/s00403-024-03219-2.
 12. Farag A.G.A., Shoaib M.A., Samaka R.M., Abdou A.G., Mandour M.M., Ibrahim R.A.L., *Progranulin and beta-catenin in psoriasis: An immunohistochemical study*, *J. Cosmet. Dermatol.* 2019, 18(6), 2019–2026, doi: 10.1111/jocd.12966.
 13. Fu N., Yang X., Chen L., *Nucleophagy plays a major role in human diseases*, *Curr. Drug. Targets.* 2018, 19(15), 1767–1773, doi: 10.2174/138945011966618051811235.
 14. Hailfinger S., Schulze-Osthoff K., *Impaired autophagy in psoriasis and atopic dermatitis: a new therapeutic target?*, *J. Invest. Dermatol.* 2021, 141(12), 2775–2777, doi: 10.1016/j.jid.2021.06.006.
 15. Inoki K., Kim J., Guan K.-L., *AMPK and mTOR in cellular energy homeostasis and drug targets*, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2012, 52, 381–400, doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010611-134537.
 16. Kankanamalage S.G., Lee A.Y., Wichaidit C., Lorente-Rodriguez A., Shah A.M., Stippec S. i wsp., *WNK1 is an unexpected autophagy inhibitor*, *Autophagy* 2017, 13(5), 969–970, doi: 10.1080/15548627.2017.1286431.

17. Karabowicz P., Weoński A., Ostrowska H., Waeg G., Zarkovic N., Skrzydlewska E., *Reduced proteasome activity and enhanced autophagy in blood cells of psoriatic patients*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(20), 7608, doi: 10.3390/ijms21207608.
18. Karbach S., Croxford A.L., Oelze M., Schüler R., Minwegen D., Wegner J. i wsp., *Interleukin 17 drives vascular inflammation, endothelial dysfunction, and arterial hypertension in psoriasis-like skin disease*, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2014, 34(12), 2658–2668, doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304108.
19. Kim Y.C., Guam K.-L., *mTOR: a pharmacologic target for autophagy regulation*, J. Clin. Invest. 2015, 125(1), 25–32, doi: 10.1172/JCI73939.
20. Kim H.R., Kang S.Y., Kim H.O., Park C.W., Chung B.Y., *Role of aryl hydrocarbon receptor activation and autophagy in psoriasis-related inflammation*, Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(6), 2195, doi: 10.3390/ijms21062195.
21. Kim J.E., Kim H.R., Kang S.Y., Jung M.J., Heo N.H., Lee H.J. i wsp., *Aryl hydrocarbon receptor and autophagy-related protein microtubule-associated protein in light chain 3 expression in psoriasis*, Ann. Dermatol. 2021, 33(2), 138–146, doi: 10.5021/ad.2021.33.2.138.
22. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), 1817, doi: 10.3390/biomedicines10081817.
23. Kim H.-S., Ren G., Kim T., Bhatnagar S., Yang Q., Bahk Y.Y. i wsp., *Metformin reduces saturated fatty acid-induced lipid accumulation and inflammatory response by restoration of autophagic flux in endothelial cells*, Sci. Rep. 2020, 10(1), 13523, doi: 10.1038/s41598-020-70347-w.
24. Klapan K., Frangež Ž., Markov N., Yousefi S., Simon D., Simon H.U., *Evidence for lysosomal dysfunction within the epidermis in psoriasis an atopic dermatitis*, J. Invest. Dermatol. 2021, 141(12), 2838–2848, doi: 10.1016/j.jid.2021.05.016.
25. Klapan K., Simon D., Karaulov A., Gomzikova M., Rizvanov A., Yousefi S. i wsp., *Autophagy and skin diseases*, Front. Pharmacol. 2022, 13, doi: 10.3389/fphar.2022.844756.
26. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Md Noor S., *Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications*, Biomolecules 2020, 10(2), 291, doi: 10.3390/biom10020291.
27. Lee I.G., Lee B.J., *Aurora kinase A regulation by cysteine oxidative modification*, Antioxidants (Basel) 2023, 12(2), 531, doi: 10.3390/antiox12020531.
28. Lee H.-M., Shin D.M., Yuk J.M., Shi G., Choi D.K., Lee S.H. i wsp., *Autophagy negatively regulates keratinocyte inflammatory responses via scaffolding protein p62/SQSTM1*, J. Immunol. 2011, 186(2), 1248–1258, doi: 10.4049/jimmunol.1001954.
29. Li J., Hou H., Zhou L., Wang J., Liang J., Li J. i wsp., *Increased angiogenesis and migration of dermal microvascular endothelial cells from patients with*

- psoriasis, *Exp. Dermatol.* 2021, 30(7), 973–981, doi: 10.1111/exd.14329.
30. Li X.M., Jung K.E., Yim S.H., Hong D.K., Kim C.D., Hong J.Y. i wsp., *Autophagy suppresses Toll-like receptor 3-mediated inflammatory reaction human epidermal keratinocytes*, *BioMed Res. Int.* 2020, doi: 10.1155/2020/4584626.
 31. Liang N., Zhang K., *The link between autophagy and psoriasis*, *Acta Histochem.* 2024, 126(4), doi: 10.1016/j.acthis.2024.152166.
 32. Lin Y., Wu X., Yang Y., Wu Y., Xiang L., Zhang C., *The multifaceted role of autophagy in skin autoimmune disorders: a guardian or culprit?* *Front. Immunol.* 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1343987.
 33. Liu R., Li X., Ma H., Yang Q., Shang Q., Song L. i wsp., *Spermidine endows macrophages anti-inflammatory properties by inducing mitochondrial superoxide-dependent AMPK activation, Hif-1 α upregulation and autophagy*, *Free Radic. Biol. Med.* 2020, 161, 339–350, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.029.
 34. Ma H.-L., Li S.L.J., Napierata L., Benoit S., Senices M., Gill D. i wsp., *IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation*, *J. Clin. Invest.* 2008, 118(2), 597–607, doi: 10.1172/JCI33263.
 35. Machado D.T., Brustolini O.J.B., Martins Y.C., Maia M.A.G.M., de Vasconcelos A.T.R., *Inference of differentially expressed genes using generalized linear mixed models in a pairwise fashion*, *PeerJ* 2023, 11, doi: 10.7717/peerj.15145.
 36. Mahil S.K., Twelves S., Farkas K., Setta-Kaffrtzi N., Burden A.D., Gach J.E. i wsp., *APIS3 mutations cause skin autoinflammation by disrupting keratinocyte autophagy and up-regulating IL-36 production*, *J. Invest. Dermatol.* 2016, 136(11), 2251–2259, doi: 10.1016/j.jid.2016.06.618.
 37. Meng N., Wu L.L., Gao J.N., Zhao J., Su L., Su H. i wsp., *Lipopolysaccharide induces autophagy through BIRC2 in human umbilical vein endothelial cells*, *J. Cell Physiol.* 2010, 225(1), 174–179, doi: 10.1002/jcp.22210.
 38. Noguchi S., Honda S., Saitoh T., Matsu-mura H., Nishimura E., Akira S. i wsp., *Beclin 1 regulates recycling endosome and is required for skin development in mice*, *Commun. Biol.* 2019, 2, 37, doi: 10.1038/s42003-018-0279-0.
 39. Orshal J.M., Khalil R.A., *Reduced endothelial NO-cGMP-mediated vascular relaxation and hypertension in IL-6-infused pregnant rats*, *Hypertension* 2004, 43(2), 434–444, doi: 10.1161/01.HYP.0000113044.46326.98.
 40. Rajawat Y., Hilioti Z., Bossis I., *Autophagy: a target for retinoic acids*, *Autophagy* 2010, 6(8), 1224–1226, doi: 10.4161/auto.6.8.13793.
 41. Ren Y., Dong H., Jin R., Jiang J., Zhang X., *TRIM22 activates PI3K/Akt/mTOR pathway to promote psoriasis through enhancing cell proliferation and inflammation and inhibiting autophagy*, *Cutan. Ocul.*

- Toxicol. 2022, 41(4), 304–309, doi: 10.1080/15569527.2022.2127750.
42. Roy T., Banang-Mbeumi S., Boateng S.T., Ruiz E.M., Chamcheu R.C.N., Kang L. i wsp., *Dual targeting of mTOR/IL-17A and autophagy by fisetin alleviates psoriasis-like skin inflammation*, Front. Immunol. 2023, 13, doi: 10.3389/fimmu.2022.1075804.
 43. Rubina K.A., Sysoeva V.Y., Zagorujko E I., Tsokolaeva Z.I., Kurdina M.I., Parfyonova Y.V. i wsp., *Increased expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in psoriatic skin and in basal cell carcinomas*, Arch. Dermatol. Res. 2017, 309(6), 433–442, doi: 10.1007/s00403-017-1738-z.
 44. Sil P., Wong S.W., Martinez J., *More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.
 45. Smolarczyk R., Cichoń T., Jarosz M., Szala S., *HMGB1 – rola w progresji i terapii przeciwnowotworowej*, Postepy Hig. Med. Dosw. (online), 2012, 66, 913–920.
 46. Sukseree S., Bakiri L., Palomo-Irigoyen M., Uluçkan O., Petzelbauer P., Wagner E.F., *Sequestosome 1/p62 enhances chronic skin inflammation*, J. Allergy Clin. Immunol. 2021, 147(6), 2386–2393, doi: 10.1016/j.jaci.2021.02.028.
 47. Tang H., Tang X., Guo Z., Cheng H., Zheng X., Chen G. i wsp., *AURKA facilitates the psoriasis-related inflammation by impending autophagy-mediated AIM2 inflammasome suppression*, Immunol. Lett. 2021, 240, 98–105, doi: 10.1016/j.imlet.2021.10.004.
 48. van Buijnum J.R., Buurman W.A., Griffioen A.W., *Convergence and amplification of toll-like receptor (TLR) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) signaling pathways via high mobility group B1 (HMGB1)*, Angiogenesis 2008, 11(1), 91–99, doi: 10.1007/s10456-008-9093-5.
 49. Varshney P., Saini N., *PI3K/AKT/mTOR activation and autophagy inhibition plays a key role in increased cholesterol during IL-17A mediated inflammatory response in psoriasis*, Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis. 2018, 1864(5), 1795–1803, doi: 10.1016/j.bbadis.2018.02.003.
 50. von Stebut E., Boehncke W.H., Ghoreschi K., Gori T., Kaya Z., Thaci D. i wsp., *IL-17A in psoriasis and beyond: cardiovascular and metabolic implications*, Front. Immunol. 2020, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.03096.
 51. Walsh M.C., Lee J.E., Choi Y., *Tumor necrosis factor receptor associated factor 6 (TRAF6) regulation of development, function, and homeostasis of the immune system*, Immunol. Rev. 2015, 266(1), 72–92, doi: 10.1111/imr.12302.
 52. Wang J., Kaplan N., Wang S., Yang W., Wang L., He C. i wsp., *Autophagy plays a positive role in induction of epidermal proliferation*, FASEB J. 2020, 34(8), 10667, doi: 10.1096/fj.202000770RR.
 53. Wang J., Zhou L., Hou H., Li J., Zhao X., Li J. i wsp., *IL-17A is involved in the hyperplasia blood vessels in local lesions of psoriasis by inhibiting autophagy*, J. Cosmet. Dermatol. 2024, 23(1), 326–338, doi: 10.1111/jocd.15975.

54. Wang R.C., Levine B., *Calcipotriol induces autophagy in HeLa cells and keratinocytes*, J. Invest. Dermatol. 2011, 131(4), 990–993, 10.1038/jid.2010.423.
55. Wang Y., Rijal B., Xu M., Li Z., An Y., Zhang F. i wsp., *Renal denervation improves vascular endothelial dysfunction by inducing autophagy via AMPK/mTOR signaling activation in a rat model of type 2 diabetes mellitus with insulin resistance*, Acta Diabetol. 2020, 57(10), 1227–1243, 10.1007/s00592-020-01532-6.
56. Wang Z., Zhou H., Zheng H., Zhou X., Shen G., Teng X. i wsp., *Autophagy-based unconventional secretion of HMGB1 by keratinocytes plays a pivotal role in psoriatic skin inflammation*, Autophagy 2021, 17(2), 529–552, doi: 10.1080/15548627.2020.1725381.
57. Wu X., Song J., Zhang Y., Kuai L., Liu C., Ma X. i wsp., *Exploring the role of autophagy in psoriasis pathogenesis: insights into sustained inflammation and dysfunctional keratinocyte differentiation*, Int. Immunonopharmacol. 2024, 135, doi: 10.1016/j.intimp.2024.112244.
58. Yang Y., Wang H., Wang S., Xu M., Liu M., Liao M. i wsp., *GSK3 β signaling is involved in ultraviolet B-induced activation of autophagy in epidermal cells*, Int. J. Oncol. 2012, 41(5), 1782–1788, doi: 10.3892/ijo.2012.162.
59. Yin H., Wu H., Chen Y., Zhang J., Zheng M., Chen G. i wsp., *The therapeutic and pathogenic role of autophagy in autoimmune diseases*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01512.
60. Yoshihara N., Ueno T., Takagi A., Trejo J.A.O., Haruna K., Suga Y. i wsp., *The significant role of autophagy in the granular layer in normal skin differentiation and hair growth*, Arch. Dermatol Res. 2015, 307(2), 159–169, doi: 10.1007/s00403-014-1508-0.
61. Yu L., McPhee C.K., Zheng L., Mardones G.A., Rong Y., Peng J. i wsp., *Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR*, Nature 2010, 465(7300), 942–946, doi: 10.1038/nature09076.
62. Yu T., Zuber J., Li J., *Targeting autophagy in skin diseases*, J. Mol. Med. (Berl.) 2015, 93(1), 31–38, doi: 10.1007/s00109-014-1225-3.
63. Zhang L., Wang X.Q., Miao Y.M., Chen Z.Q., Qiang P., Cui L.Q. i wsp., *Magnetic ferroferric oxide nanoparticles induce vascular endothelial cell dysfunction and inflammation by disturbing autophagy*, J. Hazard. Mater. 2016, 304, 186–195, doi: 10.1016/j.jhazmat.2015.10.041.
64. Zheng W., Li X., Liu D., Li J., Yang S., Gao Z. i wsp., *Mechanical loading mitigates osteoarthritis symptoms by regulating endoplasmic reticulum stress and autophagy*, FASEB J. 2019, 33(3), 4077–4088, doi: 10.1096/fj.201801851R.
65. Zou A., Chen Y., Liu T., Yang T., Zhou B., *Identification and verification of three autophagy-related genes as potential biomarkers for the diagnosis of psoriasis*, Sci. Rep. 2023, 13(1), 22918, doi: 10.1038/s41598-023-49764-0.

Autofagia w łuszczycowym zapaleniu stawów

1. Silvagni E., Missiroli S., Patergani S., Bonococompagni C., D'Ugo C., Garaffoni C. i wsp., *Tofacitinib restores psoriatic arthritis fibroblast-like synoviocytes function via autophagy and mitochondrial quality control modulation*, J. Autoimmun. 2024, 143, doi: 10.1016/j.jaut.2023.103159.

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest wieloukładową, przewlekłą, złożoną chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się nadmierną odpowiedzią zapalną oraz poliklonalną autoimmunizacją przeciwko wielu autoantygenom. Chorobę cechuje obecność autoprzeciwciał wobec antygenów jądrowych, odkładanie się kompleksów immunologicznych oraz przewlekłe zapalenie narządów docelowych. Poza tym występują nieprawidłowości dotyczące komórek prezentujących antygen (*antigen-presenting cells* – APCs), limfocytów T i B oraz wydzielania cytokin. Dysfunkcja immunologiczna prowadzi do nieregulowanej stymulacji interferonem (IFN) i produkcji autoprzeciwciał.

Autoprzeciwciała i złożone kompleksów immunologicznych powodują uszkodzenia tkanek w nerkach, płucach, sercu, mięśniach, naczyniach, ośrodkowym układzie nerwowym, stawach i skórze. Poza tym w patogenezie SLE są rozważane czynniki immunometabolizmu, takie jak stres oksydacyjny mitochondriów, aktywacja

mechanistycznego celu rapamycyny, sygnalizacja wapniowa, wykorzystanie glukozy, degradacja tryptofanu, a także metaboliczna komunikacja między mikrobiotą jelitową a układem odpornościowym gospodarza. Wymienione zmiany leżą u podłoża znacznej zachorowalności i potencjalnej śmiertelności.

SLE występuje u około 3,4 miliona ludzi w skali świata, częściej u kobiet – stosunek mężczyzn do kobiet wynosi około 1:9. Współczynniki śmiertelności z powodu SLE są znacznie wyższe w krajach o niskim lub średnim statusie społecznym. Zasadnicze zmiany kliniczne obejmują zmęczenie, specyficzne dla SLE wysypki skórne, owrzodzenia jamy ustnej, łysienie oraz bóle stawów i mięśni.

Patogeneza SLE jest wieloczynnikowa – stanowiąca wypadkową czynników genetycznych, epigenetycznych, hormonalnych, środowiskowych oraz nieprawidłowości zarówno wrodzonego, jak i nabytego układu odpornościowego. Do głównych zaburzeń patogenetycznych należą nieprawidłowe różnicowanie komórek T, wady komórek dendrytycznych i komórek B oraz rozregulowane wytwarzanie IL-17. W efekcie wymienionych zaburzeń dochodzi do utraty tolerancji i/lub rozwoju stanu zapalnego tkanek.

Podłoże genetyczne

Z podatnością na SLE jest związanych kilka genów wrażliwości. Jednym z najważniejszych elementów genetycznych jest kompleks genu ludzkiego antygeny leukocytarne (*human leukocyte antigen* – HLA), który odgrywa kluczową rolę w odpowiedziach

autoimmunologicznych. Spośród licznych alleli wymienionego kompleksu, związanych z podatnością i ochroną przed ryzykiem rozwoju SLE, do najważniejszych i najsilniejszych w skali świata należy ludzki gen leukocyтары (HLA) klasy II (geny DRB1); jego DNA jest zaangażowane w patogenezę SLE.

W obrębie genów wrażliwości na SLE do zwiększonej podatności prowadzą interakcje gen–gen i gen środowisko. Nieprawidłowości genetyczne oddziałują na punkty kontrolne własnej tolerancji, co prowadzi do akumulacji autoreaktywnych dojrzałych limfocytów B oraz nadprodukcji autoprotektów. Poza genami związanymi z IL-17 i długimi niekodującymi RNA rolę podatności odgrywają mutacje genów, które kodują określone elementy układu immunologicznego, w tym składowe dopełniacza, a także receptory uczestniczące w odpowiedzi immunologicznej.

W obrębie całego genomu występuje ponad 100 polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (SNP) blisko związanych z SLE. Jednym z nich jest SNP rs2297550 zlokalizowany w regionie *IKBKE*. Wymieniony polimorfizm wywiera efekt regulacyjny związany z ludzkim białkiem IKK epsilon (IKKε: lekki łańcuch ε limfocytów B), które jest inhibitorem genu czynnika jądrowego podjednostki kinazy kappa-B epsilon (*inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon* – *IKBKE*), znanego również jako kinaza I-kappa-B epsilon lub IKKε. IKKε jest kinazą serynowo-treoninową, która należy do niekanonicznej rodziny kinaz IKB. IKKε odgrywa zasadniczą rolę w regulacji odpowiedzi zapalnych związanych z infekcjami

wirusowymi, w czym uczestniczy aktywacja sygnalizacji czynnika transkrypcyjnego NF-κB, który kontroluje ważne kaskady sygnałowe oraz pośredniczy w ekspresji szeregu cytokin prozapalnych, cząsteczek adhezyjnych, czynników wzrostu i białek antyapoptotycznych, a tym samym odgrywa istotną rolę w patogenezie chorób na podłożu immunologicznym, w tym SLE.

Kluczowe punkty SNP rs2297550 *IKBKE* są zlokalizowane w regionie pełniącym funkcję regulatorową transkrypcji – za ich pośrednictwem wymieniony wariant może regulować ekspresję *IKBKE* mRNA przez odpowiadające za zmienność poziomów ekspresji mRNA *loci* ilościowe cech ekspresyjnych (*expression quantitative trait loci* – eQTL). Wariant SNP rs2297550 może być zaangażowany w cechy kliniczne SLE poprzez regulowanie poziomów ekspresji mRNA *IKBKE*. IKKε wzmacnia antyapoptotyczną funkcję NF-κB w odpowiedzi na uszkodzenie DNA, natomiast IKKε może aktywizować czynnik martwicy nowotworu (TNF), w wyniku czego dochodzi do wywołania nieodwracalnej śmierci komórki. Mechanizm regulacji poziomów ekspresji *IKBKE* RNA matrycowy (*messenger RNA* – mRNA) przez wariant rs2297550 może być zaangażowany w patomechanizm SLE.

Białka kodowane przez geny ulegające mutacji prowadzą do dysfunkcji limfocytów T i B i do utraty tolerancji immunologicznej antygenów. Niedobory wymienionych czynników mogą się przyczyniać do rozwoju i progresji SLE. W tej mierze zwraca się uwagę na ekspresję genu *JUND*, który odgrywa rolę jako regulator proliferacji komórek B i funkcji odpornościowej.

Uwarunkowania środowiskowe

Ryzyko rozwoju SLE niosą czynniki środowiskowe zewnętrzne, w tym promieniowanie ultrafioletowe (UV) oraz czynniki zakaźne, zwłaszcza infekcje wirusowe, a także niektóre leki. Z kolei do głównych wewnętrznych czynników ryzyka zalicza się płeć żeńską i profil hormonalny.

Utrata ogólnoustrojowej tolerancji immunologicznej, spowodowanej zarówno przez liczne czynniki genetyczne, jak i środowiskowe skutkuje wytwarzaniem autoprzeciwciał, powstawaniem kompleksów immunologicznych i utrzymującym się stanem zapalnym.

Autoprzeciwciała

Istotę patogenезы SLE stanowi utrata tolerancji limfocytów B z następowym rozpoznaniem własnych antygenów i indukcją autoreaktywności. Utrata tolerancji następuje na etapie rozwoju komórek B; komórki pre-B w procesie dojrzewania do wydzielających przeciwciała komórek plazmatycznych otrzymują pozytywne lub negatywne sygnały, w wyniku czego uzyskują stan aktywacji, delecji lub anergii. Nieprawidłowa proliferacja komórek B zwiększa liczbę autoprzeciwciał. W regulacji dysfunkcji komórek B kluczową rolę odgrywa jednoniciowy RNA (miRNA). miRNA wpływa na metylację DNA, aktywację komórek B oraz ekspresję genów. Na komórki B miRNA wpływa poprzez kluczowe procesy, w tym proliferację, różnicowanie, tolerancję i apoptozę. Ponadto miRNA nasila stan zapalny oraz reakcje immunologiczne poprzez modulację interleukin 4 i 6 (IL-4, IL-6) oraz interferonu.

Poza wspomnianymi wyżej czynnikami genetycznymi akumulacja autoreaktywnych komórek plazmatycznych i autoprzeciwciał może być promowana przez czynniki zewnętrzne, takie jak cytokina – wytwarzana przez monocyty, makrofagi, neutrofile, komórki dendrytyczne oraz aktywowane limfocyty T, określana jako czynnik aktywujący komórki B (*B-cell activating factor* – BAFF), znany również jako czynnik nadrodziny liganda TNF 13B. Omawiana cytokina jest także aktywowana także przez cytokiny IL-4, IL-6 i IFN- α , które odgrywają kluczową rolę w amplifikacji wytwarzania autoprzeciwciał w przebiegu SLE.

Cechą charakterystyczną SLE są autoprzeciwciała:

- przeciwjądrowe (*antinuclear antibodies* – ANA) – są uznawane za markery diagnozy choroby na bardzo wczesnych etapach (okresy jedno- lub skąpoobjawowe) lub bez typowych objawów klinicznych (formy nietypowe), a także za markery rokowania choroby, niektóre z ich właściwości wykazują związek z cechami klinicznymi SLE;
- skierowane przeciwko dwuniciowemu DNA (*anti double-stranded DNA* – anti-dsDNA) – przeciwciała wykazują istotny związek z nefropatią, ale z mniejszą częstotliwością nadwrażliwości na światło;
- przeciwciała anty-Smith (anty-Sm) – są skierowane przeciwko siedmiu białkom (B/B', D1, D2, D3, E, F, G), które stanowią wspólny rdzeń małych rybonukleoprotein jądrowych (*small nuclear ribonucleoprotein* – snRNP) (U1, U2, U4, U5); przeciwciała anty-Sm

i anty-RNP mają największe znaczenie wśród przeciwciał przeciwdziałających i są skierowane przeciwko epitopom nieciągłym lub liniowym, które są albo zawarte w sekwencji białkowej, albo zmodyfikowane potranslacyjnie;

- antygen A i B związany z zespołem Sjögrena (*anti-Sjögrens syndrome-related antigen A and B* – anty-SSA/Ro, anty-SSB/La);
- przeciwciała antyfosfolipidowe (*antiphospholipid antibodies* – APL) – około 30% chorych z SLE wykazuje obecność przeciwciał antyfosfolipidowych, takich jak przeciwciała kardiolipinowe, anty- β 2-glikoproteina-I lub dodatni test antykoagulacyjny tocznia (przynajmniej jedno). APL wykazują związki ze zmianami hematologicznymi, śródmiąższową chorobą płuc, a także z mniejszą częstotliwością występowania owrzodzeń jamy ustnej. Z kolei u 15–20% występuje zespół antyfosfolipidowy (*antiphospholipid syndrome* – APS), cechujący się zwiększonym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej i/lub powikłaniami ciążowymi, udaru niedokrwiennego mózgu i zawału mięśnia sercowego.

Autoprzeciwciała pośredniczą w mechanizmach odpowiedzialnych za uszkodzenie tkanek i narządów oraz późniejsze objawy fenotypowe. Do kluczowych cech patogenety SLE należy tworzenie przeciwciał ANA łącznie z dysfunkcjonalną eliminacją prowadzącą do akumulacji kompleksów immunologicznych, ich wiązaniem z powierzchnią komórki i cytotoksycznością, reaktywnością z autoantygenami, ulegającymi ekspresji

na powierzchni komórek apoptotycznych, z wysoką akumulacją szczątków komórek apoptotycznych, penetracją do żywych komórek wraz z wiązaniem z reaktywnymi krzyżowo strukturami zewnątrzkomórkowymi. Wyzwalana ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna jest zależna od zajętej tkanki lub narządu. Z kolei o narządach docelowych decydują pochodzenie i specyfika autoprzeciwciał. Różne pochodzenie komórek wydzielniczych wpływa na miana w surowicy autoprzeciwciał o danej swoistości; wraz z aktywnością choroby ulegają zmianie miana anty-dsDNA, natomiast miana anty-Sm, anty-Ro, anty-La oraz antykardiolipina zmianom nie ulegają.

Śmierć komórkowa

W patogenezie SLE uczestniczą różne formy śmierci komórek, w tym apoptoza, wtórna martwica po apoptozie, NEToza, nekroptoza oraz piroptoza – rozregulowanie szlaków śmierci komórkowej przyczynia się do uwalniania struktur molekularnych, związanych z uszkodzeniem (*damage-associated molecular patterns* – DAMP), i autoantygenów, co powoduje uszkodzenie tkanek.

Charakterystyka kliniczna

Choroba dotyczy głównie kobiet w wieku rozrodczym. Przebieg jest nieprzewidywalny, z możliwymi okresami zaostrzeń i remisji.

Objawy chorobowe mogą się rozwijać w różnych narządach lub tkankach organizmu, takich jak skóra, stawy, układy naczyniowo-mózgowy lub nerwowy, a także nerki. Do zmiennych i trudnych do zdefiniowania objawów klinicznych należą gorączka, wysypka skórna, bóle stawów, stany zapalne

płuc, mózgu oraz nerek, a także zmiany morfologiczne w okolicy okołopaznokciowej, których nasilenie koreluje dodatnio z aktywnością choroby i stężeniem czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF).

Toczeniowe zapalenie nerek (*lupus nephritis* – LN) występuje u około 40–70% chorych z SLE – na początku lub w trakcie choroby – co znacznie pogarsza rokowanie. U podłoża LN leżą nieprawidłowe procesy zarówno komórkowe, jak i humoralne z tworzeniem kompleksów immunologicznych na ciele, a także zaburzenia homeostazy mitochondrialnej, co prowadzi do zwiększenia produkcji IFN typu 1 poprzez różne szlaki obejmujące neutrofile, płytki krwi oraz komórki T. Wymienione zaburzenia korelują z postępem choroby i zwłóknieniem nerek.

U chorych z SLE występuje często pokrzywka przewlekła, w której w patogenezie uczestniczą białka z nadrodziny pentraksyn, a także zapalenie stawów (około 48% chorych); specyficznym markerem erozyjnego zapalenia stawów u chorych z SLE są przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi (*anti-cyclic citrullinated peptide* – anti-CCP). Do możliwych pozostałych objawów należą zmiany skórne z wysypką rumieniową na twarzy, aktywna nefropatia, objawy neurologiczne, gorączka, objaw Raynauda, zapalenie opłucnej i/lub osierdzia, małopłytkowość oraz zakrzepica. Możliwe są także zaburzenia związane z terapią immunosupresyjną.

Diagnostyka SLE

Aktualna diagnostyka SLE opiera się na kryteriach klasyfikacyjnych opracowanych w 2019 roku przez Europejską Ligę Przeciw

Reumatyzmowi (*European League Against Rheumatism* – EULAR)/Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (*American College of Rheumatology* – ACR) (Tabela 3.4.1.). Obowiązkowe kryterium wejścia klasyfikacji EULAR/ACR stanowi przynajmniej jednokrotny pozytywny wynik przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) w mianie $\geq 1:80$, a następnie stwierdzenie addytywnej wartości ≥ 10 punktów z hierarchicznie zgrupowanych kryteriów wyrażonych w siedmiu domenach klinicznych oraz trzech domenach immunologicznych, przy spełnieniu co najmniej jednego kryterium z domeny klinicznej. Punktacja sumaryczna opiera się na największej liczbie punktów z każdej domeny.

Toczeń rumieniowaty układowy i procesy autofagii

W warunkach fizjologicznych autofagia w komórkach jest ściśle kontrolowana. Jednak w warunkach chorobowych, w tym zaburzeniach autoimmunologicznych, autofagia w znacznej mierze odpowiada za zmiany patologiczne.

Zaburzenia dysfunkcyjne w szlaku autofagii, biorące udział również licznych pozostałych chorobach autoimmunologicznych, są uważane za główny czynnik patogenny nieprawidłowej odporności w SLE. U chorych z SLE defekty procesów autofagii są związane z wieloma zaburzeniami dotyczącymi wrodzonej i adaptacyjnej odpowiedzi immunologicznej, regulacji rozwoju, proliferacji, aktywacji i długotrwałego przeżycia komórek B i T, a także usuwania martwych komórek i wewnątrzkomórkowego DNA i RNA oraz regulacji odpowiedzi interferonu typu I; nieskuteczna autofagia

prowadzi do kumulacji uszkodzonych mitochondriów i martwych komórek. U chorych z SLE występują wadliwe punkty kontrolne tolerancji komórek B wraz z nasiloną autofagią w tych komórkach, szczególnie w naiwnych komórkach B, co wskazuje na regulacyjny udział autofagii w przeżyciu autoreaktywnych komórek B oraz różnicowaniu komórek plazmatycznych. Autofagia odgrywa również ważną rolę w regulacji rozwoju, aktywacji, proliferacji i różnicowania komórek T. W tym zakresie pośredniczy w udziale komórek T w nabytej odpowiedzi immunologicznej, odgrywa kluczową rolę w przetwarzaniu antygenów oraz w utrzymaniu homeostazy limfocytów T. W chorobach autoimmunologicznych, w tym w SLE, zaburzona autofagia limfocytów T w znacznym stopniu wpływa na zmiany patologiczne. Możliwy jest również udział autofagii w przetwarzaniu i prezentacji peptydów pochodzących z autoantygenów odpowiednim komórkom T. Poza tym autofagia może regulować przeżycie autoreaktywnych komórek T u chorych z SLE, a jej zmniejszenie może prowadzić o dysfunkcji mitochondriów, zwiększonej produkcji ROS i – w konsekwencji – do śmierci komórek.

Gromadzone w nadmiarze martwe komórki, pochodzące z kompleksów DNA/RNA, mogą aktywować wrodzony układ odpornościowy z wytwarzaniem prozapalnych cytokin. Kompleksy immunologiczne, zawierające przeciwciała przeciwko DNA lub RNA, aktywują receptory TLR, spośród których TLR9 prowadzi do przewlekłej stymulacji komórkowej, w tym komórek dendrytycznych wytwarzających IFN- α .

Generalnie u chorych z SLE funkcja autofagii może być jednak zależna od typu komórki, a także może pełnić odrębne role na różnych etapach tej samej komórki.

Aspekty genetyczna autofagii. Gen związany z autofagią, kinaza 2 bogata w leucynę (*leucine-rich repeat kinase 2* – LRRK2), jest genem podatności na SLE. U chorych z SLE występuje wada genetyczna autofagii. Wyniki badań asocjacyjnych (*genome-wide association studies* – GWAS) całego genomu wykazały pięć genów związanych z autofagią, w których obrębie polimorfizmy nukleotydowe są powiązane z podatnością na SLE – należą do nich: *ATG5*, *CDKN1B*, *DRAM1*, *CLEC16A*, *ATG16L2*. Co najmniej pięć polimorfizmów pojedynczego nukleotydu (*single nucleotide polymorphism* – SNP) w pobliżu i w *locus* *ATG5*, zlokalizowanym na chromosomie 6 i kodującym białko Atg5, jest potencjalnie związanych z inicjacją i/lub rozwojem SLE – w szczególności należą do nich: SNP w regionie międzygenowym Prdm1 – *ATG5* (rs548234, rs6937876 i rs6568431), w intronie 1 *ATG5* (rs573775) oraz w intronie 6 *ATG5* (rs2245214). *ATG5* wykazuje funkcję obronną przed inwazyjnymi patogenami środowiskowymi, w tym przed UV oraz wirusami – na drodze indukcji produkcji interferonu typu 1. Natomiast mutant *ATG5* zwiększa ekspresję mRNA łańcucha lekkiego 3 białka 1 związanego z mikrotubulami (MAP1LC3) w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej oraz podwyższa ekspresję regulującego autofagię i apoptozę białka beklina-1; wzrost autofagii w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej, w tym w limfocytach T, wykazuje związek z patogenezą SLE.

Autofagię hamuje także miR-125b. miR-125b należy do mikroRNA, które są krótkimi podjednostkami niekodującymi RNA, negatywnie regulującymi ekspresję genów na poziomie potranslacyjnym, działającymi na gen związany z opornością na promieniowanie ultrafioletowe, co łagodzi przebieg SLE.

Geny związane z autofagią, w tym mTOR beklina-1, LC3 i p62, w mononuklearnych komórkach krwi obwodowej chorych z SLE są ekspresjonowane różnicowo.

Białko Atg5 i białka wydzielnicze (cytokiny). Wymienione białko Atg5 spełnia kluczową rolę w rozszerzeniu błony fagoforycznej w wakuolach autofagicznych, odgrywa także rolę cząsteczki proapoptotycznej skierowanej na mitochondria, z kolei przy niewielkich uszkodzeniach DNA białko Atg5 może przemieszczać się do jądra i oddziaływać z należącym do rodziny inhibitorów apoptozy białkiem surwiwiną. U chorych z SLE autofagia zależna od Atg5 jest związana z wrodzoną odpowiedzią na stres środowiskowy, m.in. na promieniowanie ultrafioletowe. Generalnie niedobór Atg5 i wzrost kompleksu sygnalizacji mTOR w odporności wrodzonej prowadzi do niewystarczającej autofagii, w wyniku czego dochodzi do zmniejszenia klirensu martwych komórek, podwyższonego poziomu cytoplazmatycznego kwasu nukleinowego i autoantygenów. To z kolei prowadzi do wzrostu stężenia IFN typu 1, co może skutkować indukcją komórki B oraz wytwarzaniem autoprzeciwciał. Natomiast w odporności adaptacyjnej wysoki poziom LC3, kodowanego przez gen *MAP1LC3B* centralnego białka na szlaku autofagii, a także

nagromadzenie wakuoli autofagicznych może autofagię zwiększać i promować przeżycie komórek T i B. Aktywacja autofagii we wczesnych stadiach komórek B uruchamia rozwój plazmablastów, co powoduje wytwarzanie autoprzeciwciał u chorych z SLE, a wraz z autofagią w komórkach dendrytycznych ma krytyczne znaczenie dla stanu zapalnego i autoimmunizacji mediowanej przez TLR7. Zwiększona autofagia w komórkach T wytwarzających interferon gamma koreluje dodatnio z aktywnością choroby, poza tym może przyczyniać się do trwałości limfocytów IFN- γ , takich jak Th1, co w konsekwencji prowadzi do wysokiego stężenia IFN- γ w osoczu i podwyższenia aktywności klinicznej SLE. Autofagia moduluje również charakterystyczne dla SLE podwyższone wydzielanie IFN- α przez plazmacytoidalne komórki dendrytyczne.

W cytoplazmie komórek T od chorych z SLE, szczególnie w naiwnych komórkach T CD4+, wakuole autofagiczne wykazują zwiększone rozmiary. W wyniku autofagicznej aktywacji obwodowych komórek Th17/Treg może dochodzić do zwiększonej odpowiedzi prozapalnej komórek Th17 oraz zmniejszonej aktywności komórek Treg. W efekcie dochodzi do zaburzenia równowagi immunologicznej między wymienionymi komórkami.

Zmiana homeostazy limfocytów T odgrywa kluczową rolę w patogenezie SLE. U chorych z SLE nadmierna aktywacja komórek T spowodowana ich zwiększoną sygnalizacją indukowaną cytokinami oraz autoantygenami skutkuje zwiększoną liczbą wakuoli fagocytarnych, w czym uczestniczy dysfunkcja mitofagii.

Interleukiny. W patogenezie SLE bierze udział interleukina – 6 (IL-6), której rola polega na wzmacnianiu indukowanego przez receptor IL-6 (IL-6R) upośledzenia degradacji autofagicznej w makrofagach ludzkich.

Czynniki środowiskowe. Spośród czynników środowiskowych do inicjacji SLE przyczyniają się promieniowanie UV oraz zakażenie wirusem Epsteina-Barra (EBV); obydwa elementy wykazują związki z autofagią, która bierze udział w prezentacji MHC-II dla komórek T. Kodowane przez EBV utajone białko błonowe 1 indukuje autofagię, ułatwia aktywację komórek B i T, a także może prowadzić do nieprawidłowych odpowiedzi immunologicznych.

Z rozwojem SLE jest również związana ekspozycja na promieniowanie UV. Wywołane promieniowaniem UV uszkodzenie DNA skutkuje zniszczeniem białek, takich jak ULK1 oraz aktywującej cząsteczki w białku autofagii 1 aktywowanym przez beclinę-1 (*activating molecule in Beclin 1-regulated autophagy* – AMBRA1); obydwa elementy stanowią ważne mechanizmy w autofagii. U chorych z SLE promieniowanie UVB, w przeciwieństwie do regulującego wpływu witaminy D, może zwiększać autofagię w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej; w aktywnym SLE głęboki niedobór witaminy D wpływa na ekspresję genów związanych z autofagią w obwodowych komórkach jednojądrzastych, w tym w podtypach komórek T.

Toczniove zapalenie nerek (*Lupus nephritis*). Kluczową rolę w procesach autofagii w toczniowym zapaleniu nerek (*lupus nephritis* – LN) mogą odgrywać geny *MA-P1LC3B* i *TNFSF10*. Występuje korelacja między aktywnością autofagii i wzorcem

ekspresji związanych z nią markerów w podocytach a LN; według klasyfikacji, zdefiniowanej w 2003 roku przez Międzynarodowe Towarzystwo Nefrologii i Patologii Nerek, wymienione parametry korelują dodatnio z LN typów III, IV i V-IV, natomiast ujemnie z typami II i V. Aktywność autofagiczna w kłębuszkach nerkowych, szczególnie w wyścielających je podocytach, jest ważnym czynnikiem uszkodzenia nerek i może pełnić rolę użytecznego predyktora typu patologii toczniowego zapalenia nerek, a także w modulowaniu przebiegu schorzenia. Do zwiększenia dysregulacji immunologicznej przyczynia się również wadliwa mitofagia, skutkująca zaburzeniami w oczyszczaniu – odgrywających istotną rolę w patogenezie LN – uszkodzonych mitochondriów. Możliwy jest jednak także cytoprotekcyjny wpływ autofagii na uszkodzenia podocytów.

W leczeniu SLE może być również pomocny pewien stopień indukcji autofagii. Leki o właściwościach inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (*sodium-glucose cotransporter 2* – SGLT2), hamujące białka, które transportują sód i glukozę w nefronie, osłabiają uszkodzenie podocytów w LN poprzez zmniejszenie stanu zapalnego i zwiększenie autofagii, co stanowi mechanizm leczniczo korzystny.

Autofagia i makrofagi. U chorych z SLE występuje zwiększona apoptoza makrofagów, co sprzyja rozwojowi SLE. Autofagiczną śmierć makrofagów wywołuje, poprzez regulację białka adaptorowego p62, TLR7. Tę czynność kontroluje ós receptor Notch 1- czynnik transkrypcyjny Hes-1 (Notch 1- Hes-1).

Autofagia i leki. Dysregulacja autofagii w SLE wykazuje także związek z regulatorami farmakologicznymi. Wyróżnia się około 80 leków mogących indukować powstanie tocznia – toczeń polekowy (*drug-induced lupus* – DIL). W tej grupie do aktywatorów autofagii zalicza się w szczególności amiodaron, karbamazepina, chloropromazyna, klonidyna, lit, minocyklina, werapamil i kwas walproinowy. Z kolei leki stosowane w leczeniu tocznia – chlorochina, hydroksychlorochina – są inhibitorami autofagii.

W związku z obserwacją, że autofagia jest rozregulowana w układowym toczniu rumieniowatym, podjęto próby projektowania i rozwoju farmakologicznych regulatorów autofagii w kontekście terapeutycznym tocznia. Preparatem zatwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration – FDA) jest rapamycyna (sirolimus). Jako środek immunosupresyjny i przeciwgrzybiczy rapamycyna tworzy kompleks z immunofiliną FKBP12 i hamuje aktywność kinazy mTORC1, co prowadzi do indukcji autofagii. Jako środek immunosupresyjny, stosowany w leczeniu odrzucenia przeszczepu oraz niektórych chorobach autoimmunologicznych, rapamycyna działa na limfocyty T poprzez blokowanie kompleksu sygnalizacji mTOR 1, spełniającego zarazem rolę induktora autofagii. Chorzy z SLE leczeni rapamycyną, w porównaniu do chorych leczonych standardowo, wykazują zmniejszoną aktywność choroby, natomiast chorzy oporni na leczenie – zmniejszone zapotrzebowanie na prednizon.

Pewien stopień zahamowania autofagii pomaga w leczeniu SLE, co wynika

z faktu, że ucieczka i proliferacja autoreaktywnych komórek B jest jedną z cech charakterystycznych tocznia, a przeżycie wymienionych komórek jest również zależne od autofagii. Właściwość hamującą czynnik stymulujący limfocyty B wykazuje belimumab – stosowane w leczeniu SLE przeciwciało monoklonalne, które poprzez tłumienie autofagii zmniejsza ciężkość przebiegu SLE. Kolejnym preparatem stosowanym w leczeniu SLE jest epratuzumab, który jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1 skierowanym przeciwko CD22. Epratuzumab hamuje autofagię w celu zablokowania sygnałów aktywacji receptora komórek B i promowania internalizacji CD22, co tłumí aktywne komórki B. Z kolei rituximab – przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD20 – wpływa leczniczo na SLE poprzez tłumienie autofagii, co warunkuje hamowanie niedojrzałych, naiwnych i pamięciowych komórek B, a także komórek B w centrach germinalnych.

Hamująco na autofagię wpływają również leki przeciwmalaryczne – hydroksychlorochina i chlorochina. Obydwa preparaty są słabymi zasadami o okresie półtrwania około 50 dni. Jako środki terapeutyczne, niezależne od komórek T, hydroksychlorochina i chlorochina wykazują istotne działanie immunomodulacyjne na różne szlaki aktywacji molekularnej i komórkowej wrodzonego i adaptacyjnego układu odpornościowego. Poza zakłócaniem aktywności lizosomalnej oraz autofagii wymienione preparaty oddziałują na stabilność błony komórkowej, zmieniają szlaki sygnałowe i aktywność transkrypcyjną. W następstwie dochodzi do

uwalniania wewnątrzkomórkowych enzymów lizosomalnych i zaburzenia fuzji autofagosomu z lizosomem, co blokuje autofagię. Do możliwych efektów należy przywrócenie zaburzonej w SLE równowagi odporności Th17/Treg, hamowanie produkcji cytokin oraz modulowanie niektórych cząsteczek kostymulujących, co skutkuje poprawą przebiegu choroby.

Działanie terapeutyczne u chorych z SLE, częściowo poprzez wpływ na autofagię, wykazuje witamina D. U chorych z toczniowym zapaleniem nerek witamina D chroni podocyty przed uszkodzeniami wywołanymi autoprzeciwciałami. Natomiast autofagię promować mogą glikokortykosteroidy – poprzez blokowanie przekazywania wapnia za pośrednictwem IP3 i mTOR.

Tabela 3.4.1. Kryteria klasyfikacyjne tocznia rumieniowatego układowego według Europejskiej Ligi Przeciwrheumatycznej (EULAR)/Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) 2019 (Machlarz i Reich 2020; Aringer i wsp. 2019)

Domeny klasyfikacyjne		Kryterium	Punktacja
Grupa	Domena		
kliniczna	konstytucyjna	gorączka	2
		leukopenia	3
	hematologiczna	trombocytopenia	4
		hemoliza autoimmunologiczna	4
		delirium	2
	neuropsychiatryczna	psychoza	3
		napad (np. psychotyczny)	5
		łysienie niebliznowaciejące	2
	śluzówkowo-skórna	owrzodzenia jamy ustnej	2
		podostry skórny toczeń rumieniowaty lub toczeń rumieniowaty krążkowy	4
		ostry toczeń skórny	6
		wysięk opłucnowy lub osierdziowy	5
		ostre zapalenie osierdzia	6
	błony surowicze	uogólnione zaangażowanie	6
		proteinuria >0,5g/24h	4
	nerki		

Domeny klasyfikacyjne		Kryterium	Punktacja
Grupa	Domena		
immunologiczna	przeciwciała antyfosfolipidowe	przeciwciała antykardiolipinowe lub przeciwciała anti- β GP1 lub lupus antykoagulant	2
	białka (składowe) dopełniacza	niskie C3 lub niskie C4	3
		niskie C3 i niskie C4	4
	przeciwciała swoiste dla SLE	przeciwciała anti-dsDNA lub przeciwciała anti-Smith	6

ZESPÓŁ SJÖGRENA

Zespół Sjögrena (*Sjögren syndrome* – SS) jest uważany również za autoimmunologiczne zapalenie nabłonka, ponieważ komórki nabłonkowe gruczołów ślinowych (*salivary gland epithelial cells* – SGEC) poprzez zmianę mechanizmów homeostazy i ekspresji cząsteczek adhezyjnych, aktywnie uczestniczą w procesie zapalnym.

Zespół Sjögrena jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną zaliczaną do egzokrynopatii. Patogenetycznie SS cechuje się naciekaniem limfocytów do gruczołów zewnątrzwydzielniczych oraz zniszczeniem komórek nabłonka, co jest skutkiem działania autoprzeciwciał Ro/SSA i Ro/SSB przeciwko cząsteczkom rybonukleoprotein całego ciała. W następstwie dochodzi do upośledzenia czynności gruczołów i rozwoju objawów układowych.

Pierwsze objawy SS ujawniają się w średnim wieku, natomiast do diagnozy dochodzi na ogół w piątej dekadzie życia. SS może występować samodzielnie, jako zespół pierwotny, lub jako zespół wtórny.

Pierwotny zespół Sjögrena

Pierwotny zespół Sjögrena (*primary SS* – pSS) to przewlekła choroba autoimmunologiczna, występująca przy braku innych chorób autoimmunologicznych i charakteryzująca się złożonym i niejednorodnym zaburzeniem o szerokim spektrum cech gruczołowych i pozagruczołowych.

Etiologia pSS jest wieloczynnikowa. Na zespół wpływają predyspozycje genetyczne, mechanizmy epigenetyczne, czynniki hormonalne i środowiskowe. Częstość występowania pSS jest zróżnicowana, przy łącznym wskaźniku rozpowszechnienia wynoszącym 60,82 na 100 000 osób; łącznie pSS dotyka 0,01–0,72% światowej populacji, z tendencją występowania u kobiet. Dziesięcioletni wskaźnik przeżycia wynosi 81,7%, a główną przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa.

Predyspozycje genetyczne. pSS może występować sporadycznie lub przy udziale czynników genetycznych (zmiana genów regulujących syntezę cząsteczek prozapalnych). Za rolę czynników genetycznych w rozwoju zespołu przemawiają:

- Wyższe ryzyko zachorowań u bliźniąt jednojajowych oraz u osób z rodzin, w których występują inne choroby autoimmunologiczne.
- Podobnie jak w toczeniu rumieniowatym układowym (SLE) do najważniejszych pojedynczych czynników ryzyka pSS należy płeć żeńska, co sugeruje, że w patogenezie obydwu chorób mogą uczestniczyć nieprawidłowości chromosomu X, w którego obszarze mogą znajdować się geny ryzyka.
- Najsilniejsze powiązania genetyczne pSS przypisuje się allelom w obrębie regionu genu głównego układu zgodności tkankowej (MHC) klasy II, w szczególności allelom HLA-DR i HLA-DQ. Geny HLA wykazują najwyższy sygnał asocjacji, natomiast powiązania genów są zróżnicowane w zależności od pochodzenia etnicznego chorych. U chorych kalifornijskich rasy kaukaskiej z rozwojem pSS jest powiązany haplotyp HLA-DRB1*0301-DRB3*0101-DQA1*0501-DQB1*0201. U kobiet japońskich z autoprzeciwciałami anty-Ro-SSA i/lub anty-La-SSB występuje zwiększona częstość alleli HLA klasy II haplotypy DRB1*08032/DQA1*0103/DQB1*0601. Silne powiązania z anty-Ro-SSA i/lub anty-La-SSB występują również u chorych z allelami DRB1*03 oraz DQB1*02, a także u osób heterozygotycznych w odniesieniu do DQw1 i DQw2.
- Geny kandydujące (nie MHC) – obejmują regulację ekspresji i funkcji genów; w tych obszarach są powiązane zarówno z wrodzoną, jak i adaptacyjną

odpowiedzią immunologiczną. Z podatnością genetyczną na dysregulację odporności wrodzonej obserwuje się powiązanie pSS z genami zaangażowanymi w sygnalizację typu I IFN oraz nadekspresję genów indukowanych przez IFN. Do tej grupy należą głównie: 1) czynnik regulatorowy 5 interferonu (*interferon regulatory factor 5* – IRF5), który jest należącym do grupy czynników transkrypcyjnych białkiem kodowanym przez gen *IRF5* – IRF5 promuje ekspresję wielu białek przeciwwirusowych i prozapalnych; 2) przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 4 (*signal transducer and activator of transcription 4* – STAT4) – czynnik transkrypcyjny z rodziny białek STAT, kodowany przez gen *STAT4* i aktywowany przez IFN typu I, IL-12 oraz IL-23; 3) IL-12 – cytokina immunomodulująca, kodowana przez gen *IL-12A* oraz odgrywająca kluczową rolę w różnicowaniu komórek Th1 i wytwarzaniu IFN- γ , wydzielana głównie przez komórki dendrytyczne i monocyty; 4) *OAS1* – gen indukowany przez IFN typu I, ulegający nadekspresji w chorobach autoimmunologicznych. Polimorfizmy tych genów wykazują spójne powiązania w wielu grupach etnicznych, ale mniejsze efekty działania. Wszystkie wymienione występują głównie u chorych z pSS z przeciwciałami anty-Ro-SSA i/lub anty-La-SSB.

Z kolei z zaburzeniami odporności adaptacyjnej u chorych z pSS są związane geny zaangażowane przede wszystkim w funkcje

komórek B, w szczególności *loci* kodujące cząsteczki uczestniczące w patomechanizmach immunologicznych dotyczących kontroli różnicowania i proliferacji limfocytów B oraz wytwarzania autoprzeciwciał: szlak czynnika jądowego NF- κ B, kinaza limfoidalna B i chemokina CXCR5.

Niezależnie od powyższego, większość wariantów ryzyka genetycznego znajduje się głównie w regionach międzygenowych.

Mechanizmy epigenetyczne. Do głównych mechanizmów epigenetycznych pSS należą modulująca ekspresję genów metylacja DNA, prowadząca do konformacji chromatyny modyfikacja histonów oraz niekodujące RNA, głównie klasa ewolucyjnie wysoce konserwatywnych, małych jednoniciowych cząsteczek RNA (miRNA), które mogą zakłócać translację. Wymienione mechanizmy są potencjalnymi czynnikami wpływającymi na patogenezę pSS poprzez modulujący wpływ na ekspresję genów oraz fenotyp bez zmian w sekwencji DNA. Mogą także stanowić czasowo zmienny pomost między genomem a czynnikami środowiskowymi, co prowadzi do przewlekłej autoimmunizacji i objawów choroby. Nieprawidłowa ekspresja miRNA u chorych z pSS może sprzyjać zapaleniu i odpowiedzi autoimmunologicznej, w tym aktywacji komórek B wraz z sekrecją przeciwciał.

Czynniki środowiskowe. W patogenezie pierwotnego zespołu Sjögrena zaangażowane są niektóre czynniki środowiskowe, szczególnie wirusy. Do potencjalnych czynników inicjujących patogenezę pSS zalicza się wcześniejsze infekcje wirusowe – szczególnie wirusy: *Coxsackie*, cytomegalowirus, Epstein-Barr (EBV) oraz przewlekłego

zapalenia wątroby typu C (HCV). Wirusy przyczyniają się do wytwarzania autoprzeciwciał przy udziale mimikry molekularnej, co powoduje niszczenie tkanek. Wirus Epsteina-Barra sprzyja występującej w SS limfoproliferacji B gruczołu łzowego, ponadto wykazuje związek z rozwojem objawów pozagruzołowych oraz promuje uwalnianie właściwych dla SS autoantygenów (Ro/SSA i La/SSB), a także aktywuje apoptozę komórek nabłonka. Z kolei za udziałem *H. pylori* w rozwoju SS przemawia około 54% wskaźnik infekcji u chorych z SS, a także podwyższona częstość występowania przeciwciał przeciwko *H. pylori*; wzrost częstości występowania przeciwciał przeciwko *H. pylori* występuje u chorych z SS z przeciwciałami anty-SSA-Ro, a także u chorych z pSS.

Czynniki hormonalne. Zespół pSS występuje głównie u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn 9:1), ze szczytową częstością występowania w okresie menopauzy. W wymienionej dysproporcji może uczestniczyć niedobór estrogenów. Jednakże agoniści receptora estrogenowego wykazują potencjał w zapobieganiu i leczeniu pSS.

U kobiet z pSS aktywność choroby jest związana z wyższymi stężeniami testosteronu, natomiast nie wykazuje korelacji z estrogenami. Poza tym u omawianych kobiet występuje obniżone stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA) w surowicy oraz podwyższony stosunek kortyzol/DHEA, co może wskazywać na konstytucyjny lub zależny od pSS wpływ na syntezę steroidów nadnerczowych. Ta niewydolność wewnątrzwydzielnicza może inicjować rozwój zespołu Sjögrena.

Autoprzeciwciała. Do cech serologicznych SS należą przeciwciała przeciwjądrowe (ANA), czynnik reumatoidalny (RF), a także autoprzeciwciała Ro/SSA i La/SSB. Jakkolwiek ANA są obecne u 85% chorych z pSS, zwłaszcza z zajęciem nerek, często występuje także dodatni RF, obydwa parametry są mało specyficzne dla SS i nie zostały włączone do kryteriów diagnostycznych ACR/EULAR 2016.

Natomiast przeciwciała anty-Ro/SSA występują u 33–74%, a przeciwciała anty-La/SSB u 23–52% chorych z SS; obydwa są uważane za kluczowe markery immunologiczne zespołu Sjögrena, jednak do diagnozy SS niezbędne jest wykrycie obydwu. Obecność autoprzeciwciała anty-Ro/SSA i anty-La/SSB związana jest z wcześniejszym początkiem choroby oraz cięższym jej przebiegiem, a także wyższym ryzykiem toczenia noworodkowego u płodu.

Ro/SS-A i La/SS-B są przeciwciałami przeciw rozpuszczalnym antygenom jądra komórkowego. Antygenem dla Ro/SS-A jest kompleks małocząsteczkowego RNA i dwóch białek o masie cząsteczkowej 52 i 60 kDa. Natomiast antygen dla La/SS-B to fosfoproteina o masie cząsteczkowej 48 kDa, wspomagająca RNA-polimerazę III. Obydwa przeciwciała nie są swoiste dla pSS, mogą występować także u chorych z toczeniem rumieniowatym układowym oraz z toczeniem u noworodków.

Aspekty patofizjologiczne. Patogeneza pSS nie jest jasna. Do rozwoju choroby oraz jej progresji może się przyczyniać wiele czynników, w tym limfocyty T, cytokiny, czynnik aktywujący komórki B (BAFF) oraz wyszczególnione wyżej autoprzeciwciała wydzielane przez limfocyty B. Za kluczowe

czynniki komórkowe w patogenezie pSS uznaje się komórki nabłonkowe gruczołów ślinowych (SGEC).

Mimo że kluczową rolę w patogenezie pSS odgrywa nadreaktywność komórek B, w rozwoju i progresji choroby współdziałają także komórki T. Histologiczną cechą SS jest tworzenie agregatów limfocytów w mniejszych gruczołach ślinowych, co odzwierciedla ciężkość choroby. W obrębie agregatów dochodzi do rozwoju centrów germinalnych, charakteryzujących się segregacją w strefach komórek T i B i tworzeniem sieci komórek dendrytycznych CD21+, co jest powiązane z lokalną proliferacją komórek B oraz dojrzewaniem ich powinowactwa. Wymienione mechanizmy są związane z ciężkością przebiegu choroby, produkcją autoprzeciwciała oraz rozwojem chłoniaka.

Nacieki gruczołów ślinowego i łzowego są zdominowane przez komórki T CD4+ oraz komórki B. Do nacieków komórek T CD4+ dochodzi głównie we wczesnych stadiach choroby, co wskazuje na potencjalną rolę wymienionych komórek we wczesnym uszkodzeniu immunologicznym omawianego zespołu. Aktywowane limfocyty T przyczyniają się do patogenezy choroby poprzez produkcję prozapalnych cytokin oraz indukowanie aktywacji komórek B – w następstwie dochodzi do ustanowienia dodatniej pętli sprzężenia zwrotnego. W tkankach gruczołowych, które uległy procesowi zapalnemu, występują różne podzbiory efektorowych CD4+, w szczególności:

- komórki Th1 – produkujące IFN- γ ,
- komórki Th17 – produkujące IL-17,
- pomocnicze pęcherzykowe komórki T (Tfh) – produkujące IL-21.

Częstymi nieprawidłowościami przedziału komórek T we krwi obwodowej chorych z pSS są limfopenia T CD4+ oraz wzrost liczby Tfh, które są krytycznymi mediatorami zależnej od limfocytów T hiperaktywności limfocytów B. W obrębie tkanek zajętych procesem chorobowym, a także w krwi obwodowej komórki T CD4+ wykazują nadmiernie aktywowany fenotyp, co może wynikać z interakcji komórek T z nabłonkiem przewodowym oraz infiltracją komórek B poprzez cząsteczki kostymulujące CD40/CD40L, a także oś czynnika aktywującego komórki B (BAFF).

Istotną rolę w patogenezie SS, zwłaszcza we wczesnym etapie choroby, odgrywają zaburzenia wrodzonego układu immunologicznego, w tym dotyczące szlaku interferonu (INF), głównie INF typu II oraz INF- γ . Szlak ten uczestniczy w aktywacji limfocytów B i sprzyja wytwarzaniu autoprzeciwciał. W wymienionym procesie zaangażowane są także komórki NK, które mogą wytwarzać cytokiny zapalne w gruczołach ślinowych, takie jak IL-22, a także sprzyjać wytwarzaniu cytokin BAFF. Występująca w spojówce i gruczołach ślinowych wysoka ekspresja mRNA INF- γ oraz INF- γ surowiczego koreluje ze stopniem nacieku limfocytów T.

W patogenezie SS uczestniczą także zmiany w adaptacyjnym układzie odpornościowym. Do progresji choroby, poza aktywacją limfocytów B, przyczynia się proliferacja limfocytów T. W mechanizmach patogenetycznych SS zaangażowane są subpopulacje limfocytów T: Th1, Th2, Th17, Tfh oraz komórki regulatorowe (Treg) – z ich profilami cytokin. Cytokiny profilu Th1, takie jak INF- γ , IL-2,

IL-10, IL-6 oraz TGF- β , są związane z późniejszymi stadiami choroby, w odróżnieniu od cytokin profilu Th2 dominujących we wczesnych zmianach chorobowych pSS. Z kolei w zmianach zaawansowanych dominują limfocyty B. Kluczowe znaczenie dla rozwoju choroby mają nieprawidłowe, autoreaktywne limfocyty B prowadzące do wytwarzania autoprzeciwciał oraz tworzenia kompleksów immunologicznych.

W patogenezie SS uczestniczą również komórki nabłonkowe. Komórki nabłonka gruczołowego w okolicznościach predyspozycji genetycznych, wpływów środowiskowych i hormonalnych ulegają deregulacji, w wyniku czego:

- wpływają na ekspresję kompleksów rybonukleoproteinowych pełniących rolę autoantygenów (Ro/SS-A i La/SS-B),
- oddziałują z limfocytami T poprzez ekspresję powierzchniowych białek kostymulujących B7-2 (CD86) – limfocyty T CD4+, stanowiące większość nacieku gruczołowego, niszczą komórki nabłonkowe poprzez mechanizmy apoptozy oraz wydzielania perforyny–granzymu przez populację cytotoksycznych komórek T,
- regulują wytwarzanie cytokin IL-21 i BAFF, z których BAFF promuje dysregulację i nieregularne dojrzewanie limfocytów B, co prowadzi do powstawania autoimmunologicznych limfocytów B, które lokalnie wydzielają autoprzeciwciała,
- regulują ekspresję uczestniczących w rekrutacji leukocytów chemokin, takich jak BCA-1 (CXCL13), a także ekspresję cząsteczek adhezyjnych,

w wyniku czego dochodzi do rekrutacji z krwi do gruczołów ślinowych plazmacytoidalnych komórek dendrytycznych oraz limfocytów T i B. W gruczołach komórki dendrytyczne produkują intensywnie IFN- α , co sprzyja dalszemu zatrzymywaniu limfocytów w tkankach z następową ich aktywacją. Ponadto IFN- α stymuluje produkcję BAFF poprzez komórki dendrytyczne, limfocyty T i komórki nabłonkowe. Ekspresja w górę cząsteczek adhezyjnych CD54/ICAM-1, CD40 i MHC-I na komórkach nabłonka i obecność funkcjonalnych cząsteczek TLR2, -3 i -4 na komórkach nabłonkowych powoduje, że mogą one działać jako komórki prezentujące antygen.

Chorzy z pSS często prezentują nieprawidłowy profil lipidowy, co powinno być uwzględniane w strategii prewencyjnej zdarzeń sercowo-naczyniowych. Podobnie jak we wszystkich chorobach o podłożu autoimmunologicznym do patogenazy SS przyczyniają się defekty tolerancji.

U chorych z SS występuje naciek limfocytarny gruczołów ślinowych i łzowych, a także odkładanie się autoprzeciwciał, w szczególności anty-SS-A (anty-Ro) i anty-SS-B (anty-La), co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zniszczenia nabłonka gruczołów zewnątrzwydzielniczych.

Cechy kliniczne. Objawy kliniczne pSS są niejednorodne – od nadmiernej suchości do możliwych w późnym stadium chorób ogólnoustrojowych, charakteryzujących się naciekiem limfocytarnym zajętej tkanki czy narządu lub też odkładaniem się kompleksu immunologicznego, po zwiększone ryzyko

rozwoju i progresji chłoniaków nieziarniczych z limfocytów B.

Cechą pSS jest destrukcyjne zapalenie gruczołów zewnątrzwydzielniczych, zwłaszcza łzowych i ślinowych; wymienione objawy mogą występować pojedynczo lub łącznie. Do pierwszych klinicznych objawów ocznych należą nieprawidłowości filmu łzowego, zespół suchego oka oraz suche zapalenie rogówki i spojówki (kseroftalmia). Do możliwych odległych powikłań ze strony narządu wzroku należą pogrubienie i owrzodzenia rogówki. Z kolei suchości jamy ustnej (kserostomia) mogą towarzyszyć zmienione czucie smaku, zaburzenia połykania suchych pokarmów oraz utrudniona mowa. Badanie fizykalne uwidacznia suchą i rumieniowo zmienioną błonę śluzową jamy ustnej, zanik brodawek języka, choroby przyzębia i próchnicę zębów, a także możliwą infekcję *Candida albicans*. W około jednej trzeciej przypadków występuje powiększenie ślinianek przyusznych, rzadziej podżuchwowych lub podjęzykowych.

Około 15% chorych z pSS jest obarczonych wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkich objawów ogólnoustrojowych. Nadmierna suchość może obejmować także inne błony śluzowe, w tym drogi oddechowe, przewód pokarmowy oraz pochwę, co jest charakteryzowane jako kliniczny zespół sicca (*sicca syndrome, sicca complex*). Poza tym mogą występować: dysfunkcja wątroby, trzustki lub zaburzenia wydzielnicze żołądka (hipochlorhydria), których charakter i nasilenie są zróżnicowane w odniesieniu do każdego chorego.

Zajęcie skóry charakteryzuje się nadmierną jej suchością, co wynika z zaburzeń

czynności układu nerwowego zaopatrującego gruczoły potowe. W obszarach ekspozowanych na promieniowanie słoneczne mogą występować specyficzne rumienie pierścieniowe z centralnym obszarem bladości; zmiany rumieniowe są związane z dodatnimi wynikami autoprzeciwciał anty-Ro-SS-A i/lub anty-La-SS-B. U około 20% chorych z SS występuje objaw Raynau- da, zwykle poprzedzający objawy suchości skóry.

U części chorych może dochodzić do zajęcia układu mięśniowo-szkieletowego, rozwoju śródmiąższowej choroby płuc, zajęcia układów krążenia, nerwowego, łącznie z przerostowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, żołądkowo-jelitowego, zajęcia nerek (około 5%) oraz wątroby; autoimmunologiczne choroby wątroby pogarszają przebieg pSS oraz rokowanie. Serce jest ważnym narządem docelowym u chorych z pSS; choroba sercowo-naczyniowa (*cardiovascular disease* – CVD) jest jedną z głównych przyczyn zgonów u omawianych chorych. Podwyższone ryzyko CVD u chorych z pSS jest związane z licznymi czynnikami, takimi jak wiek, płeć, nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia, czas trwania pSS, objawy pozagruczołowe oraz stosowane leki.

Do możliwych powikłań pSS należy także rozwój skórnej amyloidozy (skrobiawicy) guzkowej, mnogiej guzkowej amyloidozy płuc, amyloidozy płucnej i torbielowatej choroby płuc oraz pojedynczej guzkowej amyloidozy płuc. Z kolei u kobiet z SS występuje zwiększone ryzyko zaburzeń ciążowych, w tym poronień i porodów przedwczesnych. Kobiety z dodatnimi wynikami SSA/Ro i/lub SSB/La są obarczone podwyższonym

ryzykiem urodzenia dziecka z toczniem rumieniowatym noworodkowym (*neonatal lupus erythematosus* – NLE).

Podobnie jak choroby o podłożu autoimmunologicznym pSS wpływa negatywnie na jakość życia – obniża aktywność chorego prowadzi do przewlekłych objawów zmęczenia, depresji i lęku. Z obniżoną jakością życia są głównie związane, występujące u chorych z pSS, objawy suchości oraz powikłania miejscowe w zajętej błonie śluzowej, natomiast rokowanie choroby określają zmiany układowe.

Do czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności zalicza się starszy wiek w chwili rozpoznania, płeć męską, powiększenie i nieprawidłowy obraz scyntygraficzny ślinianek przyusznych, zajęcie pozagruczołowe, obecność autoprzeciwciał SSB, zapalenie naczyń, obniżenie stężenia składowych dopełniacza oraz kriglobulinemię.

Kryteria diagnostyczne pSS. Rozpoznanie pSS ustala się na podstawie objawów klinicznych, badania histopatologicznego ślinianek oraz oceny występowania i aktywności autoprzeciwciał. Kryteria diagnostyczne pSS, opracowane przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR) w 2012 roku, obejmowały: 1) dodatnie przeciwciała anty-SSA/Ro i/lub anty-SSB-La w surowicy lub obecność przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) i czynnika reumatoidalnego (RF) w mianach ≥ 320 ; 2) uwidocznione w badaniu biopsyjnym ogniskowe limfocytarne zapalenie wargowych gruczołów ślinowych z ogniskiem ≥ 1 na 4 mm^2 ; 3) suche zapalenie rogówki i spojówki – wynik barwienia gałki ocznej (*ocular staining score* – OSS) ≥ 3 . Rozpoznanie pSS następuje na

podstawie obecności dwóch z trzech wymienionych kryteriów.

Natomiast według zrewidowanych kryteriów klasyfikacji z roku 2016, opracowanych przez ARC i EULAR (kryteria ARC/EULAR), o rozpoznaniu pSS decyduje wynik ważony: po 3 punkty za dodatnie wyniki biopsji gruczołów ślinowych oraz przeciwciał anty-SSA i po 1 punkcie za niestymulowany całkowity przepływ śliny $\leq 0,1$ mL/min, wynik oceny wydzielania wodnej składowej filmu łzowego (test Schirmera) ≤ 5 mm/5 min, dodatni wynik oceny zmian spojówek i rogówki w metodzie OSS lub porównawczej skali barwnej van Bijstervelda ≥ 4 . Rozpoznanie pSS potwierdza skumulowany wynik 4.

Wtórny zespół Sjögrena

Wtórny zespół Sjögrena (*secondary SS – sSS*) występuje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, głównie takimi jak SLE, reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) i twardzina układowa (SSc). Poza tym może występować z różnymi specyficznymi narządowo zaburzeniami autoimmunologicznymi jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby i pierwotne zapalenie dróg żółciowych, niedoczynność tarczycy i choroba Gravesa, a także celiakia. U chorych sSS wymienionym wyżej chorobom autoimmunologicznym towarzyszą objawy kliniczne wykazujące przebieg cięższy, w czym rolę odgrywa aberracyjna aktywacja komórek odpornościowych. U około 10% chorych z sSS z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych dochodzi do nakładania się zespołu Sjögrena na klinicznie jawny zespół antyfosfolipidowy.

W porównaniu do pSS sSS jest bardziej powszechny; występowanie SS u chorych z SLE szacuje się na poziomie około 14–17,8%. Dla pSS typowe są przeciwciała anty-SSA/SSB. Natomiast w postaci wtórnej dla SLE (SLE-SS), której częstość występowania wzrasta wraz z wiekiem, SSA/SSB pozytywna jest część chorych, a około 39% wymienionych chorych jest SSA/SSB seronegatywna. Generalnie SLE-SS charakteryzuje się mniejszym zajęciem narządów wewnętrznych przy nasileniu stanu zapalnego z wysokimi stężeniami prozapalnych cytokin.

Autofagia w zespole Sjögrena

Autofagia w komórkach w warunkach fizjologicznych jest ściśle kontrolowana. Natomiast w chorobach autoimmunologicznych procesy autofagii są w znacznej mierze odpowiedzialne za zmiany patologiczne.

U chorych z pSS stan zapalny komórek nabłonkowych gruczołów ślinowych (SGEC) wywołuje autofagię oraz mechanizmy proprzeżyciowe, które promują aktywację SGEC i odzwierciedlają nasilenie obrazu histologicznego – to pokazuje, że autofagia stanowi główny czynnik przyczyniający się do patogenezy pSS.

Autofagia u osób z pSS jest cechą komórek T i B infiltrujących małe gruczoły ślinowe, jej procesy korelują z nasileniem histologicznym zmian w tych gruczołach. Ponieważ autofagia jest mechanizmem przeżycia komórek, uważa się, że podczas zapalenia małych gruczołów ślinowych ścieżka autofagii jest wykorzystywana przez limfocyty w celu przeżycia, różnicowania, podtrzymywania proliferacji oraz aktywacji,

a także do wydzielanie przez nie białek zapalnych. Z kolei nieprawidłowa regulacja autofagii limfocytów w wymienionych gruczołach jest zaangażowana w autoimmunizację, tworzenie autooprzeciwciał oraz wyższą ciężkość przebiegu choroby.

Spośród kilku białek efektorowych zaangażowanych w szlaki autofagii głównym markerem autofagii jest łańcuch lekki białka 3 związanego z mikrotubulami (LC3). Zwiększona ekspresja cytoplazmatycznych struktur LC3-pozytywnych może również wskazywać na upośledzoną degradację autofagosomu.

U chorych z pSS i suchym okiem poziomy ekspresji Atg5 i LC3-II/I w filmie łzowym i nabłonku spojówki są znacząco zwiększone, również wyższe są mRNA, co wskazuje, że u omawianych chorych autofagia jest wzmocniona lub rozregulowana.

Autofagia pośredniczy w udziale komórek T w nabytej odpowiedzi immunologicznej oraz odgrywa kluczową rolę w przetwarzaniu antygenów. Dysregulacja autofagii występuje zarówno w naciekających, jak i krążących limfocytach T. Limfocyty T syntetyzują dużą liczbę białek podczas swojego rozwoju, aktywacji i różnicowania. Jednakże gromadzenie się niesfaldowanych lub błędnie sfaldowanych białek w siateczce śródplazmatycznej (ER) wywołuje stres ER. Omawiane limfocyty mogą utrzymywać hemostazę ER poprzez degradację związaną z ER jako odpowiedź na niesfaldowane białko i/lub autofagię.

Poziomy markerów związanych z autofagią (mRNA i białka beklina-1) limfocytów T w krwi obwodowej chorych z pSS są podwyższone. Poza tym u chorych z pSS poziom

autofagii jest szczególnie dodatnio skorelowany ze stopniem infiltracji limfocytów T CD4+, a także poziomami prozapalnych cytokin IL-21 i IL-23. Dodatkowo poziomy autofagii limfocytów T we krwi obwodowej są dodatnio skorelowane ze wskaźnikiem aktywności obrazu histologicznego pSS.

Poziomy markerów autofagii u chorych z pSS obniżają eksosomy (sferyczne pęcherzyki błonowe), pochodzące z ludzkich komórek macierzystych mezenchymalnych sznura pępowinowego (*umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes* – UCMSC-Exos). W efekcie dochodzi do przywrócenia równowagi pomiędzy komórkami Th1/Th2 i Th17/Treg oraz zmniejszenia poziomów czynników zapalnych, takich jak TNF- γ , TNF- α , IL-6, IL-17A i IL-17F. Poza tym UCMSC-Exos hamuje procesy autofagii, co z kolei blokuje nadmierną proliferację komórek T CD4+.

Układ odpornościowy na poziomie molekularnym i komórkowym reguluje ubikwitinacja – kowalencyjna potranslacyjna modyfikacja białek docelowych ubikwitiną. W mechanizmie współdziałania ligaz ubikwityny E3 oraz deubikwitynaz modyfikacje ubikwityny uczestniczą w kilku procesach biologicznych, takich jak degradacja proteasomów, regulacja transkrypcyjna, regulacja interakcji białko-białko, endocytoza, naprawa DNA, regulacja cyklu komórkowego, a także autofagia. Enzymem edytującym ubikwitynę jest A20 – białko 3 indukowane przez czynnik martwicy nowotworu α lub TNFAIP3. A20, poprzez aktywację czynnika jądrowego (NF- κ B), działa głównie jako endogenne regulator stanu zapalnego. A20 oddziałuje z receptorami typu Toll, receptorami

zawierającymi domenę oligomeryzacji wiążącą nukleotydy, receptorami limfocytów oraz receptorami cytokin. Zaburzenia układu związanego z A20 związane są z różnymi chorobami, w tym zespołem Sjögrena.

Chlorochina i hydroksychlorochina – leki początkowo stosowane jako przeciwmalaryczne, a następnie w leczeniu niektórych innych chorób – wpływają na kilka szlaków komórkowych w drodze różnych mechanizmów. Obydwa leki hamują wiele funkcji endosomalnych, w tym aktywację receptora typu Toll, sygnalizację wapniową, a także autofagię. W efekcie dochodzi do zmiany niektórych aspektów układu odpornościowego, co skutkuje zmniejszeniem produkcji oraz uwalnianiem prozapalnych cytokin w chorobach autoimmunologicznych, w tym w pSS.

W porównaniu do pSS tkanki w sSS wykazują bardziej nasilone uszkodzenie nabłonka i naciek limfocytów, którym towarzyszy podwyższona ekspresja genów markerów autofagii w komórkach odpornościowych gruczołów wargowych. Bliska odległość międzykomórkowa oddzielająca limfocyty T pomocnicze od limfocytów B, pozytywnych pod względem cząsteczek związanych z autofagią, przemawia za przyspieszoną autofagią w limfocytach oraz za potencjalną aktywacją limfocytów B przez limfocyty T pomocnicze.

Poza powyższym w aktywacji autofagii, hamowaniu apoptozy oraz zmniejszaniu ekspresji Ro52/SSA poprzez regulację szlaku sygnałowego AKT/mTOR/LC3B może uczestniczyć czynnik neurotroficzny pochodzący z astrocytów śródmózgowia (*mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor* – MANF), co wskazuje na rolę ochronną MANF przed SS.

TWARDZINA UKŁADOWA

Wstęp

Twardzina układowa (*systemic sclerosis* – SSc) wraz z twardziną zlokalizowaną (*localized scleroderma* – LS) są klinicznymi postaciami twardziny (*scleroderma*) – ciężkiej choroby tkanki łącznej, należącej do spektrum ogólnoustrojowych chorób autoimmunologicznych (Rycina 3.4.1.). SSc charakteryzuje się stwardnieniami skóry oraz zmiennym zajęciem układowym, natomiast LS jest samoograniczającą się postacią łagodną, ograniczoną do skóry i/lub lokalnej tkanki podskórnej. Obydwie postaci są chorobami przewlekłymi i mogą występować w różnych podtypach zróżnicowanych klinicznie oraz odmiennych pod względem poziomu zajęcia tkanki łącznej. Z kolei do wspólnych cech należą dysfunkcja komórek śródbłónka naczyniowego, aktywacja immunologiczna oraz nadmierne zwłóknienie skóry. W rzadkich przypadkach jest możliwe powikłanie SSc przez LS.

Twardzina układowa (SSc) jest przewlekłą, złożoną i wyniszczającą autoimmunologiczną chorobą zapalną, charakteryzującą się postępującym włóknieniem skóry oraz narządów wewnętrznych, w tym układu pokarmowego, nerek i płuc, a także waskulopatią. Zmiany skórne stanowią cechę charakterystyczną SSc i zwykle występują jako pierwsze, są markerami zajęcia narządów wewnętrznych i wskaźnikami ciężkości choroby. Bardziej rozległe zmiany skórne na ogół pokrywają się z cięższym zajęciem narządów wewnętrznych oraz zwykle ze złym rokowaniem. Najczęstszym powikłaniem SSc, a zarazem główną przyczynę śmierci

są śródmiąższowe choroby płuc (ILD), głównie umiarkowane, ale także obejmujące ciężkie włóknienia płuc.

Do czynników ryzyka SSc należą płeć żeńska oraz pochodzenie afrykańskie, a także niektóre czynniki środowiskowe, takie jak krzemionka oraz rozpuszczalniki.

Wśród czynników patogenetycznych SSc wymienia się: 1) wrodzone i/lub adaptacyjne zaburzenia układu odpornościowego z możliwym zaangażowaniem polimorfizmów genetycznych, co prowadzi do fibriproliferacyjnej waskulopatii komórek śródbłónka małych naczyń krwionośnych; 2) wytwarzanie autoprzeciwciał oraz autoimmunizacja komórkowa; 3) dysfunkcję fibroblastów prowadzącą do zwiększonego odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej i nadmiernej narządowej akumulacji kolagenu. Znaczącą rolę w rozwoju SSc mogą także odgrywać procesy autofagii i apoptozy.

Podłoże genetyczne

W patogenezie SSc mogą być zaangażowane polimorfizmy genetyczne, zwłaszcza polimorfizm genu *uPAR* (UPAR rs344781), co zwiększa ryzyko uszkodzenia naczyń oraz polimorfizm genu metaloproteiny macierzy 12 (MMP-12 rs2276109), który koreluje z fenotypem klinicznym w zakresie obszaru zajętej skóry oraz ze zwłóknieniem płuc.

Generalnie z podatnością na SSc związane są zmiany i mutacje w genach kodujących cytokiny, cząsteczki adhezyjne oraz białka sygnałowe zaangażowane w interakcje między komórkami śródbłónka, fibroblastami i komórkami odpornościowymi. W obrębie wymienionych genów wyróżnia się pięć głównych grup: 1) geny HLA;

2) geny zaangażowane we wrodzoną odpowiedź immunologiczną; 3) geny wpływające na adaptacyjną odpowiedź immunologiczną; 4) geny uczestniczące w szlakach fibrogenozy; 5) geny związane z apoptozą, autofagią i piroptozą.

Profile ekspresji genów skóry wykazują związki z aktywnością SSc, mierzonej informacjami o wyjściowych szlakach molekularnych i biomarkerach surowicy, a także zastępczych miar zmian grubości skóry mierzonych za pomocą zmodyfikowanej skali Rodnana.

Zmiany naczyniowe

SSc jest jedną z chorób (Tabela 3.4.2), w której dysfunkcja i uszkodzenie śródbłónka naczyń mikrokrążenia są uznawane za czynniki patogenetyczne (Rycina 3.4.2.).

Choroba charakteryzuje się postępującym wieloukładowym stanem zapalnym, waskulopatią małych naczyń z ich uszkodzeniem spowodowanym autoimmunizacją i/lub czynnikami środowiskowymi, co powoduje strukturalne i funkcjonalne nieprawidłowości układu naczyniowego. Zmiany strukturalne obejmują utratę małych naczyń oraz proliferacyjną waskulopatię zarostową, polegającą na zamknięciu tętniczek i małych tętnic, a także zmiany fibroproliferacyjne. U podłoża wymienionych patologii leżą zaburzenia kompensacyjne waskulogenezy oraz angiogenezy. Postępująca dysfunkcja śródbłónka naczyniowego, spowodowana głównie niską dostępnością tlenu azotu, prowadzi do niedokrwienia.

Do zmian strukturalnych naczyń dochodzi w procesie wczesnego etapu ich przebudowy z powiększeniem i poszerzeniem

(teleangiektazje) naczyń włosowatych, proliferacją błony wewnętrznej oraz akumulacją w tętniczkach proteoglikanów – wielkocząsteczkowych składników substancji pozakomórkowej. W następstwie dochodzi do utraty naczyń włosowatych oraz małych i rozwoju obszarów beznaczyniowych. Z kolei proliferacja śródbłonna, zwłóknienia błony wewnętrznej, odkładanie fibryny oraz przerost komórek mięśni gładkich prowadzą do niedrożności i zakrzepicy naczyń większych.

Uszkodzenie naczyń jest wczesnym zaburzeniem patogenetycznym wyprzedzającym zwłóknienie – odgrywa również zasadniczą rolę w promowaniu objawu Raynauda, owrzodzeń w obrębie palców, uszkodzenia nerek oraz tętniczego nadciśnienia płucnego. Powikłania płucno-nerkowe odpowiadają głównie za ciężkość choroby.

Objaw Raynauda charakteryzuje się okresowym skurczem tętnic palcowych, w wyniku czego dochodzi do naprzemiennego niedokrwienia i przywracania przepływu krwi (reperfuzja), a także do intensyfikacji ekspresji łączących cząsteczek adhezyjnych (*junctional adhesion molecule* – JAM), co aktywuje adhezję neutrofilów i trombocytów do komórek śródbłonna naczyniowego oraz – w następstwie – do indukcji wytwarzania rodników ponadtlenkowych i stanów zapalnych prowadzących do uszkodzenia komórek śródbłonna. Uważa się, że uszkodzenie komórek śródbłonna jest następstwem autoimmunizacji odpowiedzialnej za wytwarzanie cytokin, produkcję cząsteczek adhezyjnych w śródbłonku oraz apoptozę komórek śródbłonna.

U chorych na SSc występują zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami

angiogennymi a angiostatycznymi. Do grupy pierwszej należą: ET-1, czynnik 1 pochodzący z komórek zrębu (SDF-1/CXCL12), czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i jego receptory, płytkowy czynnik wzrostu (*platelet derived growth factor* – PDGF), transformujący czynnik wzrostu beta (TGF- β), czynnik wzrostu fibroblastów-1 (FGF1), angiopoetyna 1 (*angiopoietin 1* – Ang-1), białko chemoatraktant monocytów-1 (MCP-1), receptory aktywatora plazminogenu typu urokinazy (*urokinase-type plasminogen activator receptor* – uPAR) i kalikreiny oraz cząstki adhezyjne naczyń. Do silnych czynników proangiogennych należy również kontrolujące homeostazę komórkową plejotropowe białko krążące α -Klotho; białko przyczynia się do utrzymania integralności śródbłonna w mechanizmie powiązanym z receptorem VRGF-2 oraz z przejściowym potencjałem receptora kanonicznego 1 kanału Ca²⁺. Natomiast do grupy czynników angiostatycznych są zaliczane: angiostatyna, trombospodina-1 (*thrombospondin-1* – TSP-1), endostatyna, czynnik płytkowy 4 (PF4/CXCL4), IL-4 oraz pentaksyna 3.

U podłoża patogenetycznych mechanizmów waskulopatii u chorych z SSc leży brak równowagi pomiędzy wymienionymi elementami, co prowadzi do uszkadzającego tkanki i narządy rozległego zwłóknienia. Do progresji choroby przyczynia się wiele rodzajów komórek, w tym komórki śródbłonna, komórki mięśni gładkich, fibroblasty, komórki tkanki łącznej właściwej występujące w ścianach naczyń włosowatych i postkapilarnych żyłek (perycyty, komórki przydanki) oraz interaktywne komórki jednojądrzaste.

Autoprzeciwciała oraz autoimmunizacja komórkowa

Twardzina układowa jest w różny sposób związana z autoprzeciwciałami, które mogą uczestniczyć w patogenezie, być pomocne w diagnostyce i klasyfikacji podtypów choroby, a także mogą wykazywać wartość prognostyczną dla progresji choroby i skłonności do zajmowania narządów wewnętrznych i/lub rozwoju nowotworów.

Upośledzona funkcja układu naczyniowego skutkuje zmienioną ekspresją cząstek adhezyjnych, w szczególności indukujących infiltrację komórek Th2 i Th17. Dochodzi także do wytwarzania krążących autoprzeciwciał przeciwko antygenom wewnątrzkomórkowym, których specyficzność koreluje z objawami klinicznymi, w odróżnieniu od autoprzeciwciał wobec antygenów powierzchni komórki, które mogą być patogenne poprzez wpływ na uszkodzenia komórek śródbłonna i fibroproliferacyjne zmiany naczyń, co prowadzi do zwiększonego odkładania się macierzy zewnątrzkomórkowej wraz ze zwłóknieniem skóry i narządów wewnętrznych oraz upośledzenia układu krzepnięcia/fibrynolizy ze skutkiem tworzenia wewnątrznacyniowych złożeń fibryny.

W surowicy 90–95% chorych z twardziną układową występują przeciwciała przeciwko różnym antygenom jądrowym (Tabela 3.4.3.). Do grupy klasycznych zaliczane są przeciwciała przeciwiądrowe przeciw topoisomerasie I (*anti-topoisomerase I antibodies* – ATA), dawniej określane jako anti-Scl70, a także przeciwciała przeciwko centromerom (*anti-centromere antibodies* – ACA) – obydwa są wykrywane metodą ELISA oraz za pomocą immunoblotu.

Autoantygen Scl-70 jest termolabilnym, związanym z chromatyną, niehistonowym białkiem o masie 70 kDa, zidentyfikowanym jako produkt degradacji DNA topoisomerazy I – enzymu biorącego udział w replikacji DNA; w 1979 roku białko zostało zidentyfikowane jako cel dla autoprzeciwciał w SSc. Obecność ATA zazwyczaj wiąże się z rozlaną postacią twardziny uogólnionej skóry z ryzykiem zwłóknienia płuc, przykurczów, owrzodzeń palców, twardzinowego przełomu nerkowego i chorób serca. ATA wykazują też korelację ze złym rokowaniem i wysoką śmiertelnością związaną z SSc. Progresja choroby występuje częściej u chorych z profilem ATA IgG+/IgM+, który uznaje się za substytut trwającej autoreaktywnej odpowiedzi immunologicznej limfocytów B.

Przeciwciała ACA są skierowane przeciwko białkom centromerów, które są głównymi składnikami komórkowymi w organizacji chromosomów w metafazie. W grupie tych białek zidentyfikowano liczne autoantygeny, takie jak białka centromerowe (*centromeric proteins* – CENP) CENP-A do CENP-G i CENT-O. Spośród nich znaczenie kliniczne posiadają CENT-A i/lub CENT-B, które są ogólnie podobne do związanych z ACA, z tym że chorzy z ograniczoną manifestacją skórną i ujemnym wynikiem CENP-A w początkowym okresie wykazują wyższe prawdopodobieństwo progresji choroby do postaci uogólnionej niż chorzy z CENP dodatnimi. Obecność ACA wiąże się z ograniczonym zajęciem skóry (według skali Rodnana) oraz izolowanym nadciśnieniem płucnym, co przemawia za lepszym rokowaniem.

Występuje zależność wprost między obecnością ACA a występowaniem wariantu

lcSSc – zespołu CREST (akronim od: *Calcinosis* – ogniskowe zwapnienia, *Raynaud phenomenon* – objaw Raynauda, *Esophageal dysmotility* – zaburzenia czynności przełyku, *Sclerodactylia* – stwardnienie skóry palców, *Telangiectasia* – rozszerzenie drobnych naczyń krwionośnych).

Część chorych z SSc może nie wykazywać żadnego z wyszczególnionych przeciwciał klasycznych; wynik negatywny nie wyklucza jednak rozpoznania.

Z kolei przeciwciała przeciwko RNA polimerazie III (*anti-RNA polymerase III antibodies* – ARA) uczestniczą w transkrypcji RNA. Wraz z przeciwciałami antycentromerowymi oraz przeciwciałami przeciwko topoisomerazie ARA występują u ponad 50% chorych z SSc, z tym że obecność każdego z nich zasadniczo wyklucza pozostałe. ARA wykazują związki z uogólnionym wariantem choroby, z zajęciem nerek korelującym z wystąpieniem twardzinowego przełomu nerkowego (SRC) oraz zwiększają ryzyko rozwoju raka u chorych z SSc.

Wartość prognostyczną, w szczególności w odniesieniu do definiowania określonych fenotypów klinicznych i zajęcia narządów wewnętrznych, a także w odniesieniu do związku między nowotworem złośliwym a rozwojem twardziny wykazują specyficzne autoprzeciwciała, w tym włączone do kryteriów klasyfikacji SSc 2013 EULAR/ACR (Tabela 3.4.4). Przeciwciała przeciwko polimerazie RNA III (RNApol III) występują w szczególności u osób, u których w bliskim odstępie czasu występują rak i kliniczny początek twardziny, co wskazuje, że u niektórych chorych twardzina może być inicjowana przez mutację autoantygeny w obrębie

nowotworu. Wśród chorych anty-RNApol III dodatnich ryzyko wystąpienia różnych typów raka jest zróżnicowane w zależności od podtypu SSc określanego przez zmiany skórne; chorzy z twardziną uogólnioną wykazują zwiększone ryzyko raka piersi, natomiast chorzy z twardziną ograniczoną – raka płuc. Jednak większość chorych z dodatnim wynikiem RNApol III nie wykazuje możliwości do zdiagnozowania nowotworu.

Dysfunkcja fibroblastów i akumulacja kolagenu

Dysfunkcja fibroblastów prowadzi do nadmiernej narządowej akumulacji kolagenu. Z kolei interakcja między uszkodzeniami naczyń, lokalnym stanem zapalnym, autoimmunizacją i zwłóknieniem doprowadzają do rozwoju postępującego uszkodzenia tkanek; spośród wymienionych do progresji zwłóknienia przyczyniają się w szczególności autoimmunizacja i uszkodzenia naczyń.

Lokalne stany zapalne aktywują fibroblasty oraz indukują rekrutację i przeprogramowanie swoistych tkankowo komórek macierzystych pochodzenia mezenchymalnego (transdyferencjacja komórek progenitorowych). Dochodzi wówczas do zmian cech morfologicznych komórek śródbłonna i ich upodobnienia do miofibroblastów, których akumulacja powoduje niekontrolowane wytwarzanie macierzy zewnątrzkomórkowej i patologiczne zwłóknienia. Miofibroblasty występujące w tkankach włóknistych pochodzą z kilku źródeł, takich jak ekspansja aktywowanych fibroblastów występujących w tkankach, przejście nabłonkowo-mezenchymalne (*epithelial-mesenchymal transition* – EMT) – czyli

przejście komórek nabłonkowych do komórek mezenchymalnych. Migracja fibrocytów krążących pochodzenia szpikowego, a także transdiferencjacja komórkowa polegają na przemianie śródbłonka w mezenchymę, co jest określane jako przejście śródbłonkowo-mezenchymalne (*endothelial-mesenchymal transition* – EndoMT). W wyniku EndoMT komórki śródbłonka naczyniowego wyrażają produkty komórek mezenchymalnych, takie jak alfa-aktyna mięśni gładkich (*alpha smooth muscle actin* – α -SMA) oraz kolagen typu I, co jest elementem patogenetycznym zwłóknienia, zachodzącym pod wpływem synergistycznego efektu TGF- β oraz endoteliny 1 (*endothelin 1* – ET-1), będącej silnym czynnikiem zwężającym naczynia krwionośne, wytwarzanym przez komórki śródbłonka naczyniowego. Czynność ET-1 jest regulowana przez stymulację uwalniania oraz hamowanie uwalniania ET-1 ze śródbłonka naczyniowego. Uwalnianie endogennej ET-1 zwiększają cytokiny, czynniki wzrostu, a także trombina, epinefryna i angiotensyna II, natomiast czynnikami zmniejszającymi uwalnianie są tlenek azotu (NO), cykliczny guanozyno-3',5'-monofosforan (cGMP), wytwarzany przez ściany naczyń krwionośnych hormon tkankowy prostacyklina oraz przedsionkowy peptyd natriuretyczny – hormon peptydowy wytwarzany przez ścianę przedsionka serca.

Wszystkie wymienione procesy patogenetyczne wzajemnie na siebie oddziałują i/lub nakładają się.

Objawy kliniczne

Twardzina układowa charakteryzuje się szerokim spektrum objawów klinicznych,

w tym zjawiskiem Raynauda, refluksem żołądkowo-jelitowym, napięciem skóry i świądem. U większości chorych dochodzi do pogrubienia skóry oraz zróżnicowanego zajęcia narządów wewnętrznych.

Częstość występowania SSc waha się od 7,2 do 44,3 przypadków na 100 000 dorosłych. W porównaniu do mężczyzn kobiety są od 3,8 do 15 razy bardziej narażone. Współczynnik śmiertelności z powodu SSc jest jednym z najwyższych wśród ogółu chorób tkanki łącznej. U około 80% chorych z SSc rozwija się zwłóknienie płuc, natomiast u od 25% do 30% chorych nasila się postępująca choroba śródmiąższowa płuc (*interstitial lung disease* – ILD) (SSc-ILD). Główne patofizjologiczne cechy SSc-ILD obejmują uszkodzenie nabłonka i zaburzony mechanizm jego naprawy, aktywację komórek odpornościowych związaną z obecnością limfocytów w przegrodach pęcherzykowych i popłuczynach pęcherzykowo-oskrzelowych, a także nieprawidłową funkcję fibroblastów/miofibroblastów, która prowadzi do nadmiernego odkładania się kolagenu. W konsekwencji dochodzi do wzrostu włóknienia i rozwoju niewydolności oddechowej. Zwłóknienie płuc odpowiada za 35% zgonów, co stanowi główną przyczynę śmiertelności chorych z SSc.

Drugą główną przyczynę zgonów stanowi nadciśnienie płucne. Do niezależnych czynników ryzyka śmiertelności związanej z SSc należą rozsiane postacie skórne, zajęcie serca, płuc i nerek. Z kolei ILD wykazuje przebieg zmienny – od ograniczonego lub stabilnego po postępujący. Dziesięcioletnie skumulowane przeżycie SSc wynosi ponad 70%.

W obrębie SSc wyróżnia się podzbiory: twardzina układowa z ograniczonymi stwardnieniami skóry (*Limited cutaneous systemic sclerosis* – lcSSc), twardzina układowa z uogólnionymi (rozlanymi) stwardnieniami skóry (*Diffuse cutaneous systemic sclerosis* – dcSSc) oraz twardzina układowa bez zmian skórnych (*Systemic sclerosis sine scleroderma* – ssSSc).

Kryteria diagnostyczne

Kryteria diagnostyczne dla SSc opracowane w 2013 roku przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (American College of Rheumatology – ACR) i Europejską Ligę Przeciw Reumatyzmowi (European League Against Rheumatism – EULAR) (ACR/EULAR) obejmują trzy autoprzeciwciała: ATA, ACA i ARA. Kryteria tworzą system punktacji opartej na szeregu możliwych objawów i obecności jednego z trzech wymienionych przeciwciał swoistych dla SSc (Tabela 3.4.4.). Zgodnie z przedstawionym systemem klasyfikacji obecność pogrubienia skóry palców obu rąk w kierunku proksymalnym do stawów śródrečno-palcowych uzyskuje dziewięć punktów i jest kryterium wystarczającym do rozpoznania SSc. W przypadku nieobecności wymienionego kryterium występowanie wyłącznie dwu innych wymienionych w tabeli objawów wyklucza rozpoznanie, natomiast siedem pozycji, których łączny wynik punktowy jest równy lub wyższy niż dziewięć (maksymalnie 19), rozpoznanie potwierdza.

Biomarkery w twardzinie układowej

Twardzina układowa jest chorobą niejednorodną; dotyczy to zarówno poziomu

tkankowego, komórkowego, molekularnego, jak i klinicznego. W tradycyjnej ocenie chorych z SSc wykazuje się na przydatność cech klinicznych, takich jak zajęcie skóry uogólnione lub ograniczone, postępujące zwłóknienie skóry, tarcie ścięgien oraz zmiany wartości testów czynnościowych płuc. Wskaźnik progresji grubości skóry (*skin thickness progression rate* – STPR) jest parametrem służącym do wstępnej oceny zwiększonego ryzyka zgonu oraz rozwoju przełomu nerkowego w okresie następnych dwóch lat. Chorzy z wczesną rozlaną skórą twardziną układową oraz wyczuwalnym palpacyjnie tarcie jednego lub więcej ścięgien są narażeni na uogólnione pogrubienie skóry, zwiększoną niepełnosprawność, a także podwyższone ryzyko rozwoju zajęcia nerek, serca i przewodu pokarmowego wraz ze skróconą przeżywalnością. Postępujące zwłóknienie skóry u chorych z SSc w okresie roku jest związane z pogorszeniem czynności płuc oraz gorszym rokowaniem co do czasu przeżycia.

W prognozowaniu stanu chorych z SSc, poza stopniem uszkodzenia narządów, użytecznym wskaźnikiem jest przedstawiony wyżej profil autoprzeciwciał, a także czynnik Krebsa von den Lungen-6 (KL-6) – mucynopodobna glikoproteina, proponowana jako marker (wraz z utrzymującymi się nieprawidłowościami w obrazie CT) uszkodzenia komórek nabłonka płuc, jak również jako wskaźnik długoterminowego następstwa zakażenia COVID-19, obejmujące zwłóknienie płuc.

U około 9% chorych z SSc występuje przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilii (ANCA). Chorych z SSc i dodatnim

wynikiem ANCA charakteryzuje zwiększone ryzyko choroby śródmiąższowej płuc, zatokowości płucnej, zapalenia błony maziowej, cech nakładania z innymi chorobami tkanki łącznej, a także zwiększona śmiertelność.

Do biomarkerów krążących SSc należy związany z sygnalizacją czynnik *hedgehog* (*sonic hedgehog* – SHH), jedno z trzech białek z rodziny *HH* występujące w genach kręgowców. SHH wykazuje szczególnie działanie profibrotyczne na skórę. W odniesieniu do klinicznych cech choroby poziomy SHH są istotnie podwyższone u chorych na SSc oraz wykazują dodatnią korelację ze stopniem włóknienia skóry, określanym za pomocą zmodyfikowanej skali Rodnana (*modified Rodnan Skin Score* – mRSS), z owrzodzeniami palców oraz podwyższonym ciśnieniem w tętnicy płucnej. Ponadto u większości chorych z SSc z wartościami mRSS korelują dodatnio poziom zwłóknienia wątroby i ogólnego nasilenia choroby, natomiast ujemnie – zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla.

W krwi obwodowej chorych z SSc występują podwyższone poziomy liganda chemokiny 18 – motyw CC (*motif chemokine ligand-18* – CCL18) oraz periostyny (*periostin*). CCL18 jest małą cytokiną z rodziny chemokin CC, produkowaną przez makrofagi płucne w odpowiedzi na cytokiny IL-2 i IL-6. Wzrost stężenia CCL18 w surowicy u chorych z SSc świadczy o istnieniu ILD i jest przydatny w ocenie progresji ILD.

Z kolei periostyna jest białkiem wydzielanym głównie przez tkankę łączną bogatą w kolagen – okostną, ścięgna, więzadła przyzębia, zastawki serca i skórę. Periostyna jest regulowana na poziomie transkrypcji,

ulega regulacji pod wpływem parathormonu (PTH), transformującego czynnika wzrostu β (FGF- β), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), IL-4 i IL-13, a także w następstwie obciążeń wymienionych rodzajów tkanki łącznej czynnikami mechanicznymi. Podwyższone stężenie periostyny w surowicy jest związane z zajęciem skóry u chorych z SSc, natomiast nie jest markerem ILD. Poza wymienionymi chorych z SSc charakteryzują podwyższone poziomy czynnika różnicowania wzrostu 15 (*growth differentiation factor 15* – GDF-15), endostatyny, łożyskowego czynnika wzrostu (*placenta growth factor* – PIGF) oraz, pełniąc rolę modulatora angiogenezy, czynnika wzrostu śródbłónki naczyń (VEGF).

W związku z niejednorodnością naturalnego przebiegu, w tym z racji nasilenia zajęcia narządów wewnętrznych oraz odpowiedzi na leczenie chorych z SSc, ujawnienie i walidacja biomarkerów może wykazywać przydatność w identyfikacji ryzyka choroby, wyjaśniania mechanizmów patogenetycznych, ustalenia diagnozy i rokowania, a także odpowiedzi na leczenie.

Rola autofagii

Autofagia wraz z białkami związanymi z autofagią przyczynia się do utrzymania homeostazy i regulacji immunologicznej w skórze, natomiast zaburzenia tych mechanizmów są związane z chorobami skóry na podłożu autoimmunologicznym. Dotychczas zidentyfikowano 12 różnicowo ekspresjonowanych genów związanych z autofagią, jednocześnie powiązanych z patofizjologią SSc. Na ścisły związek między aktywacją autofagii i patologią SSc wskazują występujące u chorych

z SSc wyższe poziomy ekspresji genów skojarzonych z autofagią CD93 i SFRP4, polimorfizmy powiązanych z autofagią genów, a także różne dane z zakresu genomiki i epigenomiki. Geny CD93 i SFRP4, mające związek z autofagią, są jednocześnie wskaźnikami diagnostycznymi SSc.

Autofagia odgrywa rolę w utrzymaniu homeostazy komórek skóry zarówno strukturalnych, jak i rezydentnych. W szczególności autofagia dotyczy keratynocytów, fibroblastów skóry, melatynocytów oraz komórek odpornościowych. W odniesieniu do keratynocytów autofagia odgrywa ważną rolę w ich różnicowaniu, przeżywalności, starzeniu oraz odporności. Fibroblasty są komórkami skóry właściwej, odpowiedzialnymi za produkcję tkanki łącznej. Występujące w starzejących się fibroblastach upośledzenie szlaku autofagii prowadzi do pogorszenia integralności skóry właściwej i w konsekwencji do jej kruchości. Fibroblasty mogą także aktywować poprzez autofagię metaloproteinazę macierzy (*matrix metalloproteinase* – MMP) i sygnalizację transformującego czynnika wzrostu beta (TGF- β), co promuje produkcję kolagenu i łagodzi starzenie się skóry. Indukowaną przez TGF- β aktywację fibroblastów wspiera, regulowany w górę u chorych z SSc, receptor gamma stymulowany przez proliferator peroksisomów koaktywator-1 alfa (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α* – PGC-1 α). Postępowanie obniżające aktywację PGC-1 α zapobiega aberracyjnej autofagii, hamuje aktywację fibroblastów oraz włóknienie tkanek i może mieć potencjał terapeutycznych w SSc. Autofagia uczestniczy również w regulacji produkcji i degradacji

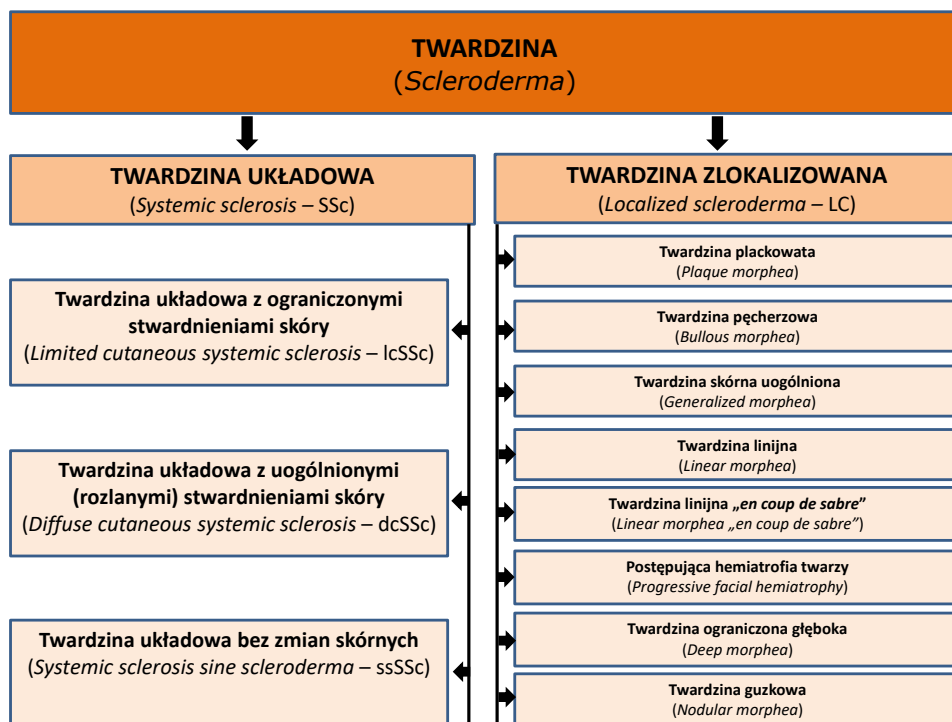
melaniny, odgrywa rolę w funkcji różnych komórek odpornościowych skóry, w szczególności: pomaga makrofagom w usuwaniu uszkodzonych białek/organeli, pełni kluczową rolę w uwalnianiu granulek cytoplazmatycznych z komórek tucznych, przyczynia się do różnicowania komórek B i komórek T, a także reguluje funkcje neutrofilów i wywołanego przez nie stanu zapalnego. Natomiast dysregulacja autofagii może powodować zaburzenia homeostazy komórkowej i wpływać na postęp wielu chorób skóry, w tym twardziny układowej.

Uczestniczącą w patogenezie SSc autofagię ułatwia współaktywator, transkrypcyjny, receptor gamma aktywowany przez proliferator peroksisomów, koaktywator 1 alfa (PGC-1 α), który jest głównym czynnikiem kontroli transkrypcyjnej kilku składników mitochondrialnych. PGC-1 α jest głównym regulatorem biogenezy mitochondriów, a także centralnym czynnikiem regulacji obrony antyoksydacyjnej. Poza tym PGC-1 α promuje aktywację fibroblastów wywołaną przez transkrypcyjny czynnik wzrostu beta (TGF- β), który – poprzez ułatwianie autofagii – uczestniczy także w patogenezie SSc. Z kolei poprzez ograniczanie autofagii inhibitory kinaz Janusowych (JAK) mogą blokować pośredniczony przez główną profibrotyczną cytokinę, jaką jest TGF- β , szlak aktywacji białka STAT, co u chorych z SSc hamuje włóknienie skóry. W procesach powstrzymywania autofagii ludzkie fibroblasty są mniej wrażliwe na profibrotyczne działanie TGF- β , w wyniku czego dochodzi do hamowania wywołanej przez TGF- β aktywacji fibroblastów i łagodzenia włóknienia skóry. Nieprawidłowo działająca autofagia

odgrywa także rolę w SSc poprzez wzmożoną ekspresję w zwłóknieniowej skórze ze zwiększonymi poziomami czynności LC3, bekliny-1 i Atg7 wraz z obniżonymi poziomami białka p62.

W krwi chorych z SSc podwyższony jest poziom białka grupy box 1 o wysokiej mobilności (HMGB1), co utrzymuje związaną

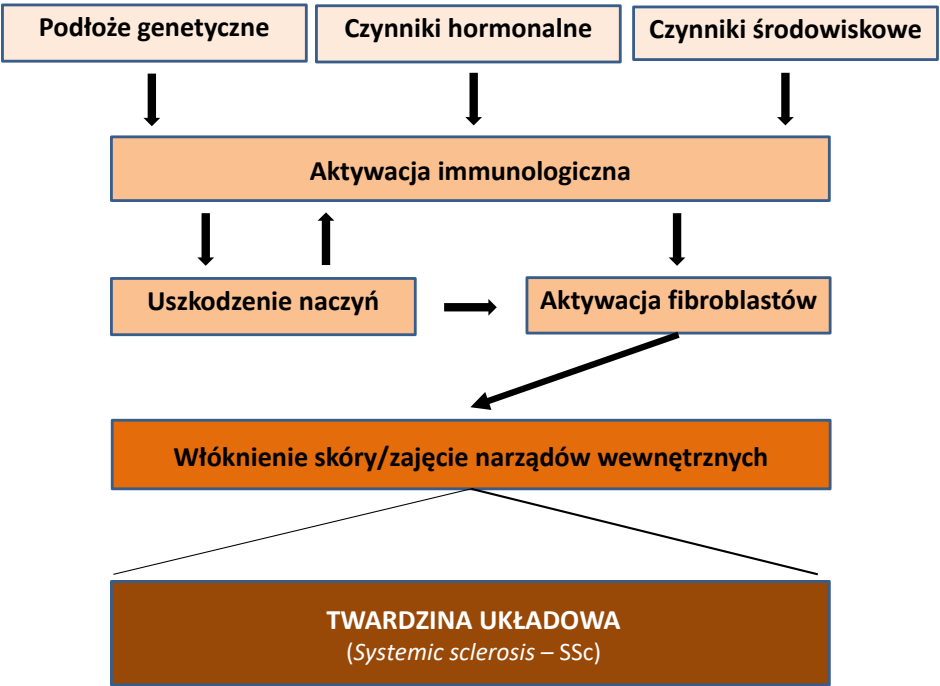
z autofagią aktywację neutrofil i wskazuje na ich udział w waskulopatii w SSc. Wyższą autofagią związaną z wyższą ekspresją LC3 charakteryzuje się również skóra, a także fibroblasty płucne chorych z SSc. Poza tym u omawianych chorych dochodzi do wzrostu przepływu autofagicznego w fibroblastach skórnych.



Rycina 3.4.1. Postaci kliniczne twardziny

Tabela 3.4.2. Choroby, w których czynnikiem wywołującym jest dysfunkcja i uszkodzenie śródbłónka naczyniowego

Grupa chorób	Jednostka chorobowa
choroby zapalne	łuszczyca
	nieswoiste zapalenie jelit
kolagenozy	toczeń rumieniowaty
	twardzina
choroby jamy ustnej	choroba Behçeta
zapalenia naczyń	choroba Kawasaki



Rycina 3.4.2. Czynniki patogenetyczne twardziny układowej

Tabela 3.4.3. Profile autoprzeciwciał w twardzinie układowej i jej podtypach

Autoprzeciwciała				Związki autoprzeciwciał z objawami podtypów SSs
Przeciw antygenowi	Częstość występowania w SSs	Cechy diagnostyczne		
		czułość	swoistość	
ACA (białka centromerów CENP-A i CENP-B)	IcSSs (% chorych): ACA – 35 CENP-A – 34 CENP-B – 36	44%	93%	- ograniczone zajęcie skóry - rzadsze izolowane tętnicze nadciśnienie płucne i niższe ryzyko włóknienia płuc - rzadsza pierwotna marskość żółciowa wątroby - przeciwciała wykazują zależność z zespołem CREST Generalnie: łagodniejszy przebieg choroby i korzystniejsze rokowanie
ATA (Scl-70) (topoizomeraza I)	dcSSs (% chorych): 60	43%	99,5%	- rozlane zajęcie skóry - zwłóknienie płuc - przykurcze - owrzodzenia palców - zajęcie serca - twardzinowy przełom nerkowy Generalnie: dodatnie korelacja ze złym rokowaniem i śmiertelnością
ARA (RNAP) (RNA polimeraza III – uczestniczenie w transkrypcji RNA)	dcSSs (% chorych): SRC – 10	10,7%	98,8%	zajęcie nerek korelujące z występowaniem twardzinowego przełomu nerkowegozwiększone ryzyko rozwoju raka u chorych z SSs Generalnie: uogólniony wariant choroby
Th/To (przeciwciała antygenu Th.To o właściwościach endonukleazy)	IcSSs (% chorych): 3,7	1–7%	98%	- podwyższona częstość tętniczego nadciśnienia płucnego – u chorych ACA dodatnich - zwłóknienie płuc - zapalenie osierdzia - przełom nerkowy Generalnie: mniej korzystne rokowanie
PM-Scl (kompleks o składzie: przeciwciała anty-PM-Scl-75 i anty-PM-Scl-100)	IcSSs lub zespoły nakładania twardziny układowej i zapalenia wielomięśniowego (SSs/PM)	0–13%	93–98%	- zajęcie płuc – głównie - zapalenie mięśni – rzadziej - owrzodzenia palców – rzadziej - tętnicze nadciśnienie płucnezaburzenia przewodów pokarmowego

Autoprzeciwciała				Związki autoprzeciwciał z objawami podtypów SSc
Przeciw antygenowi	Częstość występowania w SSc	Cechy diagnostyczne		
		czułość	swoistość	
U3RNP (AFA) (fibrylaryna)	dcSSc (rozwija się u 2/3 nosicieli przeciwciała)	1–10%	92–100%	• podwyższone ryzyko śródmiąższowej choroby płuc i zwłóknienia płuc • nadciśnienie płucne • zapalenie mięśni • zapalenie osierdzia • zajęcie dolnego odcinka przewodu pokarmowego • zajęcie nerek z możliwością przełomu nerkowego • owrzodzenia palców Generalnie: predyktor mniej korzystnego rokowania
Ro-52	liczne choroby reumatologiczne	18–35%	50%	• brak swoistości • brak związku z objawami klinicznymi
Ku	zespoły nakładania twardziny układowej i zapalenia wielomięśniowego (SSc/PM), (% chorych): 55	2–5%	?	• zapalenie mięśni i stawów z przykurczami – możliwe objawy SSc: tocznie rumieniowatego układowego, reumatoidalnego zapalenia stawów, zapalenia wielomięśniowego, zespołu Sjögrena Generalnie: częstość występowania w izolowanej SSc wynosi 2,2%, jednak anty-Ku nie są swoiste dla SSc
U11/U12 RNP (anty-RNPC3)		?	?	• związek ze zwiększonym ryzykiem zaburzenia motoryki i ciężką dysfunkcją przewodu pokarmowego • wymagane całkowite żywienie pozajelitowe chorych z SSc

Tabela 3.4.4. Kryteria klasyfikacji twardziny układowej (SSc) wg Europejskiej Ligi Przeciw Reumatyzmowi (EULAR)/Amerykańskiego Kolegium Reumatologicznego (ACR) – EULAR/ACR

Objaw		Charakterystyka	Wynik (punkty)
pogrubienie skóry palców obu rąk w kierunku proksymalnym do stawów śródrečno-palcowych (kryterium wystarczające)		pogrubienie i/lub stwardnienie skóry, niespowodowane obecnością blizn pourazowych	9
pogrubienie skóry palców (uwzględnia się wynik najwyższy)	opuchnięte palce	- rozlany wzrost tkanek miękkich palców, wykraczający poza fizjologiczne torebki stawowej - zatarcie normalnych konturów palców (brak innych przyczyn pogrubienia, w tym zapalnych)	2
	sklerodaktylia	stwardnienie skóry palców: - dystalnie do stawów śródrečno-palcowych - proksymalnie do stawów międzypaliczkowych bliższych	4
opuszki palców (uwzględnia się wynik najwyższy)	owrzodzenia	owrzodzenia lub blizny: dystalnie lub przy stawie międzypaliczkowym bliższym (brak innych przyczyn zmian)	2
	blizny wżerowe	ubytki na końcach palców w wyniku niedokrwienia (brak innych przyczyn zmian)	3
objaw Raynauda		kilkufazowa zmiana koloru palca (palców), na którą składają się: - bladość - sinica - reaktywne przebarwienie Zwykle jest to odpowiedź na zimno lub emocje.	3
nieprawidłowy wzór naczyń włosowatych w obrębie narządu paznokciowego		w obrębie narządu paznokciowego: - rozszerzone naczynia włosowate - okołowłóścińckowe wybroczyny lub bez	2
teleangiektazje		widoczne poszerzenia naczyń krwionośnych, dobrze odgraniczone: - lokalne (dłonie, wargi, jama ustna) - rozległe (matowe)	2

Objaw	Charakterystyka	Wynik (punkty)
układ oddechowy (maksymalny wynik to 2)	tętnicze nadciśnienie płucne (PAH)	nadciśnienie diagnozowane przez cewnikowanie prawych jam serca
	choroba śródmiąższowa płuc (ILD)	choroba definiowana jako włóknienie tkanki płucnej
przeciwciała związane	przeciwcentromerowe (ACA)	maksymalny wynik to 3
	przeciw topoizomerazie I (Scl70)	
	przeciw RNA polimerazie III	
suma punktów	wyraźna twardzina układowa	>9

Piśmiennictwo

Toczeń rumieniowaty układowy

- Alessandri C., Barbati C., Vacirca D., Piscopo P., Confaloni A., Sanchez M. i wsp., *T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus are resistant to induction of autophagy*, FA-SEB J. 2012, 26(11), 4722–4732, doi: 10.1096/fj.12-206060.
- An N., Chen Y., Wang C., Yang C., Wu Z.H., Xue J. i wsp., *Chloroquine autophagic inhibition rebalances Th17/Treg-mediated immunity and ameliorates systemic lupus erythematosus*, Cell Physiol Biochem. 2017, 44(1), 412–422, 10.1159/000484955.
- Arbogast F., Arnold J., Hammann P., Kuhn L., Chicher J., Murera D. i wsp., *ATG5 is required for B cell polarization and presentation of particulate antigens*, Autophagy 2018, 15(2), 280–294, doi: 10.1080/15548627.2018.1516327.
- Aringer M., Costenbader K.H., Daikh D.I., Brinks R., Mosca M., Ramsey-Goldman R. i wsp., *2019 EULAR/ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus*, Arthritis Rheumatol. 2019, 71(9), 1400–1412, doi: 10.1002/art.40930.
- Assandri R., Monari M., Colombo A., Dossi A., Montanelli A., *Pentraxin 3 plasma levels and disease activity in systemic lupus erythematosus*, Autoimm. Dis. 2015, doi: 10.1155/2015/354014.
- Atik N., Pratiwi S.P., Hamijoyo L., *Correlation between C-reactive protein with malondialdehyde in systemic lupus erythematosus patients*, Int. J. Rheumatol. 2020, 8078412, doi: 10.1155/2020/8078412.
- Bhattacharya A., Eissa N.T., *Autophagy and autoimmunity crosstalks*, Front. Immunol. 2013, 4(88), doi: 10.3389/fimmu.2013.00088.
- Boulé M.W., Broughton C., Mackay F., Akira S., Marshak-Rothstein A., Rifkin I.R., *Toll-like receptor 9-dependent and -independent dendritic cell activation by chromatin-immunoglobulin G complexes*, J. Ex. Med. 2004, 199(12), 1631–1640, doi: 10.1084/jem.20031942.

9. Budhram A., Chu R., Rusta-Sallehy S., Ioannidis G., Denburg J.A., Adachi J.D. i wsp., *Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis*, *Lupus* 2014, 23(11), 1156–1163, doi: 10.1177/0961203314540967.
10. Cao W., Qian G., Luo W., Liu X., Pu Y., Hu G. i wsp., *miR-125b is downregulated in systemic lupus erythematosus patients and inhibits autophagy by targeting UVRAG*, *Biomed. Pharmacother.* 2018, 99, 791–797, doi: 10.1016/j.biopha.2018.01.119.
11. Cava A.L., *Lupus and T cells*, *Lupus* 2009, 18(3), 196–201, doi: 10.1177/0961203308098191.
12. Caza T., Wijewardena C., Rabadi L.A., Perl A., *Cell type-specific mechanistic target of rapamycin-dependent distortion of autophagy pathways in lupus nephritis*, *Transl. Res.* 2022, 245, 55–81, doi: 10.1016/j.trsl.2022.03.004.
13. Ciołkiewicz M., Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A., *Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients*, *Clin. Rheumatol.* 2010, 29(2), 175–180, doi: 10.1007/s10067-009-1308-7.
14. Circu M., Cardelli J., Barr M.P., O'Byrne K., Mills G., El-Osta H., *Modulating lysosomal function through lysosome membrane permeabilization or autophagy suppression restores sensitivity to cisplatin in refractory non-small-cell lung cancer cells*, *PLOS One* 2017, 12(9), doi: 10.1371/journal.pone.0184922.
15. Clarke A.J., Ellinghaus U., Cortini A., Stranks A., Simon A.K., Botto M. i wsp., *Autophagy is activated in systemic lupus erythematosus and required for plasma-blast development*, *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74(5), 912–920, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204343.
16. Conrad K., Roggenbuck D., Reinhold D., Sack U., *Autoantibody diagnostics in clinical practice*, *Autoimmun. Rev.* 2012, 11(3), 207–211, doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.014.
17. Dema B., Charles N., *Autoantibodies in SLE: Specificities, isotypes and receptors*, *Antibodies (Basel)* 2016, 5(1), 2, doi: 10.3390/antib5010002.
18. Deng Y., Tsao B.P., *Updates in lupus genetics*, *Curr. Rheumatol. Rep.* 2017, 19(11), 68, doi: 10.1007/s11926-017-0695-z.
19. Denny M.F., Chandaroy P., Killen P.D., Caricchio R., Lewis E.E., Richardson B.C. i wsp., *Accelerated macrophage apoptosis induces autoantibody formation and organ damage in systemic lupus erythematosus*, *J. Immunol.* 2006, 176(4), 2095–2104, doi: 10.4049/jimmunol.176.4.2095.
20. Deretic V., Saliyoh T., Akira S., *Autophagy in infection, inflammation and immunity*, *Nat. Rev. Immunol.* 2013, 13(10), 722–737, doi: 10.1038/nri3532.
21. Dieker J., Berden J.H., Bakker M., Briand J.P., Muller S., Voll R. i wsp., *Autoantibodies against modified histone peptides in SLE patients are associated with disease activity and lupus nephritis*, *PLOS One* 2016, 11(10), doi: 10.1371/journal.pone.0165373.

22. Doria A., Gatto M., *Nephritogenic-antinephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis*, *Lupus* 2012, 21(14), 1492–1496, doi: 10.1177/0961203312462267.
23. Falgarone G., Dhote R., Boissier M.C., *B-cell targeted treatment for lupus: the journey counts as much as the destination*, *Joint Bone Spine* 2012, 79(5), 437–440, doi: 10.1016/j.jbspin.2012.02.010.
24. Fanouriakis A., Tziolos N., Bertsias G., Boumpas D.T., *Update on the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus*, *Ann. Rheum. Dis.* 2021, 80(1), 14–25, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
25. Fernandez D., Bonilla E., Mirza N., Niland B., Perl A., *Rapamycin reduces disease activity and normalizes T-cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus*, *Arthritis Rheum.* 2006, 54(9), 2983–2989, doi: 10.1002/art.22085.
26. Fitzgerald K.A., McWhirter S.M., Faia M.L., Rowe D.C., Latz E., Golecboock D.T. i wsp., *IKKepsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway*, *Nat. Immunol.* 2003, 4(5), 491–496, doi: 10.1038/ni921.
27. Furie R., Petri M., Zamarii O., Cervera R., Wallace D., Tegzová D. i wsp., *A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus*, *Arthritis Rheum.* 2011, 63(12), 3918–3930, doi: 10.1002/art.30613.
28. Furment M.M., Perl A., *Immunometabolism of systemic lupus erythematosus*, *Clin. Immunol.* 2024, 261, doi: 10.1016/j.clim.2024.109939.
29. Gatto M., Wiedemann A., Nomovi N., Reiter K., Schrezenmeier E., Rose T. i wsp., *Circulating pentraxin3-specific B cells are decreased in lupus nephritis*, *Front. Immunol.* 2019, 10, doi: 10.3389/fimmu.2019.00029.
30. Geh D., Gordon C., *Epratuzumab for the treatment of systemic lupus erythematosus*, *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018, 14(4), 245–258, doi: 10.1080/1744666X.2018.1450141.
31. Giltiay N.V., Chappell C.P., Clark E.A., *B-cell selection and the development of autoantibodies*, *Arthritis Res. Ther.* 2012, 14 (suppl. 4), doi: 10.1186/ar3918.
32. Gros F., Arnold J., Page N., Décossas M., Korganow A.S., Martin T. i wsp., *Macroautophagy is deregulated in murine and human lupus T lymphocytes*, *Autophagy* 2012, 8(7), 1113–1123, doi: 10.4161/auto.20275.
33. Gros F., Muller S., *Pharmacological regulators of autophagy and their link with modulators of lupus disease*, *Br. J. Pharmacol.* 2014, 171(19), 4337–4359, doi: 10.1111/bph.12792.
34. Gwinn D.M., Shackelford D.B., Egan D.F., Mihaylova M.M., Mery A., Vasquez D.S. i wsp., *AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint*, *Mol. Cell* 2008, 30(2), 214–226, doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.003.
35. Gualtierotti R., Biggioggero M., Penatti A.E., Meroni P.L., *Updating on the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*, *Autoimmun. Rev.* 2010, 10(1), 3–7, doi: 10.1016/j.autrev.2010.09.007.

36. Guo Y., Zhang X., Wu T., Hu X., Su J., Chen X., *Autophagy in skin diseases*, *Dermatology* 2019, 235(5), 380–389, doi: 10.1159/000500470.
37. Halfon M., Tankeu A.T., Ribi C., *Mitochondrial dysfunction in systemic lupus erythematosus with a Focus on lupus nephritis*, *Int. J. Mol. Sci.*, 2024, 25(11), doi: 10.3390/ijms25116162.
38. Han S., Zhuang H., Shumyak S., Yang L., Reeves H., *Mechanisms of autoantibody production in systemic lupus erythematosus*, *Front. Immunol.* 2015, 6, doi: 10.3389/fimmu.2015.00228.
39. Hanly J.G., Su L., Urowitz M.B., Romero-Diaz J., Gordon C., Bae S.C. i wsp., *A longitudinal analysis of outcomes of lupus nephritis in an international inception cohort using a multistate model approach*, *Arthritis Rheumatol.* 2016, 68(8), 1932–1944, doi: 10.1002/art.39674.
40. Harley J.B., Alarcón-Riquelme M.E., Criswell L.A., Jacob C.O., Kimberly R.P., Moser K.L. i wsp., *Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci*. International Consortium for systemic lupus erythematosus Genetics (SLEGEN), *Nat. Genet.* 2008, 40(2), 204–210, doi: 10.1038/ng.81.
41. Harr M.W., McColl K.S., Zhong F., Molitoris J.K., Distelhorst C.W., *Glucocorticoids downregulate fyn and inhibit IP3-mediated calcium signaling to promote autophagy in T Lymphocytes*, *Autophagy* 2010, 6(7), 912–921, doi: 10.4161/auto.6.7.13290.
42. Hsu H.C., Chen Y.H., Lin T.S., Shen C.Y., Hsieh S.C., *Systemic lupus erythematosus is associated with impaired autophagic degradation via interleukin-6 in macrophages*, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2021, 1867(2), doi: 10.1016/j.bbadis.2020.166027.
43. Huang B., Guo F., Chen J., Lu L., Gao S., Yang C. i wsp., *Regulation of B-cell function by miRNAs impacting systemic lupus erythematosus progression*, *Gene* 2025, 933, doi: 10.1016/j.gene.2024.149011.
44. Huang X., Wu H., Qiu H., Yang H., Deng Y., Zhao M. i wsp., *The expression of Bcl-6 in circulating follicular helper-like T cells positively correlates with the disease activity in systemic lupus erythematosus*, *Clin. Immunol.* 2016, 173, 161–170, doi: 10.1016/j.clim.2016.10.017.
45. Harley J.B., Alarcón-Riquelme M.E., Criswell L.A., Jacob C.O., Kimberly R.P., Moser K.L. i wsp., *Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci*. International Consortium for systemic lupus erythematosus Genetics (SLEGEN), *Nat. Genet.* 2008, 40(2), 204–210, doi: 10.1038/ng.81.
46. Jakuszkó K., Krajewska M., Weyde W., Grzegorzczak K., Klinger M., *Pentraxins – their importance in pathogenesis of systemic lupus erythematosus*, *Postepy Hig. Med. Dosw.* 2011, 65, 597–605, doi: 10.5604/17322693.959276.
47. Jin J., Tu Q., Gong J., Zhao L., Liang S., He Q., *Autophagy activity and expression pattern of autophagy-related markers in the podocytes of*

- patients with lupus nephritis: association with pathological classification, *Ren. Fail.* 2019, 41(1), 294–302, doi: 10.1080/0886022X.2019.1598432.
48. Kang R., Zeh H.J., Lotze M.T., Tang D., *The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis*, *Cell Death Differ.* 2011, 18(4), 571–580, doi: 10.1038/cdd.2010.191.
 49. Kemp M.G., Lindsey-Boltz L.A., Sancar A., *UV light potentiates STING (Stimulator of Interferon Genes) – dependent innate immune signaling through deregulation of ULK1 (Unc51-like kinas 1)*, *J. Biol. Chem.* 2015, 290(19), 12184–12194, doi: 10.1074/jbc.M115.649301.
 50. Khasru M.R., Siddiq M.A.B., Sayeeduzzaman K.M., Marzen T., Salek A.K.M., *Co-existence of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, antiphospholipid syndrome, and ankylosing spondylitis*, *Case Rep. Rheumatol.* 2021, doi: 10.1155/2021/8491717.
 51. Klapan K., Simon D., Karaulov A., Gomzikova M., Rizvanov A., Yousefi S. i wsp., *Autophagy and skin diseases*. *Front. Pharmacol.* 2022, 13, doi: 10.3389/fphar.2022.844756.
 52. Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A., Abedin M.J., Abeliovich H., Acevedo Arozana A. i wsp., *Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)*, *Autophagy* 2016, 12(1), 1–222, doi: 10.1080/15548627.2015.1100356.
 53. Kumari B., Kumar P., Chaudhary R.K.P., *Evaluation of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies and C-reactive protein in common autoimmune skin diseases with and without arthritis*, *J. Clin. Diagn. Res.* 2017, 11(7), BC06–BC08, doi: 10.7860/JCDR/2017/27234.10176.
 54. Lafont E., Draber P., Rieser E., Reichert M., Gupta S., de Miguel D. i wsp., *TBK1 and IKKε prevent TNF-induced cell death by RIPK1 phosphorylation*, *Nat. Cell Biol.* 2018, 20(12), 1389–1399, doi: 10.1038/s41556-018-0229-6.
 55. Langefeld C.D., Ainsworth H.C., Cunninghame Graham D.S., Kelly J.A., Comeau M.E., Marion M.C. i wsp., *Transancestral mapping and genetic load in systemic lupus erythematosus*, *Nat. Commun.* 2017, 8, doi: 10.1038/ncomms16021.
 56. Lee D.Y., Sugden B., *The latent membrane protein 1 oncogene modifies B-cell physiology by regulating autophagy*, *Oncogene* 2008, 27(20), 2833–2842, doi: 10.1038/sj.onc.1210946.
 57. Leung C.S., Haigh T.A., Mackay L.K., Ricknson A.B., Taylor G.S., *Nuclear location of an endogenously expressed antigen, EBNA1, restricts access to macroautophagy and the range of CD4 epitope display*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010, 107(5), 2165–2170, doi: 10.1073/pnas.0909448107.
 58. Li J., Leng X., Li Z., Ye Z., Li C., Li X. i wsp., *Chinese SLE treatment and research group registry: III. Association of autoantibodies with clinical manifestations in Chinese patients with systemic lupus erythematosus*, *J. Immunol. Res.* 2014, doi: 10.1155/2014/809389.
 59. Li X., Liu F., Zhang X., Shi G., Ren J., Ji J. i wsp., *Notch-Hes-1 axis controls TLR7-mediated autophagic death of*

- macrophages via induction of P62 in mice with lupus*, Cell Death Dis. 2016, 7(8), 2341, doi: 10.1038/cddis.2016.244.
60. Lichtman E.I., Helfgott S.M., Kriegel M.A., *Emerging therapies for systemic lupus erythematosus – Focus on targeting interferon-alpha*, Clin. Immunol. 2012, 143(3), 210–221, doi: 10.1016/j.clim.2012.03.005.
 61. Lin Y., Wu X., Yang Y., Wu Y., Xiang L., Zhang C., *The multifaceted role of autophagy in skin autoimmune disorders: a guardian or culprit?*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1343987.
 62. Liona-Minguez S., Baiget J., Mackay S.P., *Small-molecule inhibitors of IκB kinase (IKK) and IKK-related kinases*, Pharm Pat. Anal. 2013, 2(4), 481–498, doi: 10.4155/ppa.13.31.
 63. Liu X., Qin H., Xu J., *The role of autophagy in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*, Int. Immunopharmacol. 2016, 40, 351–361, doi: 10.1016/j.intimp.2016.09.017.
 64. Liu Z., Zhou Y., Davidson A., *Plasma cells in systemic lupus erythematosus: the long and short of it all*, Eur. J. Immunol. 2011, 41(3), 588–591, doi: 10.1002/eji.201041354.
 65. Luo X.Y., Yuan J.L., Liu J., Luo C.N., Yang M.H., Wei Q. i wsp., *Increased macroautophagy in interferon-gamma-producing T cells from patients with newly diagnosed systemic lupus erythematosus*, Chin. Med. J. (Engl.) 2018, 131(13), 1527–1532, doi: 10.4103/0366-6999.235110.
 66. Machlarz I., Reich A., *Nowe kryteria klasyfikacyjne toczenia rumieniowatego układowego według Europejskiej Ligi Przeciwrzumatycznej/Aмерыkańskiego Kolegium Reumatologicznego 2019*, Forum Dermatol. 2020, 6(4), 108–112, doi: 10.5603/FD.a2020.0021.
 67. Maher P., *Proteasome inhibitors prevent oxidative stress-induced nerve cell death by a novel mechanism*, Biochem. Pharmacol. 2008, 75(10), 1994–2006, doi: 10.1016/j.bcp.2008.02.008.
 68. Mauthe M., Orhon I., Rocchi C., Zhou X., Luhr M., Hijckema K.J. i wsp., *Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion*, Autophagy 2018, 14(8), 1435–1455, doi: 10.1080/15548627.2018.1474314.
 69. Merkley S.D., Chock C.J., Yang X.O., Harris J., Castilio E.F., *Modulating T cell responses via autophagy: the intrinsic influence controlling the function of both antigen-presenting cells and T cells*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.02914.
 70. Migliorini P., Baldini C., Rocchi V., Bombardieri S., *Anti-SM and anti-RNP antibodies*, Autoimmunity 2005, 38(1), 47–54, doi: 10.1080/08916930400022715.
 71. Mohan C., Putterman C., *Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis*, Nat. Rev. Nephrol. 2015, 11(6), 329–341, doi: 10.1038/nrneph.2015.33.
 72. Mok M.Y., Wu H.J., Lo Y., Lau C.S., *The relations of interleukin 17 (IL-17) and IL-23 to Th1/Th2 cytokines and disease activity in systemic lupus erythematosus*, J. Rheumatol. 2010, 37(10), 2046–2052, doi: 10.3899/jrheum.100293.

73. Molineros J.E., Yang W., Zhou X.J., Sun C., Okada Y., Zhang H. i wsp., *Confirmation of five novel susceptibility loci for systemic lupus erythematosus (SLE) and integrated network analysis of 82 SLE susceptibility loci*, Hum. Mol. Genet. 2017, 26(6), 1205–1216, doi: 10.1093/hmg/ddx026.
74. Moulton V.R., Tsokos G.C., *Abnormalities of T cell signaling in systemic lupus erythematosus*, Arthritis Res. Ther. 2011, 13(2), 207, doi: 10.1186/ar3251.
75. Matuszyk J., Klopotoska D., *miR-125b lowers sensitivity to apoptosis following mitotic arrest: implications for breast cancer therapy*, J. Cell Physiol. 2020, 235(10), 6335–6344, doi: 10.1002/jcp.29610.
76. Peters R.T., Liao S.M., Maniatis T., *IKKepsilon is part of a novel PMA-inducible IkappaB kinase complex*, Mol. Cell 2000, 5(3), 513–522.
77. Qi Y.Y., Zhou X.J., Zhang H., *Autophagy and immunological aberrations in systemic lupus erythematosus*, Eur. J. Immunol. 2019, 49(4), 523–533, doi: 10.1002/eji.201847679.
78. Ramos P.S., Brown E.E., Kimberly R.P., Langefeld C.D., *Genetic factors predisposing to systemic lupus erythematosus and lupus nephritis*, Semin. Nephrol. 2010, 30(2), 164–176, doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.01.007.
79. Rasouli-Saravani A., Tahamoli-Rodsari A., Basiri Z., Babaei M., Fazaeli A., Roshanaei G. i wsp., *Relevance of autoantibody profile with HLA-DRB1 and DQB1 alleles in a group of Iranian systemic lupus erythematosus patients*, Immunol. Lett. 2021, 237, 11–16, doi: 10.1016/j.imlet.2021.06.004.
80. Ren Y., Tang J., Mok M.Y., Chan A.W.K., Wu A., Lau C.S., *Increased apoptosis neutrophils and macrophages and impaired macrophages phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus*, Arthritis Rheum. 2003, 48(10), 2888–2897, doi: 10.1002/art.11237.
81. Renner F., Moreno R., Lienhard Schmitz M., *SUMOylation-dependent localization of IKKepsilon in PML nuclear bodies is essential for protection against DNA-damage-triggered cell death*, Mol. Cell 2010, 37(4), 503–515, doi: 10.1016/j.molcel.2010.01.018.
82. Roman-Blas J.A., Jimenez S.A., *NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis*, Osteoarthritis Cartilage 2006, 14(9), 839–848, doi: 10.1016/j.joca.2006.04.008.
83. Schrezenmeier E., Dörner T., *Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology*, Nat. Rev. Rheumatol. 2020, 16(3), 155–166, doi: 10.1038/s41584-020-0372-x.
84. Selmi C., *Autoimmunity in 2016*, Clin. Rev. Allergy Immunol. 2017, 53(1), 126–139, doi: 10.1007/s12016-017-8615-6.
85. Selvaraja M., Too C.L., Tan L.K., Koay B.T., Abdullah M., Shah A.M. i wsp., *Human leucocyte antigens profiling in Malay female patients with systemic lupus erythematosus: are we the same or different?*, Lupus Sci. Med. 2022, 9(1), doi: 10.1136/lupus-2021-000554.

86. Seneczko F., *Białka nadrodziny pen-traksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023.
87. Seneczko M., *Rola autofagii w wybranych chorobach skóry*, Dermatologia Praktyczna 2020, 3(68), 49–60.
88. Soler M.J., Cachã C.J., Anders H.J., *Correspondence on: 'SGLT2 inhibitors alleviated podocyte damage in lupus nephritis by decreasing inflammation and enhancing autophagy' by Zhao et al*, Ann. Rheum. Dis. 2024, 83(6), 13, doi: 0.1136/ard-2023-225248.
89. Son C.N., Lee T.H., Bang J.H. Jeong H.J., Chae J.N., Lee W.M. i wsp., *The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus*, Korean J. Intern. Med. 2018, 33(4), 823–828, doi: 10.3904/kjim.2016.065.
90. Svenungsson E., Antovic A., *The antiphospholipid syndrome – often overlooked cause of vascular occlusions?*, J. Intern. Med. 2020, 287(4), 349–372, doi: 10.1111/joim.13022.
91. Thomsen S.F., Priitzier E.C., Anderson C.D., Vaugelade-Baust N., Dodge R., Dahlborn A.K. i wsp., *Chronic urticaria in the real-life clinical practice setting in Sweden, Norway and Denmark: baseline results from the non-interventional multicentre AWARE study*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2017, 31(6), 1048–1055, doi: 10.1111/jdv.14210.
92. Tsokos G.C., *Systemic lupus erythematosus*, N. Engl. J. Med. 2011, 365(22), 2110–2121, doi: 10.1056/NEJ-Mra1100359.
93. Tsuji H., Ohmura K., Jin H., Naito R., Arase N., Kohyama M. i wsp., *Anti-double-stranded DNA antibodies recognize DNA presented on HLA class II molecules of systemic lupus erythematosus risk alleles*, Arthritis Rheumatol. 2022, 74(1), 105–111, doi: 10.1002/art.41897.
94. Vincent F.B., Morand E.F., Schneider P., Mackay F., *The Baff/APRIL system in SLE pathogenesis*, Nat. Rev. Rheumatol. 2014, 10(6), 365–373, doi: 10.1038/nr-rheum.2014.33.
95. Walsh C.M., Edinger A.L., *The complex interplay between autophagy, apoptosis, and necrosis signals promotes T-cell homeostasis*, Immunol. Rev. 2010, 236, 95–109, doi: 10.1111/j.1600-065X.2010.00919.x.
96. Wang H., Shen M., Ma Y., Lan L., Jiang X., Cen X. i wsp., *Novel mitophagy inducer alleviates lupus nephritis by reducing myeloid cell activation and autoantigen presentation*, Kidney Int. 2024, 105(4), 759–774, doi: 10.1016/j.kint.2023.12.017.
97. Weening J.J., D'Agati V.D., Schwartz M.M., Seshan S.V., Alpers C.E., Appel G.B. i wsp., *The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited*, J. Am. Soc. Nephrol. 2004, 15(2), 241–250, doi: 10.1097/01.asn.0000108969.21691.5d.
98. Weindel C.G., Richey L., Bolland S., Mehta A.J., Kearney J.F., Huber B.T., *B cell autophagy mediates TLR7-dependent autoimmunity and inflammation*,

- Autophagy 2015, 11(7), 1010–1024, doi: 10.1080/15548627.2015.1052206.
99. Weindel C.G., Richey L.J., Mehta A.J., Shah M., Huber B.T., *Autophagy in dendritic cells and B cells is critical for the inflammatory state of TLR7-mediated autoimmunity*, J. Immunol. 2017, 198(3), 1081–1092, doi: 10.4049/jimmunol.1601307.
100. Wu H., Zhao M., Tan L., Lu Q., *The key culprit in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: aberrant DNA methylation*, Autoimmun. Rev. 2016, 15(7), 684–689, doi: 10.1016/j.autrev.2016.03.002.
101. Wu H., Zeng J., Yin J., Peng Q., Zhao M., Lu Q., *Organ-specific biomarkers in lupus*, Autoimmun. Rev. 2017, 16(4), 391–397, doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.011.
102. Wu Z.Z., Zhang J.J., Gao C.C., Zhao M., Liu S.Y., Gao G.M. i wsp., *Expression of autophagy related genes mTOR, Beclin-1, LC3 and p62 in the peripheral blood mononuclear cells of systemic lupus erythematosus*, Am. J. Clin. Exp. Immunol. 2017, 6(1), 1–8.
103. Wu Y., Zhou Y., Shu Q., Liu Y., Deng D., Zhang J., *B cell function in patients with systemic lupus erythematosus is regulated by the upregulation of JunD*, Heliyon 2024, 10(16), doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35949.
104. Xue S., Lin Y., Chen H., Yang Z., Zha J., Jiang X. i wsp., *Mechanisms of autophagy and their implications in dermatological disorders*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1486627.
105. Yang Z., Goronzy J.J., Weyand C.M., *Autophagy in autoimmune disease*, J. Mol. Med. (Berl.) 2015, 93(7), 707–717, doi: 10.1007/s00109-015-1297-8.
106. Yang F., He Y., Zhai Z., Sun E., *Programmed cell death pathways in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus*, J. Immunol. Res. 2019, 2019(6), 1–13, doi: 10.1155/2019/3638562.
107. Yin H., Wu H., Chen Y., Zhang J., Zheng M., Chen G. i wsp., *The therapeutic and pathogenic role of autophagy in autoimmune diseases*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01512.
108. Yu Q., Qiao Y., Liu D., Liu F., Gao C., Duan J. i wsp., *Vitamin D protects podocytes from autoantibodies induced injury in lupus nephritis by reducing aberrant autophagy*, Arthritis Res. Ther. 2019, 21(1), 19, doi: 10.1186/s13075-018-1803-9.
109. Yu T., Zuber J., Li J., *Targeting autophagy in skin diseases*, J. Mol. Med. (Berl.) 2015, 93(1), 31–38, doi: 10.1007/s00109-014-1225-3.
110. Yurasov S., Wardemann H., Hammersten J., Tsuiji M., Meffre E., Pascual V. i wsp., *Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus*, J. Exp. Med. 2005, 201(5), 703–711, doi: 10.1084/jem.20042251.
111. Zhang S., Hu W., Tang Y., Chen X., *Identification and validation of key autophagy-related genes in lupus nephritis by bioinformatics and machine learning*, PLOS One 2025, 20(1), doi: 10.1371/journal.pone.0318280.
112. Zhang Y.M., Zhou X.J., Cheng F.J., Qi Y.Y., Hou P., Zhao M.H. i wsp.,

- Autophagy-related gene LRRK2 is likely a susceptibility gene for systemic lupus erythematosus in northern Han Chinese*, *Oncotarget* 2017, 8(8), 13754–13761, doi: 10.18632/oncotarget.14631.
113. Zhao M., Duan X.H., Wu Z.Z., Gao C.C., Wang N., Zheng Z.H., *Severe vitamin D deficiency affects the expression of autophagy related genes in PBMCs and T-cell subsets in active systemic lupus erythematosus*, *Am. J. Clin. Exp. Immunol.* 2017, 6(4), 43–51.
 114. Zhao X., Ma D., Yang B., Wang Y., Zhang L., *Research progress of T cell autophagy in autoimmune diseases*, *Front. Immunol.* 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1425443.
 115. Zhou X.J., Lu X.L., Lv J.C., Yang H.Z., Qin L.X., Zhao M.H. i wsp., *Genetic association of PRDM1-ATG5 intergenic region and autophagy with systemic lupus erythematosus in a Chinese population*, *Ann. Rheum. Dis.* 2011, 70(7), 1330–1337, doi: 10.1136/ard.2010.140111.
 116. Zhou X.J., Lv J.C., Cheng W.R., Yu L., Zhao M.H., Zhang H., *Association of TLR9 gene polymorphisms with lupus nephritis in a Chinese Han population*, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2010, 28(3), 397–400.
 117. Zhou X.J., Zhang H., *Autophagy in immunity: implications in etiology of autoimmune/autoinflammatory diseases*, *Autophagy* 2012, 8(9), 1286–1299, doi: 10.4161/auto.21212.
 118. Zhu T., Hong J., Shuai Z., Xu S., Qian D., Hong X. i wsp., *The decreased expression of IKBKE in systemic lupus erythematosus*, *Clin. Rheumatol.* 2020, 39(9), 2611–2617, doi: 10.1007/s10067-020-05006-6.
- Zespół Sjögrena**
1. Alessandri C., Ciccia F., Priori R., Astorri E., Guggino G., Alessandro R. i wsp., *CD4 T lymphocyte autophagy is upregulated in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients and correlates with focus score and disease activity*, *Arthritis Res. Ther.* 2017, 19(1), 178, doi: 10.1186/s13075-017-1385-y.
 2. Amft N., Curnow S.J., Scheel-Toellner D., Devadas A., Oates J., Crocker J. i wsp., *Ectopic expression of the B cell-attracting chemokine BCA-1 (CXCL13) on endothelial cells and within lymphoid follicles contributes to the establishment of germinal center-like structures in Sjögren's syndrome*, *Arthritis Rheum.* 2001, 44(11), 2633–2641, doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2633::aid-art443>3.0.co;2-9.
 3. Aragona P., Magazzu G., Macchia G., Bartolone S., Di Pasquale G., Vitali C. i wsp., *Presence of antibodies against Helicobacter pylori and its heat-shock protein 60 in the serum of patients with Sjögren's syndrome*, *J. Rheumatol.* 1999, 26(6), 1306–1311.
 4. Baldini C., Pepe P., Quartuccio L., Priori R., Bartoloni E., Alunno A. i wsp., *Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients*, *Rheumatology (Oxford)* 2014, 53(5), 839–844, doi: 10.1093/rheumatology/ket427.

5. Bave U., Nordmark G., Lövgren T., Rönnelid J., Cajander S., Eloranta M.L. i wsp., *Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome: a possible etiopathogenetic mechanism*, *Arthritis Rheum.* 2005, 52(4), 1185–1195, doi: 10.1002/art.20998.
6. Berkowitz A.L., Samuels M.A., *The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis*, *Pract. Neurol.* 2014, 14(1), 14–22, doi: 10.1136/practneurol-2013-000651.
7. Berman N., Vivino F., Baker J., Dunhan J., Pinto A., *Risk factor for caries development in primary Sjogren syndrome*, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2019, 128(2), 117–122, doi: 10.1016/j.oooo.2019.04.011.
8. Bonam S.R., Wang F., Muller S., *Autophagy: a new concept in autoimmunity regulation and a novel therapeutic option*, *J. Autoimmun.* 2018, 94, 16–32, doi: 10.1016/j.jaut.2018.08.009.
9. Brennan M.T., Sankar V., Leakan R.A., Grisius M.M., Collins M.T., Fox P.C. i wsp., *Sex steroid hormones in primary Sjögren's syndrome*, *J. Rheumatol.* 2003, 30(6), 1267–1271.
10. Brito-Zerón P., Baldini C., Bootsma H., Bowman S.J., Johnsson R., Mariette X. i wsp., *Sjögren syndrome*, *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016, 2(16047), doi: 10.1038/nrdp.2016.47.
11. Byun Y.S., Lee H.J., Shin S., Chung S.H., *Elevation of autophagy markers in Sjögren syndrome dry eye*, *Sci. Rep.* 2017, 7(1), doi: 10.1038/s41598-017-17128-0.
12. Caporali R., Epis O., Negrini R., Sciré C.A., Solcia E., Montecucco C. i wsp., *Salivary gland lymphocytic infiltrates and Helicobacter pylori serology in anti-SAA/Ro positive patients in Italy*, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003, 21(2), 266–267.
13. Cavalli G., Cenci S., *Autophagy and protein secretion*, *J. Mol. Biol.* 2020, 432(8), 2525–2545, doi: 10.1016/j.jmb.2020.01.015.
14. Celia A.I., Colafrancesco S., Barbati C., Alessandri C., Conti F., *Autophagy in rheumatic diseases: role of the pathogenesis and therapeutic approaches*, *Cells* 2022, 11(8), doi: 10.3390/cells11081359.
15. Chen W.Q., Dai X.N., Yu Y., Wang Q., Liang J.Y., Ke Y.N. i wsp., *Analysis of clinical features and prognosis in patients with primary Sjögren's syndrome and autoimmune liver disease*, *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2020, 52(5), 886–891, doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2020.05.015.
16. Chen S., Wang Q., Wang H., Xia S., *Endoplasmic reticulum stress in T cell-mediated diseases*, *Scand. J. Immunol.* 2023, 98(3), doi: 10.1111/sji.13307.
17. Cheng D., Zhou T., Liu H., Li L., Xuan Y., Huang L. i wsp., *MANF inhibits Sjögren's syndrome salivary gland epithelial cell apoptosis and antigen expression of Ro52/SSA through endoplasmic reticulum stress/autophagy pathway*, *Int. Immunopharmacol.* 2023, 122, doi: 10.1016/j.intimp.2023.110582.
18. Chivasso C., Sarrand J., Perret J., Delporte C., Soyfoo M.S., *The involvement of innate and adaptative immunity in*

- the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome*, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(2), doi: 10.3390/ijms22020658.
19. Christodoulou M.I., Kapsogeorgou E.K., Moutsopoulos H.M., *Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome*, J. Autoimmun. 2010, 34(4), 400–407, doi: 10.1016/j.jaut.2009.10.004.
 20. Colafrancesco S., Barbati C., Priori R., Putro E., Giardina F., Gattamelata A. i wsp., *Maladaptive autophagy in the pathogenesis of autoimmune epithelitis in Sjögren's syndrome*, Arthritis Rheumatol. 2022, 74(4), 654–664, doi: 10.1002/art.42018.
 21. Colafrancesco S., Vomero M., Ianizotto V., Minniti A., Barbati C., Arienzo F. i wsp., *Autophagy occurs in lymphocytes infiltrating Sjögren's syndrome minor salivary glands and correlates with histological severity of salivary glands lesions*, Arthritis Res. Ther. 2020, 22(1), 238, doi: 10.1186/s13075-020-02317-6.
 22. Cornec D., Chiche L., *Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe*, Ann. Rheum. Dis. 2015, 74(3), 25, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206860.
 23. Cruz W., Fialho S., Morato E., Castro C., Zimmermann A., Ribeiro G. i wsp., *Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome?*, Joint Bone Spine 2010, 77(3), 229–231, doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.011.
 24. Cruz-Tapias P., Rojas-Villarraga A., Maier-Moore S., Anaya J.M., *HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies*, Autoimmun. Rev. 2012, 11(4), 281–287, doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.002.
 25. Daridon C., Devauchelle V., Hutin P., Le Berre R., Martins-Carvalho C., Bendaoud B. i wsp., *Aberrant expression of BAFF by B lymphocytes infiltrating the salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome*, Arthritis Rheum. 2007, 56(4), 1134–1144, doi: 10.1002/art.22458.
 26. Dema B., Charles N., *Autoantibodies in SLE: Specificities, isotypes and receptors*, Antibodies (Basel) 2016, 5(1), doi: 10.3390/antib5010002.
 27. Demarchi J., Papasidero S., Medina M.A., Klajn D., Champarro Dei Moral R., Rillo O. i wsp., *Primary Sjögren's syndrome: extraglandular manifestations and hydroxychloroquine therapy*, Clin. Rheumatol. 2017, 36(11), 2455–2460, doi: 10.1007/s10067-017-3822-3.
 28. Du J., Johnson L.M., Jacobsen S.E., Patel D.J., *DNA methylation pathways and they crosstalk with histone methylation*, Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2015, 16(9), 519–532, doi: 10.1038/nrm4043.
 29. Ebert E.C., *Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome*, J. Clin. Gastroenterol. 2012, 46(1), 25–30, doi: 10.1097/MCG.0b013e3182329d9c.
 30. Franceschini F., Cavazzana I., Andreoli L., Tincani A., *The 2016 classification criteria for primary Sjogren's syndrome: what's new?* BMC Med. 2017, 15(1), 69, doi: 10.1186/s12916-017-0837-1.

31. Gao H., Sun Y., Zhang X.Y., Xie L., Zhang X.W., Zhong Y.C. i wsp., *Characteristics and mortality in primary Sjögren syndrome – related interstitial lung disease*, *Medicine (Baltimore)* 2021, 100(35), doi: 10.1097/MD.00000000000026777.
32. Garcia-Carrasco M., Fuentes-Alexandro S., Escárcega R.O., Salgado G., Riebeling C., Cervera R. i wsp., *Pathophysiology of Sjögren's syndrome*, *Arch. Med. Res.* 2006, 37(8), 921–932, doi: 10.1016/j.arcmed.2006.08.002.
33. Gottenberg J.E., Busson M., Loiseau P., Dourche M., Cohen-Solal J., Lepage V. i wsp., *Association of transforming growth factor beta1 and tumor necrosis factor alpha polymorphisms with anti-SSB/La antibody secretion in patients with primary Sjögren's syndrome*, *Arthritis Rheum.* 2004, 50(2), 570–580, doi: 10.1002/art.20060.
34. Gupta S., Gupta N., *Sjögren syndrome and pregnancy: A literature review*, *Perm. J.* 2017, 21(1), doi: 10.7812/TP-P/16-047.
35. Haacke E.A., van der Vegt B., Vissink A., Spijkervet F.K.I., Bootsma H., Kroese F.G.M., *Germinal centers in diagnostic biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome are not a risk factor for non-Hodgkin's lymphoma but a reflection of high disease activity: comment on the article by Sène et al*, *Arthritis Rheumatol.* 2019, 71(1), 170–171, doi: 10.1002/art.40715.
36. Imenbergh-Kreuz J., Rasmussen A., Silvils K., Nordmark G., *Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome*, *Rheumatology (Oxford)* 2021, 60(5), 2085–2098, doi: 10.1093/rheumatology/key330.
37. Kapsogeorgou R.K., Moutsopoulos H.M., Manoussakis M.N., *Functional expression of a costimulatory B7.2 (CD86) protein on human salivary gland epithelial cells that interacts with the CD28 receptor, but has reduced binding to CTLA4*, *J. Immunol.* 2001, 166(5), 3107–3113, doi: 10.4049/jimmunol.166.5.3107.
38. Katayama I., Kotobuki Y., Kiyohara E., Murota H., *Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions*, *Mod. Rheumatol.* 2010, 20(2), 123–129, doi: 10.1007/s10165-009-0257-y.
39. Khasru M.R., Siddiq M.A.B., Sayeeduzzaman K.M., Marzen T., Salek A.K.M., *Coexistence of rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome, antiphospholipid syndrome, and ankylosing spondylitis*, *Case Rep. Rheumatol.* 2021, doi: 10.1155/2021/8491717.
40. Klionsky D.J., Abdelmohsen K., Abe A., Abedin M.J., Abeliovich H., Arozana A.A. i wsp., *Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition)*, *Autophagy* 2016, 12(1), 1–222, doi: 10.1080/15548627.2015.1100356.
41. Konttinen Y.T., Stegajev V., Al-Samadi A., Porola P., Hietanen J., Ainola M., *Sjögren's syndrome and extragonadal sex steroid formation: a clue to a better disease control?*, *J. Steroid Biochem.*

- Mol. Biol. 2015, 145, 237–244, doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.08.014.
42. Korman B.D., Alba M.I., Le J.M., Alvarez I., Smith J.A., Nikolov N.P. i wsp., *Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome*, Genes. Immun. 2008, 9(3), 267–270, doi: 10.1038/gene.2008.1.
 43. Kuklinski E., Asbell P.A., *Sjogren's syndrome from the perspective of ophthalmology*, Clin. Immunol. 2017, 182, 55–61, doi: 10.1016/j.clim.2017.04.017.
 44. Li H., Lu Y., *Pulmonary amyloidosis and cystic lung disease in primary Sjögren's syndrome: a case report and literature review*, Clin. Rheumatol. 2021, 40(8), 3345–3350, doi: 10.1007/s10067-021-05596-9.
 45. Li S., Ou R., Liu D., Chen Z., Wei S., Li X. i wsp., *Is Chinese herbal formula (nourishing Yin therapy) effective and well tolerated as an adjunct medication to hydroxychloroquine in the treatment of primary Sjögren's syndrome? A meta-analysis of randomized controlled trials*, Ther. Adv. Chronic. Dis. 2022, 13, doi: 10.1177/20406223221077966.
 46. Li H., Reksen T.R., Ice J.A., Kelly J.A., Adrianto I., Rasmussen A. i wsp., *Identification of a Sjögren's syndrome susceptibility locus at OAS1 that influences isoform switching, protein expression, and responsiveness to type I interferons*, PLOS Genet. 2017, 13(6), doi: 10.1371/journal.pgen.1006820.
 47. Lin W., Xin Z., Zhang J., Liu N., Ren X., Liu M. i wsp., *Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome*, BMC Pulm. Med. 2022, 22(1), 73, doi: 10.1186/s12890-022-01868-5.
 48. Lohrmann C., Uhl M., Warnatz K., Ghanem N., Kotter E., Schaefer O. i wsp., *High-resolution CT imaging of the lung for patients with primary Sjogren's syndrome*, Eur. J. Radiol. 2004, 52(2), 137–143, doi: 10.1016/j.ejrad.2004.01.006.
 49. Ma D., Wu Z., Zhao X., Zhu X., An Q., Wang Y. i wsp., *Immunomodulatory effects of umbilical mesenchymal stem cell-derived exosomes on CD4+ T cells in patients with primary Sjögren's syndrome*, Inflammopharmacology 2023, 31(4), 1823–1838, doi: 10.1007/s10787-023-01189-x.
 50. Mitsias D.I., Tzioufas A.G., Veiopoulou C., Zintzaras E., Tassios I.K., Kogopoulou O. i wsp., *The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren's syndrome*, Clin. Exp. Immunol. 2002, 128(3), 562–568, doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01869.x.
 51. Miyagawa S., Shinohara K., Nakajima M., Kidoguchi K., Fujita T., Fukumoto T. i wsp., *Polymorphisms of HLA class II genes and autoimmune responses to Ro/SS-A-La/SS-B among Japanese subjects*, Arthritis Rheum. 1998, 41(5), 927–934, doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<927::AID-ART21>3.0.CO;2-R.
 52. Mizushima N., *A brief history of autophagy from cell biology to physiology and disease*, Nat. Cell Biol. 2018, 20(5), 521–527, doi: 10.1038/s41556-018-0092-5.
 53. Mooney E.C., Sahingur S.E., *The ubiquitin system and A20:*

- implications in health and disease*, J. Dent. Res. 2021, 100(1), 10–20, doi: 10.1177/0022034520949486.
54. Morimoto C., Fujigaki Y., Tamura Y., Ota T., Shibata S., Asako K. i wsp., *Emergence of smoldering ANCA-associated glomerulonephritis during the clinical course of mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome*, Intern. Med. 2017, 57(12), 1757–1762, doi: 10.2169/internalmedicine.9844-17.
 55. Moutsopoulos H.M., *Sjögrens syndrome: autoimmune epithelitis*, Clin. Immunol. Immunopathol. 1994, 72(2), 162–165, doi: 10.1006/clin.1994.1123.
 56. Nair J.J., Singh T.P., *Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, pathophysiology & potential therapeutic interventions*, J. Clin. Exp. Dent. 2017, 9(4), 584–589, doi: 10.4317/jced.53605.
 57. Nakano Y., Yamamoto M., Komatsu K., Yagota M., Fujita M., *Hypertrophic pachymeningitis in Sjögren's syndrome*, Intern. Med. 2018, 57(3), 413–415, doi: 10.2169/internalmedicine.9406-17.
 58. Negishi H., Taniguchi T., Yanai H., *The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family*, Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2018, 10(11), doi: 10.1101/cshperspect.a028423.
 59. Negrini S., Emmi G., Greco M., Borro M., Sardanelli F., Murdaca G. i wsp., *Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease*, Clin. Exp. Med. 2022, 22(1), 9–25, doi: 10.1007/s10238-021-00728-6.
 60. Negrini S., Pappalardo F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F., *The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment*, Clin. Exp. Med. 2017, 17(3), 257–267, 10.1007/s10238-016-0430-5.
 61. Nguyen C.Q., Peck A.B., *The interferon-signature of Sjögren's syndrome: How unique biomarkers can identify underlying inflammatory and immunopathological mechanisms of specific diseases*, Front. Immunol. 2013, 4, doi: 10.3389/fimmu.2013.00142.
 62. Nirk B.L., Reggiori F., Mauthe M., *Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond*, EMBO Mol. Med. 2020, 12(8), doi: 10.15252/emmm.202012476.
 63. Nocturne G., Mariette X., *B cells in the pathogenesis of primary Sjögren syndrome*, Nat. Rev. Rheumatol. 2018, 14(3), 133–145, 10.1038/nrrheum.2018.1.
 64. Nossent J.C., Rischmueller M., Lester S., *Low copy number of the Fc-γ receptor 3B gene FCGR3B is a risk factor for primary Sjogren's syndrome*, J. Rheumatol. 2012, 39(11), 2142–2147, 10.3899/jrheum.120294.
 65. Ono-Minagi H., Nohno T., Takabatake K., Tanaka T., Katsuyama T., Miyawaki K. i wsp., *Histological differences related to autophagy in the minor salivary gland between primary and secondary types of Sjögren's syndrome*, BMC Oral Health 2024, 24(1), 1099, doi: 10.1186/s12903-024-04869-4.
 66. Ossa G.A., *Sjögren syndrome. Report of one case*, Rev. Med. Chil. 2021, 149(5), 790–795.
 67. Palomino-Morales R.J., Diaz-Gallo L.M., Witte T., Anaya J.M., Martin J.,

- Influence of STST4 polymorphism in primary Sjögren's syndrome*, J. Rheumatol. 2010, 37(5), 1016–1019, doi: 10.3899/jrheum.091007.
68. Pasoto S.G., de Oliveira Martins V.A., Bonfa E., *Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus: links and risks*, Open Access Rheumatol. 2019, 11, 33–45, doi: 10.2147/OARRR.S167783.
 69. Patel R., Shahane A., *The epidemiology of Sjögren's syndrome*, Clin. Epidemiol. 2014, 6, 247–255, doi: 10.2147/CLEPS47399.
 70. Popov Y., Salomon-Escoto K., *Gastrointestinal and hepatic disease in Sjogren syndrome*, Rheum. Dis. Clin. North Am. 2018, 44(1), 143–151, doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.010.
 71. Psianou K., Panagoulas I., Papanastasiou A.D., de Lastic A.L., Rodi M., Spantidea P.I. i wsp., *Clinical and immunological parameters of Sjogren's syndrome*, Autoimmun. Rev. 2018, 17(10), 1053–1064, doi: 10.1016/j.autrev.2018.05.005.
 72. Qianqian C., Zhou X., Tan W., Zhang M., *Association between Helicobacter pylori infection and Sjögren syndrome: A meta-analysis*, Medicine (Baltimore) 2018, 97(49), doi: 10.1097/MD.00000000000013528.
 73. Qin B., Wang J., Yang Z., Yang M., Ma N., Huang F. i wsp., *Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis*, Ann Rheum. Dis. 2015, 74(11), 1983–1989, doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205375.
 74. Qin L., Zhang Y., Yang X., Luo Q., Wang H., *Cardiac involvement in primary Sjögren's syndrome*, Rheumatol. Int. 2022, 42(2), 179–189, doi: 10.1007/s00296-021-04970-9.
 75. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Font J., *The overlap of Sjögren's syndrome with other systemic autoimmune diseases*, Semin. Arthritis Rheum. 2007, 36(4), 246–255, doi: 10.1016/j.semarthrit.2006.08.007.
 76. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Seror R., Bootsma H., Bowman S.J., Dörner T. i wsp., *Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements*, Rheumatology (Oxford) 2015, 54(12), 2230–2238, doi: 10.1093/rheumatology/kev200.
 77. Ramos-Casals M., Loustaud-Ratti V., De Vita S., Zeher M., Bosch J.A., Toussiroit E. i wsp., *Sjögren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases*, Medicine (Baltimore) 2005, 84(2), 81–89, doi: 10.1097/01.md.0000157397.30055.c9.
 78. Rashtak S., Marietta E.V., Murray J.A., *Celiac sprue: a unique autoimmune disorder*, Expert Rev. Clin. Immunol. 2009, 5(5), 593–604, doi: 10.1586/eci.09.30.
 79. Ruacho G., Kvarnström M., Zickert A., Oke V., Rönnelid J., Eketjäll S. i wsp., *Sjögren syndrome in systemic lupus erythematosus: A subset characterized by a systemic inflammatory state*, J. Rheumatol. 2020, 47(6), 865–875, doi: 10.3899/jrheum.190250.
 80. Sakai K., Ohtsuki Y., Hirasawa Y., Hashimoto A., Nakamura K., *Sjögren's*

- syndrome with solitary nodular pulmonary amyloidosis*, Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 2004, 42(4), 330–335.
81. Sakai T., Tsushima T., Kimura D., Fukuda D., Kamata Y., Hatanaka R. i wsp., *Multiple nodular pulmonary amyloidosis complicated with Sjögren syndrome*, Kyobu Geka. 2010, 63(9), 818–821.
 82. Schübeler D., *Function and information content of DNA methylation*, Nature 2015, 517(7534), 321–326.
 83. Sharma R., Harris V.M., Cavett J., Kurien B.T., Liu K., Koelsch K.A. i wsp., *Rare X chromosome abnormalities in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome*, Arthritis Rheumatol. 2017, 69(11), 2187–2192, doi: 10.1002/art.40207.
 84. Shen L., Suresh L., *Autoantibodies, detection methods and panels for diagnosis of Sjögren's syndrome*, Clin. Immunol. 2017, 182, 24–29, doi: 10.1016/j.clim.2017.03.017.
 85. Shiboski C.H., Shiborski S.C., Seror R., Criswell L.A., Labetoulle M., Lietman T.M. i wsp., *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts*, Arthritis Rheumatol. 2017, 69(1), 35–45, doi: 10.1002/art.39859.
 86. Shiboski S.C., Shiboski C.H., Criswell L.A., Baer A.N., Challacombe S., Lanfranchi H. i wsp., *American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort*, Arthritis Care Res. (Hoboken) 2012, 64(4), 475–487, doi: 10.1002/acr.21591.
 87. Shimizu T., Nakamura H., Kawakami A., *Role of the innate immunity signaling pathway in the pathogenesis of Sjögren's syndrome*, Int. J. Mol. Sci. 2021, 22(6), doi: 10.3390/ijms22063090.
 88. Seneczko F., *Białka nadrodziny pentraksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023.
 89. Singh N., Cohen P.L., *The T cell in Sjögren's syndrome: force majeure, not spectateur*, J. Autoimmun. 2012, 39(3), 229–2233, doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.019.
 90. Singh A.G., Singh S., Matteson E.L., *Rate, risk factor and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*, Rheumatology (Oxford) 2016, 55(3), 450–460, doi: 10.1093/rheumatology/kev354.
 91. Sisto M., Ribatti D., Lisi S., *Understanding the complexity of Sjögren's syndrome: Remarkable progress in elucidating NF-κB mechanisms*, J. Clin. Med. 2020, 9(9), doi: 10.3390/jcm9092821.
 92. Smolle M., Workman J.L., *Transcription – associated histone modifications and cryptic transcription*, Biochim. Biophys. Acta. 2013, 1829(1), 84–97, doi: 10.1016/j.bbagr.2012.08.008.
 93. Srivastava A., Makarenkova H.P., *Innate immunity and biological therapies for the treatment of Sjögren's syndrome*,

- Int. J. Mol. Sci. 2020, 21(23), doi: 10.3390/ijms21239172.
94. Sznurkowska K., Turczyńska K., *Rola autooprzeciwnia w diagnostyce przewlekłych chorób zapalnych u dzieci*, Forum Medycyny Rodzinnej 2015, 9(1), 20–29.
 95. Taiym S., Haghighat N., Al-Hashimi I., *A comparison of the hormone levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy controls*, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2004, 97(5), 579–583, doi: 10.1016/S107921040400068X.
 96. Takaoka A., Yanai H., Kondo S., Duncan G., Negishi H., Mizutani T. i wsp., *Integral role of IRF-5 in the gene induction programme activated by Toll-like receptors*, Nature 2005, 434(7030), 243–249, doi: 10.1038/nature03308.
 97. Tanida I., Ueno T., Kominami E., *LC3 and autophagy*, Methods Mol. Biol. 2008, 445, 77–88, doi: 10.1007/978-1-59745-157-4_4.
 98. Valtysdóttir S.T., Wide L., Hällgren R., *Low serum dehydroepiandrosterone sulfate in women with primary Sjögren's syndrome as an isolated sign of impaired HPA axis function*, J. Rheumatol. 2001, 28(6), 1259–1265.
 99. van Venrooij W.J., Pruijn G.J., *Ribonucleoprotein complexes as autoantigens*, Curr. Opin. Immunol. 1995, 7(6), 819–824, doi: 10.1016/0952-7915(95)80054-9.
 100. Verstappen G.M., Kroese F.G.M., Bootsma H., *T cells in primary Sjögren's syndrome: targets for early intervention*, Rheumatology (Oxford) 2021, 60(7), 3088–3098, doi: 10.1093/rheumatology/kez004.
 101. Voulgarelis M., Tzioufas A.G., *Pathogenic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome*, Nat. Rev. Rheumatol. 2010, 6(9), 529–537, doi: 10.1038/nrrheum.2010.118.
 102. Wang L., Cao Z.M., Zhang L.L., Dai X.C., Liu Z.J., Zeng Y.X. i wsp., *Helicobacter pylori and autoimmune disease: Involving multiple systems*, Front. Immunol. 2022, 13, doi: 10.3389/fimmu.2022.833424.
 103. Xu M., Mizoguchi I., Morishima N., Chiba Y., Mizuguchi J., Yoshimoto T., *Regulation of antitumor immune responses by the IL-12 family cytokines, IL-12, IL-23, and IL-27*, Clin. Dev. Immunol. 2010, doi: 10.1155/2010/832454.
 104. Yamamoto K., Quelle F.W., Thierfelder W.E., Kreider B.L., Gilbert D.J., Jenkins N.A. i wsp., *Stat4, a novel gamma interferon activation site-binding protein expressed in early myeloid differentiation*, Mol. Cell. Biol. 1994, 14(7), 4342–4349, doi: 10.1128/mcb.14.7.4342-4349.1994.
 105. Yang L., Bai L., Wei F., Pang C., Wang X., Wang Y. i wsp., *Autoantibodies against interferon-γ reduce the frequency of pulmonary fibrosis and concentration of C-reactive protein in patients with primary Sjögren's syndrome*, Mod. Rheumatol. 2015, 25(2), 325–327.
 106. Yoneyama K., Tochigi N., Oikawa A., Shinkai H., Utani A., *Primary localized cutaneous nodular amyloidosis in a patient with Sjögren's syndrome: a review of the literature*, J. Dermatol. 2005, 32(2), 120–123, doi: 10.1111/j.1346-8138.2005.tb00728.x.

107. Zhao X., Ma D., Yang B., Wang Y., Zhang L., *Research progress of T cell autophagy in autoimmune diseases*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1425443.
108. Zhou J., Pathak J.L., Liu Q., Hu S., Cao T., Watanabe N. i wsp., *Modes and mechanisms of salivary gland epithelial cell death in Sjögren's syndrome*, Adv. Biol. (Weinh.) 2023, 7(12), doi: 10.1002/adbi.202300173.
109. Zuppa A.A., Riccardi R., Frezza S., Gallini F., Luciano R.M.P., Aligieri G. i wsp., *Neonatal lupus: Follow-up in infants with anti-SSA/Ro antibodies and review of the literature*, Autoimmun Rev. 2017, 16(4), 427–432, doi: 10.1016/j.autrev.2017.02.010.
4. Asano Y., Sato S., *Vasculopathy in scleroderma*, Semin. Immunopathol. 2015, 37(5), 489–500, doi: 10.1007/s00281-015-0505-5.
5. Beyer C., Huscher D., Ramming A., Bergmann C., Avouac J., Guiducci S. i wsp., *Elevated serum levels of sonic hedgehog area associated with fibrotic and vascular manifestations in systemic sclerosis*, Ann. Rheum. Dis. 2018, 77(4), 626–628, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210834.
6. Bhattacharya A., Wei Q., Shin J.N., Fattah E.A., Bonilla D.L., Xiang Q. i wsp., *Autophagy is required for neutrophil-mediated inflammation*, Cell Rep. 2015, 12(11), 1731–1739, doi: 10.1016/j.celrep.2015.08.019.

Twardzina układowa

1. Abignano G., Cuomo G., Buch M.H., Rosenberg W.M., Valentini G., Emery P. i wsp., *The enhanced liver fibrosis test: a clinical grade, validated serum test, biomarker of overall fibrosis in systemic sclerosis*, Ann. Rheum. Dis. 2014, 73(2), 420–427, doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202843.
2. Arnold D.T., Donald C., Lyon M., Hamilton F.W., Morley A.J., Attwood M. i wsp., *Krebs von den Lungen 6 (KL-6) as a marker for disease severity and persistent radiological abnormalities following COVID-19 infection at 12 weeks*, PLOS One 2021, 16(4), doi: 10.1371/journal.pone.0249607.
3. Arron J.R., *Biomarkers in systemic sclerosis: mechanistic insights into pathogenesis and treatment*, Curr. Opin. Rheumatol. 2021, 33(6), 480–485, doi: 10.1097/BOR.0000000000000827.
7. Boonstra M., Bakker J.A., Grummels A., Ninaber M.K., Marsan N.A., Wortel C.M. i wsp., *Association of anti-topoisomerase I antibodies of the IgM isotype with disease progression in anti-topoisomerase I – positive systemic sclerosis*, Arthritis Rheumatol. 2020, 72(11), 1897–1904, doi: 10.1002/art.41403.
8. Cantatore F.P., Maruotti N., Corrado A., Ribatti D., *Angiogenesis dysregulation in the pathogenesis of systemic sclerosis*, Biomed. Res. Int. 2017, doi: 10.1155/2017/5345673.
9. Cibor D., Domagała-Rodacka R., Rodacki T., Jurczyszyn A., Mach T., Owczarek D., *Endothelial dysfunction in inflammatory bowel diseases: Pathogenesis, assessment and implications*, World

- J. Gastroenterol. 2016, 22(3), 1067–1077, doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1067.
10. Ciołkiewicz M., Kuryliszyn-Moskal A., Klimiuk P.A., *Analysis of correlations between selected endothelial cell activation markers, disease activity, and nailfold capillaroscopy microvascular changes in systemic lupus erythematosus patients*, Clin. Rheumatol. 2010, 29(2), 175–180, doi: 10.1007/s10067-009-1308-7.
11. Cipriani P., Marrelli A., Liakouli V., Di Benedetto P., Giacomelli R., *Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis*, Autoimmun. Rev. 2011, 10(10), 641–646, doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.016.
12. Cutolo M., Soldano S., Smith V., *Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights*, Expert Rev. Clin. Immunol. 2019, 15(7), 753–764, doi: 10.1080/1744666X.2019.1614915.
13. Damoiseaux J., Potjewijd J., Smeets L., Bonroy C., *Autoantibodies in the disease criteria for systemic sclerosis: The need for specification for optimal application*, J. Transl. Autoimmun. 2022, 5, doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100141.
14. De Andrade Silva B.J.A., de Mattos Barbosa M.G., Andrade P.R., Ferreira H., da Costa Nery J.A., Côte-Real S. i wsp., *Autophagy is an innate mechanism associated with leprosy polarization*, PLOS Pathog. 2017, 13(1), doi: 10.1371/journal.ppat.1006103.
15. Denton C.P., Khanna D., *Systemic sclerosis*, Lancet 2017, 390(10103), 1685–1699, doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9.
16. Deretic V., Saliyoh T., Akira S., *Autophagy in infection, inflammation and immunity*, Nat. Rev. Immunol. 2013, 13(10), 722–737, doi: 10.1038/nri3532.
17. Desbois A.C., Cacoub P., *Systemic sclerosis: An update in 2016*, Autoimmun. Rev. 2016, 15(5), 417–426, doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
18. Domsic R.T., *Scleroderma: the role of serum autoantibodies in defining specific clinical phenotypes and organ system involvement*, Curr. Opin. Rheumatol. 2014, 26(6), 646–652, doi: 10.1097/BOR.0000000000000113.
19. Domsic R.T., Rodriguez-Reyna T., Lucas M., Fertig N., Medsger T.A., *Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma*, Ann. Rheum. Dis. 2011, 70(1), 104–109, doi: 10.1136/ard.2009.127621.
20. Doré A., Lucas M., Ivancu D., Medsger T.A., Domsic R.T., *Significance of palmar tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis*, Arthritis Care Res. (Hoboken) 2013, 65(8), 1385–1389, doi: 10.1002/acr.21964.
21. Dumit V.I., Küttner V., Käßler J., Piera-Velazquez S., Jimenez S.A., Bruckner-Tuderman L. i wsp., *Altered MCM protein levels and autophagic flux in aged systemic sclerosis dermal fibroblasts*, J. Invest. Dermatol. 2014, 134(9), 2321–2330, doi: 10.1038/jid.2014.69.
22. Figueiroa Careta M., Romiti R., *Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update*, An. Bras. Dermatol. 2015, 90(1), 62–73, doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890.

23. Frech T., De Domenico I., Murtaugh M.A., Revelo M.P., Li D.Y., Sewitzke A.D. i wsp., *Autophagy is a key feature in the pathogenesis of systemic sclerosis*, Rheumatol. Int. 2014, 34(3), 435–439, doi: 10.1007/s00296-013-2827-8.
24. Gilson M., Zerkak D., Wipf J., Dusser D., Dinh-Xuan A.T., Abitbol V. i wsp., *Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis prospective study of 105 cases*, Eur. Respir. J. 2010, 35(1), 112–117, doi: 10.1183/09031936.00060209.
25. Halling J.F., Pilegaard H., *PGC-1 α -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications*, Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2020, 45(9), 927–936, doi: 10.1139/apnm-2020-0005.
26. Hamaguchi Y., *Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis*, J. Dermatol. 2010, 37(1), 42–53, doi: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x.
27. Hanke K., Dähnrich C., Brückner C.S., Huscher D., Becker M., Jansen A. i wsp., *Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort*, Arthritis Res. Ther. 2009, 11(1), 28, doi: 10.1186/ar2622.
28. Heilmeier U., Carpenter D.R., Pat-sch J.M., Harnish R., Joseph G.B., Burghardt A.J. i wsp., *Volumetric femoral BMD, bone geometry, and serum sclerostin levels differ between type 2 diabetic postmenopausal women with and without fragility fractures*, Osteoporos. Int. 2015, 26(4), 1283–1293, doi: 10.1007/s00198-014-2988-7.
29. Henno A., Blacher S., Lambert C.A., Deroanne C., Noel A., Lapiere C. i wsp., *Histological and transcriptional study of angiogenesis and lymphangiogenesis in uninvolved skin, acute Pinpoint lesions and established psoriasis plaques: an approach of vascular development chronology in psoriasis*, J. Dermatol. Sci. 2010, 57(3), 162–169, doi: 10.1016/j.jderm-sci.2009.12.006.
30. Horn A., Kireva T., Palumbo-Zerr K., Dees C., Tomcik M., Cordazzo C. i wsp., *Inhibition of hedgehog signalling prevents experimental fibrosis and induces regression of established fibrosis*, Ann. Rheum. Dis. 2012, 71(5), 785–789, doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200883.
31. Hudson M., Mahler M., Pope J., You D., Tatibouet S., Steele R. i wsp., *Clinical correlates of CENP-A and CENP-B antibodies in a large cohort of patients with systemic sclerosis*, J. Rheumatol. 2012, 39(4), 787–794, doi: 10.3899/rheum.111133.
32. Igusa T., Hummers L.K., Visvathan K., Richardson C., Wigley F.M., Casciola-Rosen L. i wsp., *Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer*, Ann. Rheum. Dis. 2018, 77(8), 1179–1186, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-212999.
33. Ilgen U., Yayla M.E., Düzgün N., *Low serum fibroblast growth factor 2 levels not accompanied by increased serum pentraxin 3 levels in patients with systemic sclerosis*, Clin. Rheumatol. 2017, 36(2), 367–372, doi: 10.1007/s10067-016-3483-7.

34. Jeong D., Qomaladewi N.P., Lee J., Park S.H., Cho J.Y., *The role of autophagy in skin fibroblast, keratinocytes, melanocytes, and epidermal stem cells*, J. Invest. Dermatol. 2020, 140(9), 1691–1697, doi: 10.1016/j.jid.2019.11.023.
35. Jerjen R., Nikpour M., Krieg T., Denton C.P., Saracino A.M., *Systemic sclerosis in adults, Part I: Clinical features and pathogenesis*, J. Am. Acad. Dermatol. 2022, 87(5), 937–954, doi: 10.1016/j.jaad.2021.10.065.
36. Jimenez S.A., *Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis*, ISRN Rheumatol. 2013, doi: 10.1155/2013/835948.
37. Joseph C.G., Darrah E., Shah A.A., Skora A.D., Casciola-Rosen L.A., Wigley F.M. i wsp., *Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer*, Science 2014, 343(6167), 152–157, doi: 10.1126/science.1246886.
38. Kawashiri S.Y., Nishiro A., Igawa T., Takatani A., Shimizu T., Umeda M. i wsp., *Prediction of organ involvement in systemic sclerosis by serum biomarkers and peripheral endothelial function*, Clin. Exp. Rheumatol. 2018, 113(4), 102–108.
39. Khanna D., Tashkin D.P., Denton C.P., Renzoni E.A., Desai S.R., Varga J., *Etiology, risk factor, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease*, Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2020, 201(6), 650–660, doi: 10.1164/rccm.201903-0563CI.
40. Kim H.S., Park S.Y., Moon S.H., Lee J.D., Kim S., *Autophagy in human skin fibroblasts: impact of age*, Int. J. Mol. Sci. 2018, 19(8), doi: 10.3390/ijms19082254.
41. Kusaba T., Okigaki M., Matui A., Murakami M., Ishikawa K., Kimura T. i wsp., *Klotho is associated with VEGF receptor-2 and the transient receptor potential canonical-1 Ca²⁺ channel to maintain endothelial integrity*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2010, 107(45), 19308–19313, doi: 10.1073/pnas.1008544107.
42. Li S.C., *Scleroderma in children and adolescents: Localized scleroderma and systemic sclerosis*, Pediatr. Clin. North Am. 2018, 65(4), 757–781, doi: 10.1016/j.pcl.2018.04.002.
43. Liakouli V., Cipriani P., Marrelli A., Alvaro S., Ruscitti P., Giacomelli R., *Angiogenic cytokines and growth factor in systemic sclerosis*, Autoimmun. Rev. 2011, 10(10), 590–594, doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.019.
44. Lin Y., Wu X., Yang Y., Wu Y., Xiang L., Zhang C., *The multifaceted role of autophagy in skin autoimmune disorders: a guardian or culprit?* Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1343987.
45. Liu C., Guo X., Wei M., Xie J., Zhang X. Qi Q. i wsp., *Identification and validation of autophagy-related genes in SSc*, Open Med. (Wars.) 2024, 19(1), 20240942, doi: 10.1515/med-2024-0942.
46. Mahler M., Hudson M., Bentow C., Roup F., Beretta L., Simeón C.P. i wsp., *Autoantibodies to stratify systemic sclerosis patients into clinically actionable subsets*, Autoimmun. Rev. 2020, 19(8), doi: 10.1016/j.autrev.2020.102583.

47. Manetti M., *Emerging biomarkers in systemic sclerosis*, Curr. Opin. Rheumatol. 2016, 28(6), 606–612, doi: 10.1097/BOR.0000000000000324.
48. Manetti M., Allanore Y., Revillod L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G. i wsp., *A genetic variation located in the promoter region of the UPAR (CD87) gene is associated with the vascular complications of systemic sclerosis*, Arthritis Rheum. 2011, 63(1), 247–256, doi: 10.1002/art.30101.
49. Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C., Guiducci S., Cuomo G., Bonino C. i wsp., *Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population*, J. Rheumatol. 2010, 37(9), 1852–1857, doi: 10.3899/jrheum.100237.
50. Marasciulo F.L., Montagnani M., Potenza M.A., *Endothelin-1: the yin and yang on vascular function*, Curr. Med. Chem. 2006, 13(14), 1655–1665, doi: 10.2174/092986706777441968.
51. Martyanov V., Whitfield M.L., *Molecular stratification and precision medicine in systemic sclerosis from genomic and proteomic data*, Curr. Opin. Rheumatol. 2016, 28(1), 83–88, doi: 10.1097/BOR.0000000000000237.
52. Maugeri N., Capobianco A., Rovere-Querini P., Ramirez G.A., Tombetti E., Valle P.D. i wsp., *Platelet microparticles sustain autophagy-associated activation of neutrophils in systemic sclerosis*, Sci. Transl. Med. 2018, 10(451), doi: 10.1126/scitranslmed.aao3089.
53. Mazzotta C., Manetti M., Rosa I., Romano E., Blagojevic J., Bellando-Randone S. i wsp., *Proangiogenic effects of soluble α -Klotho on systemic sclerosis dermal microvascular endothelial cells*, Arthritis Res. Ther. 2017, 19(1), 27, doi: 10.1186/s13075-017-1233-0.
54. McGaugh S., Kallis P., De Benedetto A., Thomas R.M., *Janus kinase inhibitors for treatment of morphea and systemic sclerosis: a literature review*, Dermatol. Ther. 2022, 35(6), doi: 10.1111/dth.15437.
55. McMahan Z., Schoenhoff F., Van Eyk J.E., Wigley F.M., Hummers L.K., *Biomarkers of pulmonary hypertension in patients with scleroderma: a case-control study*, Arthritis Res. Ther. 2015, 17(1):201, doi: 10.1186/s13075-015-0712-4.
56. Mecoli C.A., Casciola-Rosen L., *An update on autoantibodies in scleroderma*, Curr. Opin. Rheumatol. 2018, 30(6), 548–553, doi: 10.1097/BOR.0000000000000550.
57. Merle B., Garnero P., *The multiple facets of periostin in bone metabolism*, Osteoporos. Int. 2012, 23(4), 1199–1212, doi: 10.1007/s00198-011-1892-7.
58. Mielnik J., Świętochowska E., Ostrowska Z., *Sklerostyna, periostyna i mikroRNA jako potencjalne markery osteoporozy*, Postepy Hig. Med. Dosw. (online) 2019, 73, 133–140.
59. Mori T., Tamura N., Waguri S., Yamamoto T., *Autophagy is involved in the sclerotic phase of systemic sclerosis*, Fukushima J. Med. Sci. 2020, 66(1), 17–24, doi: 10.5387/fms.2019-28.

60. Moxey J., Huq M., Proudman S., Sahhar J., Ngian G.S., Walker J. i wsp., *Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis*, *Arthritis Res. Ther.* 2019, 21(1), 57, doi: 10.1186/s13075-019-1839-5.
61. Nihtyanova S.I., Denton C.P., *Auto-antibodies as predictive tools in systemic sclerosis*, *Nat. Rev. Rheumatol.* 2010, 6(2), 112–116, doi: 10.1038/nr-rheum.2009.238.
62. Pattanaik D., Brown M., Postlethwaite B.C., Postlethwaite A.E., *Pathogenesis of systemic sclerosis*, *Front. Immunol.* 2015, 6, doi: 10.3389/fimmu.2015.00272.
63. Piera-Velazquez S., Li Z., Jimenez S.A., *Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders*, *Am. J. Pathol.* 2011, 179(3), 1074–1080, doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001.
64. Pittayapruek P., Meephansan J., Prapan O., Komine M., Ohtsuki M., *Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis*, *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(6), doi: 10.3390/ijms17060868.
65. Ranque B., Mouthon L., *Geoepidemiology of systemic sclerosis*, *Autoimmun. Rev.* 2010, 9(5), 311–318, doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.003.
66. Reveille J.D., Solomon D.H., *Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies*, *Arthritis Rheum.* 2003, 49(3), 399–412, doi: 10.1002/art.11113.
67. Seneczko F., *Białka nadrodziny pentraksyn w chorobach skóry*, Łódź: Wydawnictwo Społecznej Akademii Nauk, 2023.
68. Skaug B., Assassi S., *Biomarkers in systemic sclerosis*, *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019, 31(6), 595–602, doi: 10.1097/BOR.0000000000000656.
69. Sobanski V., Giovannelli J., Allanore Y., Riemekasten G., Airó P., Vettori S. i wsp., *Phenotypes determined by cluster analysis and their survival in the prospective European scleroderma trials and research cohort of patients with systemic sclerosis*, *Arthritis Rheumatol.* 2019, 71(9), 1553–1570, doi: 10.1002/art.40906.
70. Spasovski V., Andjelkovic M., Parezanovic M., Komazec J., Ugrin M., Klassen K. i wsp., *The role of autophagy and apoptosis in affected skin and lungs in patients with systemic sclerosis*, *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24(13), doi: 10.3390/ijms241311212.
71. Spencer-Green G., Alter D., Welch H.G., *Test performance in systemic sclerosis: anti-centromere and anti-Scl-70 antibodies*, *Am. J. Med.* 1997, 103(3), 242–248, doi: 10.1016/s0002-9343(97)00023-5.
72. Steen V.D., Medsger T.A., *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002*, *Ann. Rheum. Dis.* 2007, 66(7), 940–944, doi: 10.1136/ard.2006.066068.
73. Sukserree S., Eckhart L., Tschachler E., Watanapokasin R., *Autophagy in epithelial homeostasis and defense*, *Front. Biosci (Elite Ed.)* 2013, 5(3), 1000–1010, doi: 10.2741/e679.

74. Suliman S., Harash A.A., Roberts W.N., Perez R.L., Roman J., *Scleroderma-related intestinal lung disease*, *Respir. Med. Case Rep.* 2017, 22, 109–112, doi: 10.1016/j.rmcr.2017.07.007.
75. Toki S., Motegi S., Yamada K., Uchiyama A., Kanai S., Yamanaka M. i wsp., *Clinical and laboratory features of systemic sclerosis complicated with localized scleroderma*, *J. Dermatol.* 2015, 42(3), 283–287, 10.1016/j.rmcr.2017.07.007.
76. Tsou P.S., Sawalha A.H., *Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics*, *J. Autoimmun.* 2017, 83, 73–94, doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.004.
77. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., Airó P., Cozzi F., Carreira P.E. i wsp., *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*, *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69(10), 1809–1815, doi: 10.1136/ard.2009.114264.
78. Ushio H., Ueno T., Kojima Y., Komatsu M., Tanaka S., Yamamoto A. i wsp., *Crucial role for autophagy in degranulation of mast cells*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011, 127(5), 1267–1276, doi: 10.1016/j.jaci.2010.12.1078.
79. Ünlü B., Türsen Ü., Rajabi Z., Jabalameli N., Rajabi F., *The immunogenetics of systemic sclerosis*, *Adv. Exp. Med. Biol.* 2022, 1367, 259–298, doi: 10.1007/978-3-030-92616-8_10.
80. van den Hoogen F., Khanna D., Fransen J., Johnson S.R., Baron M., Tyndall A. i wsp., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against rheumatism collaborative initiative*, *Ann. Rheum. Dis.* 2013, 72(11), 1747–1755, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
81. Vitiello M., Abuchar A., Santana N., Dehesa L., Kerdel F.A., *An update on the treatment of the cutaneous manifestations of systemic sclerosis: the dermatologist's point of view*, *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2012, 5(7), 33–43.
82. Wang Y., Wen X., Hao D., Zhou M., Li X., He G. i wsp., *Insights into autophagy machinery in cells related to skin diseases and strategies for therapeutic modulation*, *Biomed. Pharmacother.* 2019, 113, doi: 10.1016/j.biopha.2019.108775.
83. Wu D.J., Adamopoulos I.E., *Autophagy and autoimmunity*, *Clin. Immunol.* 2017, 176, 55–62, doi: 10.1016/j.clim.2017.01.007.
84. Wu W., Jordan S., Graf N., de Oliveira Pena J., Curram J., Allanore Y. i wsp., *Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort*, *Ann. Rheum. Dis.* 2019, 78(5), 648–656, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213455.
85. Xia X., Kong C., Zhao X., Zhao K., Shi N., Jiang J. i wsp., *The complexities of cell death mechanisms: a new perspective in systemic sclerosis therapy*, *Apoptosis* 2025, 30(3), 636–651, doi: 10.1007/s10495-025-02082-4.
86. Xue S., Lin Y., Chen H., Yang Z., Zha J., Jiang X. i wsp., *Mechanisms of*

- autophagy and their implications in dermatological disorders*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1486627.
87. Zalewska J., Barczyńska T., Węgierska M., Jeka S., *Zastosowanie zmodyfikowanej skali Rodnana (mRSS) w codziennej praktyce reumatologicznej*, Forum Reumatol. 2016, 2(3), 125–129.
 88. Zehender A., Li Y.N., Lin N.Y., Stefania A., Nüchel J., Chen C.W. i wsp., *TGFβ promotes fibrosis by MYST1-dependent epigenetic regulation of autophagy*, Nat. Commun. 2021, 12(1), 4404, doi: 10.1038/s41467-021-24601-y.
 89. Zhan H., Li H., Liu C., Cheng L., Yan S., Li Y., *Association of circulating vascular endothelial growth factor levels with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis*, Front. Immunol. 2021, 12, doi: 10.3389/fimmu.2021.674343.
 90. Zhang Y., Shen L., Zhu H., Dreissigacker K., Distler D., Zhou X. i wsp., *PGC-1α regulates autophagy to promote fibroblast activation and tissue fibrosis*, Ann. Rheum. Dis. 2020, 79(9), 1227–1233, doi: 10.1136/annrheumdis-2020-216963.
 91. Zhou X.J., Zhang H., *Autophagy in immunity: implications in etiology of autoimmune/autoinflammatory diseases*, Autophagy 2012, 8(9), 1286–1299, doi: 10.4161/auto.21212.
 92. Żebryk P., Puszczewicz M., *Autoprzeciwności w twardzinie układowej*, Postępy Hig. Med. Dosw. (online) 2015, 69, 654–660.

3.4. ZABURZENIA BARWNIKOWE NA PODŁOŻU NIEPRAWIDŁWEJ MELANOGENEZY

BIELACTWO NABYTE

Bielactwo jest chorobą depigmentacyjną na podłożu dysfunkcji syntezy melaniny, która chroni skórę przed szkodliwym działaniem promieniowania UV. Poza bielactwem ważna regulacja melanogenezy stanowi czynnik patogenetyczny chorób: 1) skóry – ostuta (melasma), bielactwo; 2) neurologicznych – choroba Parkinsona; 3) słuchu – zespół Waardenburga; 4) okulistycznych – zwyrodnienie plamki żółtej związane z wiekiem. Z kolei bielactwo nabyte może występować samoistnie lub współistnieć z chorobami autoimmunologicznymi, takimi jak łysienie plackowate, choroba tarczycy, łuszczyca,

choroby zapalne jelit, cukrzyca typu 1 oraz niedokrwistość złośliwa, określana również jako niedokrwistość Addisona-Biermera.

Bielactwo nabyte (*vitiligo*) jest nabytym, przewlekłym zaburzeniem pigmentacji skóry i błon śluzowych o złożonej etiologii, obejmującej czynniki dziedziczne (genetyczne) wpływające na wzrost i różnicowanie melanocytów, stres oksydacyjny powodujący uszkodzenie melanocytów, a także procesy autoimmunologiczne obejmujące autoreaktywne cytotoksyczne limfocyty T, a z drugiej strony – nadpobudliwe szlaki sygnałowe IFN-γ oraz aktywowane szlaki obejmujące cytotoksyczne limfocyty CD8+. Należący

do cytokin typu 1 IFN-y wywiera dodatkowy wpływ na patogenezę bielactwa. IFN-y i IFN- α indukują odłączanie melanocytów poprzez rozbite E-kadheryny wraz z uwolnieniem jej rozpuszczalnej formy w skórze i krwi chorych z bielactwem. Poza wymienionymi cytokinami kluczową rolę w patogeniezie bielactwa autoimmunologicznego odgrywa czynnik martwicy nowotworu alfa (TNF- α), który jest głównym mediatorem stanu zapalnego, a jego zwiększone transkrypty występują w skórze bielacznej zmienionej i niezmienionej chorobowo.

W badaniach asocjacyjnych całego genomu (GWAS) u chorych z bielactwem zidentyfikowano 50 potwierdzonych *loci* obejmujących CTLA4, czynnik regulujący interferon 4 (IRF4), MHC klasy 1 (HLA-A, HLA-B i HLA-C), MHC klasy 2 (HLA-DRB1, HLA-DQA1, HLA-DqB1 i HLA-DRA), białko palca cynkowego Eos (IKZF4), czynnik transkrypcyjny wyrażany w limfocytach T regulatorowych oraz granzym B (GZMB). Wymienione geny są związane z modulacją odporności i mogą służyć jako biomarkery podatności bielactwa.

W krwi obwodowej chorych z bielactwem sygnatury limfocytów Th2/Tc2 są dominujące. Podobnie dominujące są sygnatury limfocytów Th1/Tc1, Th9/Tc9, a także Th17 i Th22. Natomiast sygnatury limfocytów T regulatorowych są recesywne. Z kolei jako diagnostyczne biomarkery bielactwa we krwi mogą służyć: CXCL9, CXCL10, CCL5, CXCL8 (IL-8), CXCL12 oraz CXCL16.

Pod wpływem stresu oksydacyjnego lub ciepłego, prawdopodobnie także infekcji, uszkodzone melanocyty wytwarzają białko szoku ciepłego 70 (HSP70), które jest

strukturą molekularną związaną z uszkodzeniem (DAMP). W odpowiedzi na to białko komórki dendrytyczne plazmocytoidalne wytwarzają IFN typu 1, w tym IFN- α – czynnik indukujący keratynocyty do wytwarzania CXCL9 i CXCL10. Poza tym HSP70 indukuje również komórki prezentujące antygen/komórki dendrytyczne i – w następstwie – przekształca tolerancję limfocytów T na autoimmunizację.

Do ważnych elementów podłoża autoimmunologicznego wchodzi receptory typu Toll (TLR). Do utraty lub zmniejszenia liczby melanocytów może prowadzić również oddziaływanie na mitochondria reaktywnych form tlenu (ROS), produkcja cytokin, uwalnianie katecholamin i/lub zmiany metabolizmu Ca(2+), a także czynniki genetyczne i wpływy neuronalne. W warunkach stresu oksydacyjnego ligand chemokiny C-X-C, pochodzący z keratynocytów 16 (CXCL16), odgrywa kluczową rolę w rekrutacji komórek Y CD8+, które zabijają melanocyty.

Bielactwo nabyte charakteryzuje się zniszczeniem funkcjonalnych melanocytów w naskórku. W patogeniezie zaburzenia uczestniczą także keratynocyty. Jakkolwiek sugeruje się także zaangażowanie fibroblastów skórnych, które pozostają głęboko w skórze, to jednak infiltraty komórek zapalnych znajdują się w naskórku i warstwie brodawkowej skóry właściwej.

Bielactwo objawia się klinicznie występowaniem nieluszczących się plam barwy kremowo-białej, wyraźnie odgraniczonych od otoczenia. Dolegliwość może dotyczyć skóry, błon śluzowych lub włosów, lub wszystkich jednocześnie.

Bielactwo nabyte jest najczęstszym zaburzeniem pigmentacji skóry, występującym z częstością 0,06–2,28% w populacji ogólnej i z około 2,16% u dzieci. Zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci dolegliwość dotyczy w równej mierze obu płci. Zaburzenie może być psychicznie wyniszczające i stygmatyzujące, szczególnie u osób o ciemnej karnacji.

Bielactwo występuje w dwu formach klinicznych – jako bielactwo segmentowe i niesegmentowe. Jest klasyfikowane także jako bielactwo obwodowe (akrofazowe), uogólnione, uniwersalne, mieszane (w połączeniu z bielactwem segmentowym), a także jako rzadkie warianty bez szczególnych cech etnicznych lub płciowych. Bielactwo segmentowe charakteryzuje się miejscową, częściową utratą melaniny, natomiast bielactwo niesegmentowe jest formą cechującą się uogólnioną utratą melanosomów spowodowaną reakcją autoimmunologiczną. Wymienione formy charakteryzują się zróżnicowanymi opcjami terapeutycznymi oraz rokowaniem.

Autofagia

Autofagia wykazuje związki z biologicznymi funkcjami melanosomów – takimi jak metabolizm melaniny, a także powstawanie, dojrzewanie i niszczenie melanosomów oraz fibroblastów nieuszkodzonej skóry chorych z bielactwem – w wyniku odpowiedzi nadzoru metabolicznego. Aktywowana autofagia w melanocytach i fibroblastach skóry nie związanej ze zmianami bielaczymi przeciwdziała stresowi zwyrodnieniowemu, z kolei autofagia upośledzona zwiększa wydzielanie CXCL16 z keratynocytów. Autofagia reguluje także degradację melanosomów w keratynocytach.

Spośród 44 potencjalnych genów w bielactwie na rozwój bielactwa może mieć wpływ regulacja autofagii poprzez różnicowo ekspresjonowane geny związane z autofagią (*autophagy-related differentially expressed genes* – ARDEG), w tym *CCL2*, *RB1CC1*, *TP53* oraz *ATG9A*. ARDEG wskazują na zaangażowanie autofagii w patogenezę bielactwa poprzez udział w rozmaitych szlakach i funkcjach biologicznych. Z autofagią mitochondrialną jest związanych pięć ARDEG, takich jak *GABARAPL2*, *SP1*, *USP8*, *RELA* i *TBC1D17*. Hybrydyzacja ARDEG z genami związanymi z autofagią mitochondrialną wskazuje na udział wymienionej autofagii w promocji bielactwa poprzez aktywację infiltracji immunologicznej. Poza powyższym polimorfizmy genów *UVRAG* (kodujące białko związane z opornością na promieniowanie UV), łącząc dysregulację autofagii z patogenezą bielactwa, mogą przyczyniać się do zwiększonej podatności na bielactwo niesegmentalne.

Białka związane z autofagią – Atg7, Atg4, Atg5, Atg8, LC3 oraz beklina-1 – są silnie skorelowane ze szlakiem melanogenezy. W procesach aktywacji autofagii zostają zwiększone poziomy LC3 związane z mikrotubulami, skutkujące zwiększoną syntezą melaniny w melanocytach. Wyczerpanie LC3 hamuje ekspresję związanego z zakłóceniami produkcji melaniny, czynnika transkrypcyjnego związanego z mikroftalmią (*microphthalmia-associated transcription factor* – MITF) i tyrozynazy, co powoduje zmniejszenie zawartości melaniny oraz wskazuje na udział upośledzenia autofagii w patogenezie bielactwa. W próbkach tkankowych ze zmianami bielaczymi

występuje zaburzenie autofagii, za którym przemawia zmniejszony stosunek LC3-II/LC3-I oraz zwiększona ekspresja p62.

Natomiast autofagia zależna od Atg7 jest niezbędna do utrzymania właściwych procesów redoks w melanocytach. Wzmocniona autofagia zależna od Atg7 chroni melanocyty przed apoptozą wywołaną stresem oksydacyjnym. Natomiast brak autofagii w melanocytach utrudnia ich proliferację, zaburza sygnalizację jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2* – Nrf2), stanowiącego jeden z kluczowych czynników transkrypcyjnych w organizmie ludzkim, a także zmniejsza potencjał obrony antyoksydacyjnej w melanocytach i powoduje przedwczesne ich starzenie się. W konsekwencji dochodzi do postępu bielactwa, również w mechanizmie zakłócenia układu obrony antyoksydacyjnej.

W porównaniu do osób zdrowych chorzy z bielactwem wykazują wyższy poziom stresu komórkowego, który może indukować autofagię, promować prozapalne białka szoku cieplnego 70 (HSP70), uwalnianie egzosomów przenoszących antygen, a także indukować białko IL-6 i IL-8 w obszarze X-box.

Istotnymi elementami patogenezycznymi bielactwa są induktory autofagii takie jak lipopolisacharyd (LPS) oraz 30-hydroksydaidzeina – które stymulują melanogenezę w melanocytach oraz melanocytach PIG3V (linia komórkowa melanocytów bielactwa), natomiast inhibitory autofagii, w tym 30-metyladenina lub chlorochina wywierają efekt przeciwny.

W patomechanizmie rozwoju bielactwa bierze udział oś autofagii: odpowiedź na

niezłożone białko (*unfolded protein response* – UPR)/białko premelanosomalne (*pre-melanosomal protein* – PMEL) – potencjał receptora przejściowego (*transient receptor potential* – TRP) w apoptotycznych melanocytach; oś obejmuje aktywowane układy UPR, akumulację toksycznych oligomerów amyloidu białka premelanosomu (PMEL) oraz nierównowagę autofagiczną między mitochondriami a lizosomami za pośrednictwem kanałów TRP. W rezultacie dochodzi do aktywacji układu autoimmunologicznego, co powoduje uszkodzenie melanocytów. Toksyzną akumulację PMEL przyspiesza dysfunkcja odpowiedzi na niesfaldowane białko UPR.

Autofagia może odgrywać potencjalną rolę terapeutyczną dla bielactwa – zarówno jej aktywacja, jak i hamowanie. W aktywowaniu autofagii mogą uczestniczyć:

- Aktywacja osi autofagii HSF1-ATG5/12 – chroni melanocyty i usprawnia przetrwanie melanocytów w warunkach stresu oksydacyjnego, co poprawia kliniczny przebieg bielactwa.
- Kalcypotriol – poprzez wpływ na morfologię dendrytyczną ludzkich melanocytów dzięki aktywacji autofagii mitochondrialnej chroni melanocyty przed uszkodzeniem oksydacyjnym w bielactwie.
- Polisacharyd – należący do rodziny psiankowatych kolcowoju pospolitego (*Lycium barbarum*) może aktywować autofagię i promować proliferację melanocytów poprzez aktywację szlaku sygnałowego Nrf2/p62, co chroni bielactwo.
- Kapsaicyna – odpowiedzialna za ostry, piekący smak papryki chili wywiera

pozytywny wpływ na leczenie bielactwa; w połączeniu z mezenchymalnymi komórkami macierzystymi poprawia dysfunkcję mitochondriów w komórkach PIG3V, unieśmiertelnionej linii komórek ludzkich melanocytów bielactwa, poprzez hamowanie osi sygnalizacyjnej HSP70/TLR4/mTOR/FAK. Z kolei pewien stopień hamowania autofagii może również wpływać pozytywnie na bielactwo. Inhibitory kinazy Janusowe (JAK), w tym stosowany w leczeniu aktywnego bielactwa inhibitor JAK3 (ritlecitinib), mogą tłumić autofagię poprzez hamowanie szlaku przekaźników sygnału JAK i aktywatorów transkrypcji (STAT).

Aktualnie bielactwo jest postrzegane jako choroba całej skóry, a nie wyłącznie melanocytów. W związku z tym zaburzenia autofagii mogą dotyczyć także innych komórek naskórkowo-skrónych, w tym keratynocytów i fibroblastów. W mechanizmie kontrolowanej degradacji melanosomów w keratynocytach autofagia stanowi główny czynnik w określaniu, należącego do przynależności etnicznej, koloru skóry.

Piśmiennictwo

1. Banerjee S., Biehl A., Gadina M., Hasni S., Schwartz D.M., *JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects*, *Drugs* 2017, 77(5), 521–546, doi: 10.1007/s40265-017-0701-9.
2. Bastonini E., Kovacs D., Raffa S., Macchie M.D., Pacifico A., Iacovelli P. i wsp., *A protective role for autophagy in vitiligo*, *Cell Death Dis.* 2021, 12(4), 318, doi: 10.1038/s41419-021-03592-0.
3. Bergqvist C., Ezzedine K., *Vitiligo: a review*, *Dermatology* 2020, 236(6), 571–592, doi: 10.1159/000506103.
4. Boukhedouni N., Martins C., Darrigade A.S., Drullion C., Rambert J., Barraud C. i wsp., *Type-1 cytokines regulate MMP-9 production and E-cadherin disruption to promote melanocyte loss in vitiligo*, *JCI Insight*. 2020, 5(11), doi: 10.1172/jci.insight.133772.
5. Choi M.S., Chae Y.J., Choi J.W., Chang J.E., *Potential therapeutic approaches through modulating the autophagy process for skin barrier dysfunction*, *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22(15), 7869, doi: 10.3390/ijms22157869.
6. Cui T., Wang Y., Song P., Yi X., Chen J., Yang Y. i wsp., *HSF1-dependent autophagy activation contributes to the survival of melanocytes under oxidative stress in vitiligo*, *J. Invest. Dermatol.* 2022, 142(6), 1659–1669, 4, doi: 10.1016/j.jid.2021.11.007.
7. Cykowiak M., Krajka-Kuźniak V., *Nrf2 jako terapeutyczny punkt uchwytu w profilaktyce i terapii chorób cywilizacyjnych*, *Farm. Współcz.* 2019, 12, 42–49.
8. Czarnowicki T., He H., Leonard A., Kim H.J., Kameyama N., Pavel A.B. i wsp., *Blood endotyping distinguishes the profile of vitiligo from that of other inflammatory and autoimmune skin diseases*, *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019, 143(6), 2095–2107, doi: 10.1016/j.jaci.2018.11.031.
9. Dwivedi M., Laddha N.C., Begum R., *The immunogenetics of vitiligo: an approach toward revealing the*

- secret of depigmentation*, Adv. Exp. Med. Biol. 2022, 1367, 61–103, doi: 10.1007/978-3-030-92616-8_3.
10. Ezzedine K., Eleftheriadou V., Whitton M., van Geel N., *Vitiligo*, Lancet 2015, 386(9988), 74–84, doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7.
 11. Ezzedine K., Lim H.W., Suzuki T., Katayama I., Hamzavi I., Lan C.C.E. i wsp., *Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference*, Pigment Cell Melanoma Res. 2012, 25(3), 1–13, doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x.
 12. Ezzedine K., Peeva E., Yamaguchi Y., Cox L.A., Banerjee A., Han G. i wsp., *Efficacy and safety of oral ritlecitinib for the treatment of active nonsegmental vitiligo: a randomized phase 2b clinical trial*, J. Am. Acad. Dermatol. 2023, 88(2), 395–403, doi: 10.1016/j.jaad.2022.11.005.
 13. Frisoli M.L., Harris J.E., *Vitiligo: mechanistic insights lead to novel treatments*, J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 140(3), 654–662, doi: 10.1016/j.jaci.2017.07.011.
 14. Ganesan A.K., Ho H., Bodemann B., Petersen S., Aruri J., Koshy S. i wsp., *Genome-wide siRNA-based functional genomics of pigmentation identified novel genes and pathways that impact melanogenesis in human cells*, PLOS Genet. 2008, 4(12), doi: 10.1371/journal.pgen.1000298.
 15. Gong Q., Li X., Sun J., Ding G., Zhou M., Zhao W. i wsp., *The effects of calcipotriol on the dendritic morphology of human melanocytes under oxidative stress and a possible mechanism: is it a mitochondrial protector?*, J. Dermatol. Sci. 2015, 77(2), 117–124, doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.12.006.
 16. Harris J.E., *Cellular stress and innate inflammation in organ-specific autoimmunity: lessons learned from vitiligo*, Immunol. Rev. 2016, 269(1), 11–25, doi: 10.1111/imr.12369.
 17. He Y., Li S., Zhang W., Dai W., Cui T., Wang G. i wsp., *Dysregulated autophagy increased melanocyte sensitivity to H₂O₂-induced oxidative stress in vitiligo*, Sci. Rep. 2017, 7, doi: 10.1038/srep42394.
 18. Jacquemin C., Rambert J., Guillet S., Thiolat D., Boukhedouni N., Doutre M.S. i wsp., *Heat shock protein 70 potentiates interferon alpha production by plasmacytoid dendritic cells: relevance for cutaneous lupus and vitiligo pathogenesis*, Br. J. Dermatol. 2017, 177(5), 1367–1375, doi: 10.1111/bjd.15550.
 19. Jeong K.H., Kim S.K., Seo J.K., Shin M.K., Lae M.H., *Association of GZMB polymorphism and susceptibility to non-segmental vitiligo in a Korean population*, Sci. Rep. 2021, 11(1), 397, doi: 10.1038/s41598-020-79705-0.
 20. Jeong T.J., Shin M.K., Uhm Y.K., Kim H.J., Chung J.H., Lee M.H., *Association of UVRAG polymorphism with susceptibility to non-segmental vitiligo in a Korean sample*, Exp. Dermatol. 2010, 19(8), 323–325, doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.01039.x.
 21. Kang P., Wang Y., Chen J., Chang Y., Zhang W., Cui T. i wsp.,

- TRPM2-dependent autophagy inhibition exacerbates oxidative stress-induced CXCL16 secretion by keratinocytes in vitiligo*, J. Pathol. 2024, 262(4), 441–453, doi: 10.1002/path.6247.
22. Katz E.L., Harris J.E., *Translational research in vitiligo*, Front. Immunol. 2021, 12, doi: 10.3389/fimmu.2021.624517.
 23. Klapan K., Simon D., Karaulov A., Gomzikova M., Rizvanov A., Yousefi S. i wsp., *Autophagy and skin diseases*. Front. Pharmacol. 2022, 13, doi: 10.3389/fphar.2022.844756.
 24. Krüger C., Schallreuter K.U., *A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults*, Int. J. Dermatol. 2012, 51(10), 1206–1212, doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x.
 25. Lee K.W., Kim M., Lee S.H., Kim K.D., *The function of autophagy as a regulator of melanin homeostasis*, Cells 2022, 11(13), doi: 10.3390/cells11132085.
 26. Lin Y., Wu X., Yang Y., Wu Y., Xiang L., Zhang C., *The multifaceted role of autophagy in skin autoimmune disorders: a guardian or culprit?*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1343987.
 27. Luo L., Zhu J., Guo Y., Li C., *Mitophagy and immune infiltration in vitiligo: evidence from bioinformatics analysis*, Front. Immunol. 2023, 14, doi: 10.3389/fimmu.2023.1164124.
 28. Millar D.G., Garza K.M., Odermatt B., Elford A.R., Ono N., Li Z. i wsp., *Hsp70 promotes antigen-presenting cell function and converts T-cell tolerance to autoimmunity in vivo*, Nat. Med. 2003, 9(12), 1469–1476, doi: 10.1038/nm962.
 29. Mosenson J.A., Zloza A., Nieland J.D., Garrett-Mayer E., Eby J.M., Huelsmann E.J. i wsp., *Mutant HSP70 reverses autoimmune depigmentation in vitiligo*, Sci. Transl. Med. 2013, 5(174), 174ra28, doi: 10.1126/scitranslmed.3005127.
 30. Murase D., Hachiya A., Takano K., Hicks R., Visscher M.O., Kitahara T. i wsp., *Autophagy has a significant role in determining skin color by regulating melanosome degradation in keratinocytes*, J. Invest. Dermatol. 2013, 133(10), 2416–2424, doi: 10.1038/jid.2013.165.
 31. Peng L., Lu Y., Zhong J., Ke Y., Li Y., Liang B. i wsp., *Lycium barbarum polysaccharide promotes proliferation of human melanocytes via activating the Nrf2/p62 signaling pathway by inducing autophagy in vitro*, J. Food Biochem. 2022, 46(10), doi: 10.1111/jfbc.14301.
 32. Picardo M., Dell’Anna M.L., Ezzedine K., Hamzavi I., Harris J.E., Persad D. i wsp., *Vitiligo*, Nat. Rev. Dis. Primers. 2015, 1, doi: 10.1038/nrdp.2015.11.
 33. Qiao Z., Wang X., Xiang I., Zhang C., *Dysfunction of autophagy: A possible mechanism involved in the pathogenesis of vitiligo by breaking the redox balance of melanocytes*, Oxid. Med. Cell. Longev. 2016, doi: 10.1155/2016/3401570.
 34. Qiao Z., Xu Z., Xiao Q., Yang Y., Ying J., Xiang L. i wsp., *Dysfunction of ATG7-dependent autophagy dysregulates the antioxidant response and contributes to oxidative stress-induced biological impairments in human*

- epidermal melanocytes*, Cell Death Discov. 2020, 6(31), doi: 10.1038/s41420-020-0266-3.
35. Riding R.L., Harris J.E., *The role of memory CD8+ T cells in vitiligo*, J. Immunol. 2019, 203(1), 11–19, doi: 10.4049/jimmunol.1900027.
 36. Rodrigues M., Ezzedine K., Hamzavi I., Pandya A.G., Harris J.E., *New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo*, J. Am. Acad. Dermatol. 2017, 77(1), 1–13, doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.048.
 37. Seneschal J., Boniface K., D'Arino A., Picardo M., *An update on vitiligo pathogenesis*, Pigment Cell Melanoma Res. 2021, 34(2), 236–243, doi: 10.1111/pcmr.12949.
 38. Sil P., Wong S.W., Martinez J., *More than skin deep: autophagy is vital for skin barrier function*, Front. Immunol. 2018, 9, doi: 10.3389/fimmu.2018.01376.
 39. Singh M., Mansuri M.S., Kadam A., Palit S.P., Dwivedi M., Laddha N.C. i wsp., *Tumor Necrosis Factor – alpha affects melanocyte survival and melanin synthesis via multiple pathways in vitiligo*, Cytokine 2021, 140, doi: 10.1016/j.cyto.2021.155432.
 40. Schmidt C., *Temprian therapeutics: developing a gene-based treatment for vitiligo*, Nature 2020, 10, doi: 10.1038/d41586-020-01808-5.
 41. Speeckaert R., Belpaire A., Speeckaert M.M., van Geel N., *A meta-analysis of chemokines in vitiligo: recruiting immune cells towards melanocytes*, Front. Immunol. 2023, 14, doi: 10.3389/fimmu.2023.1112811.
 42. Spritz R.A., Santorico S.A., *The genetic basis of vitiligo*, J. Invest. Dermatol. 2021, 141(2), 265–273, doi: 10.1016/j.jid.2020.06.004.
 43. Sukseree S., Eckhart L., Tschachler E., Watanapokasin R., *Autophagy in epithelial homeostasis and defense*, Front. Biosci. (Elite Ed.) 2013, 5(3), 1000–1010, doi: 10.2741/e679.
 44. Sun L., Sun J., Huo X., Feng Q., Li Y., Xie X. i wsp., *Lipopolysaccharide reduces melanin synthesis in vitiligo melanocytes by regulating autophagy*, Exp. Dermatol. 2022, 31(10), 1579–1585, doi: 10.1111/exd.14629.
 45. Taïeb A., Picardo M., Members V.E.T.F., *The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force*, Pigment Cell Res. 2007, 20(1), 27–35, doi: 10.1111/j.1600-0749.2006.00355.x.
 46. Wu Y., Wang X., Zhang J., Du S., Wang Z., Li J. i wsp., *Capsaicin combined with stem cells improved mitochondrial dysfunction in PIG3V cells, an immortalized human vitiligo melanocyte cell line, by inhibiting the HSP70/TLR4/mTOR/FAK signaling axis*, Mol. Biol. Rep. 2024, 51(1), 650, doi: 10.1007/s11033-024-09592-5.
 47. Wu Y., Yang Y., Lin Y., Ding Y., Liu Z., Xiang L. i wsp., *Emerging role of fibroblasts in vitiligo: a formerly underestimated rising star*, J. Invest. Dermatol. 2024, 144(8), 1696–1706, doi: 10.1016/j.jid.2024.02.007.
 48. Xie B., Song X., *The impaired unfolded protein-premelanosome protein and transient receptor potential channels-autophagy axes in apoptotic*

- melanocytes in vitiligo*, Pigment Cell Melanoma Res. 2022, 35(1), 6–17, doi: 10.1111/pcmr.13006.
49. Xue S., Lin Y., Chen H., Yang Z., Zha J., Jiang X. i wsp., *Mechanisms of autophagy and their implications in dermatological disorders*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1486627.
50. Yamaguchi H.L., Yamaguchi Y., Peeva E., *Pathogenesis of alopecia areata and vitiligo: commonalities and differences*, Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(8), doi: 10.3390/ijms25084409.
51. Yang Y., Wu X., Lu X., Wang C., Xiang L., Zhang C., *Identification and validation of autophagy-related genes in vitiligo*, Cells 2022, 11(7), doi: 10.3390/cells11071116.
52. Yu T., Zuber J., Li J., *Targeting autophagy in skin diseases*, J. Mol. Med. (Berl.) 2015, 93(1), 31–38, doi: 10.1007/s00109-014-1225-3.
53. Yun W.J., Kim E.Y., Park J.E., Jo S.Y., Bang S.H., Chang E.J. i wsp., *Microtubule-associated protein light chain 3 is involved in melanogenesis via regulation of MITF expression in melanocytes*, Sci. Rep. 2016, 6, doi: 10.1038/srep19914.
54. Zhang C.F., Gruber F., Ni C., Mildner M., Koenig U., Karner S. i wsp., *Suppression of autophagy dysregulates the antioxidant response and causes premature senescence of melanocytes*, J. Invest. Dermatol. 2015, 135(5), 1348–1357, doi: 10.1038/jid.2014.439.
55. Zhao Y., Ge K., Cheng Y., Zhang R.Z., *Bioinformatic analysis of genes associated with autophagy in vitiligo*, Indian J. Dermatol. 2024, 69(2), 123–131, doi: 10.4103/ijd.ijd_655_23.

3.5. CHOROBY WŁOSÓW

ŁYSIENIE PLACKOWATE

Łysienie plackowate (*Alopecia areata* – AA) jest chorobą autoimmunologiczną, której powszechnym objawem klinicznym jest obecność na skórze głowy dobrze zdefiniowanych zapalnych, niebliznowacających blaszek, charakteryzujących się występowaniem żółtych plam oraz włosów w kształcie wykrzykników i włosów dysmorficznych. AA występuje z częstością 0,1–0,2%, a większość chorych jest w wieku poniżej 30 lat, bez różnicy pomiędzy kobietami i mężczyznami.

AA jest chorobą autoimmunologiczną atakującą przede wszystkim mieszki włosowe.

Infiltraty komórek zapalnych są zlokalizowane w głębokiej siateczkowatej warstwie skóry właściwej, gdzie są określane jako roje pszczół. Atakowanie mieszków włosowych skutkuje wypadaniem włosów bez tworzenia blizn. AA może współistnieć z bielactwem nabytym. Obydwie choroby wykazują wspólne cechy etiopatogenetyczne. Poza tym zarówno AA, jak i bielactwo nabyte często współistnieją z atopowym zapaleniem skóry.

Podłoże patogenetyczne

Łysienie plackowate jest nabytą niebliznowacującą utratą włosów, z którym mogą

współistnieć (lub nie) choroby autoimmunologiczne, takie jak bielactwo, atopowe zapalenie skóry, choroby tarczycy, celiakia i cukrzyca typu 1. W obrębie AA wyróżnia się: 1) łysienie plamiste; 2) łysienie całkowite (całkowita utrata włosów na skórze głowy); 3) łysienie uogólnione (całkowita utrata włosów na skórze głowy i ciele).

W złożonej patogenezie AA kluczową rolę odgrywa załamanie przywileju immunologicznego mieszkła włosowego (*hair follicle* – HF) z powodu połączenia czynników środowiskowych i genetycznych, które albo zmieniają lokalną dynamikę mieszkła, albo deregulują centralną tolerancję immunologiczną. W wymienionych procesach uczestniczą supresja czynników immunomodulujących takich jak transformujący czynnik wzrostu- β (TGF- β), ligand 1 programowej śmierci (*programmed death-ligand 1* – PD-L1), interleukina-10 (IL-10), hormon stymulujący alfa melanocyty (α -melanocyte stimulating hormone – α -MSH), czynnik hamujący migrację makrofagów (MIF) oraz zwiększona ekspresja głównego układu zgodności tkankowej (MHC) w mieszkach włosowych. Do czynników głównych należą także aktywowane szlaki sygnałowe interferonu gamma (INF- γ) oraz aktywowane szlaki zaangażowane w cytotoksyczny kłaster różnicowania limfocytów T CD8+. Biomarkery podatności/ryzyka dla ludzkiego AA obejmują geny związane z autofagią, limfocytami T regulatorowymi, zakażeniem cytomegalowirusem, cytokinami łańcucha γ , a także głównie z autoreaktywnymi limfocytami T NKG2D+ CD8+. Poza tym biomarkery podatności/ryzyka obejmują geny peroksyredoksyny 5 (PRDX5) i syntaksyny 17 (STX17), które są związane z regulacją

mieszków włosowych na podstawie kolokalizacji z keratyną 31, wyrażaną w trzonie i wewnętrznej pochwycie korzenia włosa.

Kiedy dochodzi do załamania się przywileju immunologicznego mieszków włosowych HF prezentują powierzchniowe autoantygeny i powodują, że komórki zapalne atakują HF, co prowadzi do rozwoju AA. Centralnym elementem postępu i regresji każdego cyklu HF jest regulowana śmierć komórek, w tym apoptoza, nekroptoza oraz autofagia. W patogenezie AA dochodzi do nieprawidłowej koordynacji cyklu HF. Poza tym u chorych z AA dochodzi do zaburzenia profilowania transkrypcyjnego ekspresji genów dla odpowiedzi immunologicznych pośredniczonych przez komórki T i zatrzymanie proliferacji komórek.

Autofagia

Generalnie autofagia jest uznawana za proces utrzymujący homeostazę komórkową, chroniącą przed różnymi chorobami. Jednakże – w pewnych okolicznościach – autofagia działa również jako forma regulowanej śmierci komórki (RCD), określana także jako autofagiczna śmierć komórki, która może przyczyniać się do patogenezy wielu chorób. Z tego powodu dysregulacja autofagii może wpływać zarówno na odporność wrodzoną, jak i adaptacyjną i w następstwie uczestniczyć w inicjacji oraz rozwoju niektórych chorób.

W okresie cyklu włosowego autofagia ma kluczowe znaczenie dla utrzymania aktywnego wzrostu włosów w fazie anagenu. Poza tym autofagia promuje różnicowanie komórek macierzystych mieszków włosowych. Autofagia aktywowana pobudza także

wzrost włosów w uśpionych, telogenowych mieszkach włosowych.

Z kolei hamowanie autofagii prowadzi do inwolucji mieszków. Poza tym autofagia promuje różnicowanie komórek macierzystych mieszków włosowych. Wymienione stany autofagii są regulowane przez warianty genetyczne, spośród których do związanych z autofagią – jako predysponujące *loci* genetyczne do AA – należą STX17, CLEC16A i BCL2L11. Możliwe są także zróżnicowane liczby kopii w regionie genomowym, obejmującym kolejny kluczowy gen autofagii jakim jest *ATG4B*.

Zmieniona regulacja autofagii wpływa na postęp różnych chorób skóry, w tym na łysienie plackowate. Aktywowana autofagia odgrywa rolę w utrzymaniu homeostazy skóry w komórkach skóry, takich jak keratynocyty, fibroblasty skóry, melanocyty oraz komórki odpornościowe. Uszkodzenie skóry przez czynniki środowiskowe, w tym UV, powoduje, że keratynocyty ulegają uszkodzeniu oksydacyjnemu i – pod wpływem stresu oksydacyjnego – zwiększają ekspresję p62/SQSTM1. W efekcie w mechanizmie samoobrony dochodzi do indukcji autofagii, która jest również zaangażowana w działanie przeciwzapalne keratynocytów. W tym procesie granulinogen (PGRN) hamuje stan zapalny keratynocytów poprzez szlak sygnałowy β -kateniny.

U chorych z AA występują istotne powiązania genów regulujących autofagię *STX17* i *BCL2L1* z AA. Poza tym w biopsji skóry głowy chorych ekspresja genu *ATG4B* jest obniżona.

Podatność na AA jest związana z dwoma szlakami skojarzonymi z autofagią,

PARK2 i PFKFB3, dwoma genami związanymi z autofagią, *TX17* i *BCL2L1*, a także ze zmiennością liczby kopii genu związanego z autofagią *ATG4B*. Poza tym podczas rozwoju AA autofagia jest zmniejszona w mieszkach włosowych.

Zaburzenia autofagii wykazują związki z zaburzeniami immunologicznymi w patogenezie AA; zaawansowane stadium AA charakteryzuje zmniejszona aktywacja autofagiczna. Z kolei farmakologiczna indukcja autofagii przewraca aktywność autofagiczną i zmniejsza stan zapalny w skórze. Natomiast hamowanie autofagii przyspiesza początek choroby.

Niezbędny do wzrostu włosów aminokwas cysteina może wpływać na regulację autofagii i chronić mieszki włosowe przed uszkodzeniami spowodowanymi stresem oksydacyjnym, co w konsekwencji poprawia AA. Łagodzić AA mogą także: 1) indukowana przez kinazę 1 PTEN (PINK1) autofagia mitochondrialna, poprzez hamowanie pęcherzyków zapalnych NLRP3; 2) inhibitory kinaz Janusowych (JAK) – systemowe (baricitinib, ritlecitinib) lub miejscowe (krem ruxolitinib, maść delgocitinib).

Piśmiennictwo

1. Cai B., Zheng Y., Yan J., Wang J., Liu X., Yin G., *BMP2-mediated PTEN enhancement promotes differentiation of hair follicle stem cells by inducing autophagy*, Exp. Cell Res. 2019, 385(2), doi: 10.1016/j.yexcr.2019.111647.
2. Chai M., Jiang M., Vergnes L., Fu X., Barros S.C., Doan N.B. i wsp., *Stimulation of hair growth by small molecules that activate autophagy*, Cell Rep.

- 2019, 27(12), 3413–3421, doi: 10.1016/j.celrep.2019.05.070.
3. Basmanav F.B., Betz R.C., *Translational impact of omics studies in alopecia areata: recent advances and future perspectives*, Expert. Rev. Clin. Immunol. 2022, 18(8), 845–857, doi: 10.1080/1744666X.2022.2096590.
4. Betz R.C., Petukhova L., Ripke S., Huang H., Menelaou A., Redler S. i wsp., *Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci*, Nat. Commun. 2015, 6, doi: 10.1038/ncomms6966.
5. Drucker A.M., Thompson J.M., Li W.Q., Cho E., Li T., Gutman-Yassky E. i wsp., *Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2*, Allergy 2017, 72(5), 831–834, doi: 10.1111/all.13128.
6. Gilhar A., Etzoni A., Paus R., *Alopecia areata*, N. Engl. J. Med. 2012, 366(16), 1515–1525, doi: 10.1056/NEJMra1103442.
7. Gilhar A., Paus R., Kalish R.S., *Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata*, J. Clin. Invest. 2007, 117(8), 2019–2027, doi: 10.1172/JCI31942.
8. Gund R., Christiano A.M., *Impaired autophagy promotes hair loss in the C3H/HeJ mouse model of alopecia areata*, Autophagy 2023, 19(1), 296–305, doi: 10.1080/15548627.2022.2074104.
9. Hardman J.A., Nicu C., Tai C., Harries M., Mironov A., Purba T.S. i wsp., *Does dysfunctional autophagy contribute to immune privilege collapse and alopecia areata pathogenesis?*, J. Dermatol. Sci. 2020, 100(1), 75–78, doi: 10.1016/j.jdermsci.2020.08.006.
10. Jabbari A., Cerise J.E., Chen J.C., Mackay-Wiggan J., Duvic M., Price V. i wsp., *Molecular signatures define areata subtypes and transcriptional biomarkers*, eBioMedicine 2016, 7, 240–247, doi: 10.1016/j.ebiom.2016.03.036.
11. Jeong D., Qomaladewi N.P., Lee J., Park S.H., Cho J.Y., *The role of autophagy in skin fibroblast, keratinocytes, melanocytes, and epidermal stem cells*, J. Invest. Dermatol. 2020, 140(9), 1691–1697, doi: 10.1016/j.jid.2019.11.023.
12. Kim H.J., Park J., Kim S.K., Park H., Kim J.E., Lee S., *Autophagy: guardian of skin barrier*, Biomedicines 2022, 10(8), 1817, doi: 10.3390/biomedicines10081817.
13. King B.A., Craiglow B.G., *Janus kinase inhibitors for alopecia areata*, J. Am. Acad. Dermatol. 2023, 89(2S), 29–32, doi: 10.1016/j.jaad.2023.05.049.
14. King B., Ohyama M., Kwon O., Zlotogorski A., Ko J., Mesinkovska N.A. i wsp., *Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata*, N. Engl. J. Med. 2022, 386(18), 1687–1699, doi: 10.1056/NEJMoa2110343.
15. Lin Y., Wu X., Yang Y., Wu Y., Xiang L., Zhang C., *The multifaceted role of autophagy in skin autoimmune disorders: a guardian or culprit?*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1343987.
16. Ly S., Manjaly P., Kamal K., Shields A., Wafae B., Afzal N. i wsp., *Comorbid conditions associated with alopecia areata: a systematic review and meta-analysis*, Am. J. Clin. Dermatol. 2023,

- 24(6), 875–893, doi: 10.1007/s40257-023-00805-4.
17. Olayinka J.J.T., Richmond J.M., *Immunopathogenesis of alopecia areata*, Curr. Res. Immunol. 2021, 2, 7–11, doi: 10.1016/j.crimmu.2021.02.001.
18. Parodi C., Hardman J.A., Allavena G., Marotta R., Catelani T., Bertolini M. i wsp., *Autophagy is essential for maintaining the growth of a human (mini-) organ: evidence from scalp hair follicle organ culture*, PLOS Biol. 2018, 16(3), doi: 10.1371/journal.pbio.2002864.
19. Passeron T., King B., Seneschal J., Steinhoff M., Jabbari A., Ohyama M. i wsp., *Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions*, Front. Immunol. 2023, 14, doi: 10.3389/fimmu.2023.1243556.
20. Peterle L., Sanfilippo S., Borgia F., Cicero N., Gangemi S., *Alopecia areata: a review of the role of oxidative stress, possible biomarkers, and potential novel therapeutic approaches*, Antioxidants (Basel) 2023, 12(1), 135, doi: 10.3390/antiox12010135.
21. Peterson D.M., Craiglow B.G., Atanaskova Mesinkovska N., Ko J., Senna M.M., King B.A., *It is all alopecia areata: it is time to abandon the terms alopecia totalis and alopecia universalis*, J. Am. Acad. Dermatol. 2022, 87(5), 149–151, doi: 10.1016/j.jaad.2021.09.056.
22. Petukhova L., Duvic M., Hordinsky M., Norris D., Price V., Shimomura Y. i wsp., *Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity*, Nature 2010, 466(7302), 113–117, doi: 10.1038/nature09114.
23. Petukhova L., Patel A.V., Rigo R.K., Bian L., Verbisky M., Sanna-Cherchi S. i wsp., *Integrative analysis of rare copy number variants and gene expression data in alopecia areata implicates an aetiological role for autophagy*, Exp. Dermatol. 2020, 29(3), 243–253, doi: 10.1111/exd.13986.
24. Rajabi F., Abdollahimajd F., Jabalameli N., Kashani M.N., Firooz A., *The Immunogenetics of Alopecia areata*, Adv. Exp. Med. Biol. 2022, 1367, 19–59, doi: 10.1007/978-3-030-92616-8_2.
25. Rudnicka L., Arenbergerova M., Girmalt R., Ioannides D., Katoulis A.C., Lazaridou E. i wsp., *European expert consensus statement on the systemic treatment of alopecia areata*, J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2024, 38(4), 687–694, doi: 10.1111/jdv.19768.
26. Shin J.M., Kim K.M., Choi M.S., Park S., Hong D., Jung K.E. i wsp., *The crosstalk between PTEN-induced kinase 1-mediated mitophagy and the inflammasome in the pathogenesis of alopecia areata*, Exp. Dermatol. 2024, 33(1), doi: 10.1111/exd.14844.
27. Stenn K.S., Paus R., *Controls of hair follicle cycling*, Physiol. Rev. 2001, 81(1), 449–494, doi: 10.1152/physrev.2001.81.1.449.
28. Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L., Sicco K.L., Brinster N., Christiano A.M. i wsp., *Alopecia areata: disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis*, J. Am. Acad. Dermatol. 2018, 78(1), 1–12, doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141.
29. Subramanya R.D., Coda A.B., Sinha A.A., *Transcriptional profiling in*

- alopecia areata defines immune and cell cycle control related genes within disease-specific signatures*, Genomics 2010, 96(3), 146–153, doi: 10.1016/j.ygeno.2010.05.002.
30. Suchonwanit P., Kositkuljorn C., Pomsoong C., *Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players*, Immuno Targets Ther. 2021, 10, 299–312, doi: 10.2147/ITT.S266409.
 31. Tian R., Li Y., Yao X., *PGRN suppresses inflammation and promotes autophagy in keratinocytes through the Wnt/ β -Catenin signaling pathway*, Inflammation 2016, 39(4), 1387–1394, doi: 10.1007/s10753-016-0370-y.
 32. Xing L., Dai Z., Jabbari A., Cerise J.E., Higgins C.A., Gong W. i wsp., *Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition*, Nat. Med. 2014, 20(9), 1034–1039, doi: 10.1038/nm.3645.
 33. Xu W., Xie B., Wei D., Song X., *Dissecting hair breakage in alopecia areata: the central role of dysregulated cysteine homeostasis*, Amino Acids 2024, 56(1), 36, doi: 10.1007/s00726-024-03395-5.
 34. Xue S., Lin Y., Chen H., Yang Z., Zha J., Jiang X. i wsp., *Mechanisms of autophagy and their implications in dermatological disorders*, Front. Immunol. 2024, 15, doi: 10.3389/fimmu.2024.1486627.
 35. Yamaguchi H.L., Yamaguchi Y., Peeva E., *Pathogenesis of alopecia areata and vitiligo: commonalities and differences*, Int. J. Mol. Sci. 2024, 25(8), doi: 10.3390/ijms25084409.
 36. Zhao Y., Zhang C.F., Rossiter H., Eckhart L., König U., Karner S. i wsp., *Autophagy is induced by UVA and promotes removal of oxidized phospholipid and protein aggregates in epidermal keratinocytes*, J. Invest. Dermatol. 2013, 133(6), 1629–1637, doi: 10.1038/jid.2013.26.

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYWANYCH W TEKŚCIE

AA (*Alopecia areata*) – łysienie plackowate, **AAK1** (*AP2-associated kinase 1*) – kinaza 1 związana z AP2, **ABCA1** (*ATP-binding cassette transporter A1*) – transporter kasety wiążącej ATP A1, **aBCV** (*autophagy-related vacuole*) – wakuole związane z autofagią, **ACA** (*anti-centromere antibodies*) – przeciwciała przeciwko centromerom, **ACD** (*accidental cell death*) – przypadkowa śmierć komórki, **ACH** (*acrodermatitis continua of Hallopeau*) – ciągłe krostkowe zapalenie skóry palców, **ACPA** (*anti-citrullinated protein antibodies*) – przeciwciała antycytrulinowe, **AD** (*atopic dermatitis*) – atopowe zapalenie skóry, **ADCC** (*antibody-dependent cell cytotoxicity*) – cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał, **ADCD** (*autophagy-dependent cell death*) – śmierć komórki zależna od autofagii, **ADI** (*arginine deiminase*) – deiminaza argininowa, **ARDEG** (*autophagy-related differentially expressed genes*) – różnicowo ekspresjonowane geny związane z autofagią, **AE** (*atopic eczema*) – wyprysk atopowy, **AFID** (*alcoholic fatty liver disease*) – alkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, **Agr** (*auxotrophic gene regulator*) – regulator genu auksoτροφiczego, **AhR** (*aryl hydrocarbon receptor*) – receptor węglowodorów aromatycznych, **AIM** (*Atg8-interacting motif*) – motyw oddziałujący z Atg8, **ALP** (*alkaline phosphatase*) – fosfataza alkaliczna, **ALS** (*autophagy-lysosome system*) – szlak autofagia-lizosom, **α-MSG** (*α-melanocyte stimulating*

hormone) – hormon stymulujący alfa melanocyty, **α-SMA** (*alpha smooth muscle actin*) – alfa-aktyna mięśni gładkich, **Ambra - 1** (*activating molecule in Beclin 1-regulated autophagy*) – cząsteczki aktywujące w autofagii regulowanej przez Beclin 1, **AMCD** (*autophagy-mediated cell death*) – śmierć komórki za pośrednictwem autofagii, **AMBRA1** (*activating molecule in Beclin-1-regulated autophagy*) – aktywująca cząsteczka w białku autofagii 1 aktywowanym przez beclinę 1, **AMP** (*adenosine 5'-monophosphate*) – adenozy-5'-monofosforan, **AMPK** (*AMP-activated protein kinase*) – kinaza aktywowana przez AMP, **AMPs** (*antimicrobial peptides*) – peptydy przeciwdrobnoustrojowe, **ANA** (*antinuclear antibodies*) – przeciwciała przeciwnuklearne, **ANCA** (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) – przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilii, **Ang1** (*angiopoietin 1*) – angiopoetyna 1, **anti-CarP** (*antibodies against carbamylated proteins*) – przeciwciała przeciwko karbamylowanym proteinom, **anti-CCP** (*anti-cyclic citrullinated peptide*) – przeciwciała przeciwko cyklicznemu cytrulinowanemu peptydowi, **anti-dsDNA** (*anti double-stranded DNA*) – przeciwciała przeciwko dwuniciowemu DNA, **anti-MCV** (*autoantibodies against citrullinated vimentin*) – autoprzeciwciała przeciwko cytrulinowanej wimentynie, **anti-PsA** (*anti-PsA peptide antibody*) – autoprzeciwciało przeciwko peptydowi PsA, **anty-SSA/Ro**, **anty-SSB/**

La (*anti-Sjögrens syndrome-related antigen A and B*) – antygen A i B związany z zespołem Sjögrena, **ANXA1** (*annexin A1*) – aneksyna A1, **APAF1** (*apoptotic protease activating factor 1*) – czynnik 1 aktywujący proteazę apoptotyczną, **APC** (*anaphase promoting complex*) – kompleks promujący anafazę, **APCs** (*antigen presenting cells*) – komórki prezentujące antygen, **APL** (*antiphospholipid antibodies*) – przeciwciała antyfosfolipidowe, **APS** (*antiphospholipid syndrome*) – zespół antyfosfolipidowy, **AR** (*androgen receptor*) – receptor androgenowy, **ARA** (*anti-RNA polymerase III antibodies*) – przeciwciała przeciwko RNA polimerazie III, **ARA70** (*androgen receptor activator*) – aktywator receptora androgenowego, **ASS1** (*argininosuccinate synthetase 1*) – syntetaza argininobursztynianowa 1, **ATA** (*anti-topoisomerase I antibodies*) – przeciwciała przeciwwądrowe przeciw topoisomerasie I, **ATD** (*acidic transactivating domain*) – kwaśna domena transaktywująca, **ATF4** (*activating transcription factor 4*) – aktywujący czynnik transkrypcyjny 4, **ATG** (*autophagy related gene*) – geny związane z autofagią, **Atg1-101** (*autophagy-related protein 1*) – białko 1-101 związane z autofagią, **ATGL** (*adipocyte triglyceride lipase*) – lipaza triglicerydowa adipocytów, **ATM** (*ataxia teleangiectasia mutated*) – zmutowana ataksja-teleangiektazja, **ATP** (*adenosine triphosphate*) – adenozyno-5'-trifosforan, **ATZ** (*alpha 1-antitrypsin Z*) – alfa 1-antytrypsyna Z, **A1/Bfl-1** (*Bcl-2-related protein A1*) – białko A1 związane z Bcl-2, **BAFF** (*B-cell activating factor*) – czynnik aktywujący

komórki B, **BAK** (*Bcl-2 antagonist killer*) – antagonist/znajca Bcl-2, **BALF1** (*BamH1 A fragment leftward reading frame 1*) – fragment BamH1 A w lewej ramce odczytu 1, **BAX** (*Bcl-2 associated X protein*) – białko X związane z Bcl-2, **BCC** (*basal cell carcinoma*) – rak podstawnkomórkowy, **Bcl-2** (*family protein B-cell lymphoma-2*) – białka z rodziny chłoniaków B-komórkowych, **Bcl2-L1** (*Bcl-2-like protein 1*) – białko 1 podobne do Bcl-2, **Bcl2-L2** (*Bcl-2-like protein 2*) – białko 2 podobne do Bcl2, **Bcl2-L-13** (*Bcl-2-like protein 13*) – białko 13 podobne do Bcl-2, **Bcl-xL** (*Bcl-2-like protein 1*) – białko 1 podobne do Bcl2, **BCV** (*Brucella-containing vacuole*) – wakuola zawierająca Brucella, **BECN1/Beclin 1** (*protein encoded by the BECN1 gene*) białko kodowane przez gen *BECN1*, **bHLH** (*basic Helix-Loop-Helix*) – podstawowa helisa-pętla-helisa, **BHRF1** (*many Epstein-Barr virus (EBV)-encoded protein*) – jedno z wielu białek kodowanych przez wirus Epsteina-Barr (EBV), **BH3-only** (*BH3-only protein*) – białka z pojedynczą domeną BH3, **BIRs** (*baculovirus inhibitor repeats*) – domena inhibitora powtórzeń bakulowirusa, **BL** (*Burkitt lymphoma*) – chłoniak Burkita, **BMDC** (*bone marrow-derived DC*) – komórki dendrytyczne (DC) pochodzące ze szpiku kostnego, **BMDM** (*bone marrow-derived macrophages*) – makrofagi pochodzące ze szpiku kostnego, **BMMCs** (*bone marrow-derived mast cells*) – komórki tuczne pochodzące ze szpiku kostnego, **BNIP3** (*Bcl-2/adenovirus E1B 19-kDa interacting protein 3*) – białko oddziałujące z Bcl-2/

adenowirusem E1B 19-kDa 3, **BOK** (*Bcl-2-related ovarian killer protein*) – Bcl-2 białko zabójcze o ograniczonej ekspresji w tkankach rozrodczych (jajnikach), **Bregs** (*regulatory B cells*) – komórki B regulatorowe, **CALCOCO1** (*calcium binding and coiled-coil domain protein 1*) – białko wiążące wapń i zawierające domenę typu zwiniętej cewki (*coiled-coil*)1, **CALCOCO2/NDP52** (*calcium binding and coiled-coil domain 2/nuclear domain 10 protein 52*) – domena wiążąca wapń i domena *coiled-coil* 2/ domena jądrowa 10 białka 52, **CALCOCO3/TAX1BP1** (*calcium binding and coiled-coil domain 3/Tax-1-binding protein 1*) – domena wiążąca wapń i domena *coiled-coil* 3/białko 1 wiążące Tax 1, **CALR** (*calreticulin*) – kalretikulina, **CAM** (*cell adhesion molecules*) – cząsteczki adhezyjne komórek, **CaMKK** (*calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase*) – kinaza białkowa zależna od kalmoduliny i wapnia (Ca²⁺), **CARD** (*caspase recruitment domain*) – domena rekrutacyjna kaspazy, **CARM1** (*co-activator-associated arginine methyltransferase 1*) – związana z koaktywatorem metylotransferaza argininowa 1, **Cav-1** (*caveolin-1*) – kaweolina-1, **CC** (*coiled coil* – CC) – domena typu zwiniętej cewki, **CCL5** (*C-C motif chemokine ligand 5*) – ligand 5 chemokiny motywu CC, **CCL17** (*C-C motif chemokine ligand 17*) – ligand 17 chemokiny motywu CC, **CCL18** (*motif chemokine ligand-18*) – ligand 18 chemokiny motywu CC, **CCPG1** (*cell cycle progression protein 1*) – białko progresji cyklu komórkowego 1, **CD1** (*cluster of differentiation 1*) – kompleks

(gniazdo) różnicowania 1, **CD28** (*cluster of differentiation 28*) – kompleks (gniazdo) różnicowania 28, **CD39** (*cluster of differentiation 39*) – kompleks (gniazdo) różnicowania 39, **CD73** (*cluster of differentiation 73*) – kompleks (gniazdo) różnicowania 73, **CDKB1B** (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1B*) – inhibitor kinazy 1 B zależnej od cyklin, **Cdk1** (*cyclin-dependent kinase 1*) – kinaza zależna od cykliny 1, **C/EBPβ** (*CCAAT/enhancer-binding protein β*) – białko wiążące wzmacniacz β, **CENP** (*centromeric proteins*) – białka centromerowe, **CerS** (*ceramide synthase*) – syntaza ceramidowa, **CFEG** (*clusters of free eosinophil granules*) – skupiska wolnych ziarnistości eozynofilów, **CFP-10** (*culture filtrate protein 10*) – białko filtratu hodowlanego 10, **CGD** (*chronic granulomatous disease*) – przewlekła choroba ziarniniakowa, **CHOP** (*C/EBP homologous protein*) – czynnik transkrypcyjny białka homologicznego C/EBP, **CIN** (*chromosome instability*) – niestabilność chromosomowa, **Climp63** (*cytoskeleton-linking membrane protein 63kDa*) – białko błonowe łączące cytoszkielet 63 kDa, **CK2** (*casein kinase 2*) – kinaza kazeinowa 2, **CL** (*cardiolipin*) – kardiolipina, **CMA** (*chaperone-mediated autophagy*) – autofagia zależna od białek opiekuńczych, **cNLS** (*classical nuclear localization signal*) – klasyczny sygnał lokalizacji jądrowej, **CP** (*core particle*) – cząstka rdzeniowa, **CpsA** (*conserved protein A*) – konserwatywne białko A, **CRM1** (*chromosomal maintenance 1 protein*) – białko utrzymujące chromosomy 1, **CSF1** (*colony-stimulating factor 1*) – czynnik

stymulujący tworzenie kolonii 1, **CTACK** (*cutaneous T-cell attracting chemokine*) – chemokina przyciągająca limfocyty T w skórze, **CT** (*Cutaneous tuberculosis*) – gruźlica skóry, **CTD** (*C-terminal domain*) – domena C-końcowa VPS34, **CTLA-4** (*cytotoxic T-cell antigen 4*) – antygen 4 limfocytów T cytotoksycznych, **CTLA4** (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) – cytotoksyczne białko 4 związane z limfocytami T, **CVB3** (*Coxsackievirus B3*) – wirus Coxsackie B3, **CVD** (*cardiovascular disease*) – choroba sercowo-naczyniowa, **CWA** (*cell wall-anchored (CWA) protein*) – białka zakotwiczone w ścianie komórkowej (białka powierzchniowe *S. aureus*), **CXCL1** (*chemokine [C-X-C motif] ligand1*) – ligand chemokiny 1, **CXCL9** (*chemokine [C-X-C motif] ligand9*) – ligand chemokiny 9, **CyPs** (*cyclosporin-binding cyclophilins*) – cyklofiliny wiążące cyklosporynę, **4E-BP1** (*eukaryotic initiator factor 4E-binding protein 1*) – białko 1 wiążące eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 4E, **6-OHDA** (*6-hydroxydopamine*) – 6-hydroksydopamina, **DAMP** (*damage-associated molecular patterns*) – wzorce molekularne związane z uszkodzeniem, **DBD** (*DNA-binding domain*) – domena wiążąca DNA, **DC** (*dendritic cell*) – komórki dendrytyczne, **dcSSc** (*Diffuse cutaneous systemic sclerosis*) – twardzina układowa z uogólnionymi (rozlanymi) stwardnieniami skóry, **DD** (*death domain*) – domena śmierci, **dDC** (*dermal dendritic cell*) – skórne komórki dendrytyczne, **DED** (*death effector domain*) – domena efektorowa śmierci, **DEG** (*differentially expressed*

genes) – różnicowo ekspresjonowane geny, **DENV** (*dengue virus*) – wirus dengi, **DETCs** (*dendritic epidermal $\gamma\delta$ T cells*) – dendrytyczne naskórkowe limfocyty T $\gamma\delta$, **DEV** (*duck enteritis virus*) – wirus zapalenia jelit kaczek, **DFCP1** (*double FYVE-containing protein 1*) – białko 1 zawierające podwójną domenę FYVE, **DFI** (*diabetic foot infections*) – zakażenia stopy cukrzycowej, **DFU** (*diabetic foot ulcers*) – owrzodzenia stopy cukrzycowej, **DHPRs** (*dihydropyridine receptors*) – receptory dyhydropirydynowe, **DIL** (*drug-induced lupus*) – toczeń polekowy, **DISC** (*death-inducing signaling complex*) – kompleks sygnalizacyjny wywołujący śmierć, **DLBCL** (*diffuse large B cell lymphoma*) – chłoniak rozlany z dużych komórek B, **DLL** (*diffuse lepromatous leprosy*) – rozległy trąd lepromatyczny, **DOXP** (*1-deoxy-d-xylulose-5-phosphate*) – 1-dezoksy-d-ksylulozo-5-fosforan, **DRAM** (*damage regulated autophagy modulator*) – modulator autofagii regulowany uszkodzeniami, **Drp1** (*dynamain-related protein 1*) – białko związane z dynaminą 1, **DSB** (*double strand breaks*) – pęknięcia podwójnej nici, **Dsg 1** (*desmoglein 1*) – desmogleina 1, **DTCs** (*dermal $\gamma\delta$ T cells*) – skórne limfocyty T $\gamma\delta$, **D3R** (*dopamine D3 receptor*) – receptor dopaminy D3, **dWAT** (*dermal white adipose tissue*) – skórna biała tkanka tłuszczowa, **Eap** (*extracellular adhesion protein*) – białko adhezji pozakomórkowej, **eBCV** (*endosomal Brucella-containing vacuoles*) – endosomalne wakuole zawierające *Brucella*, **EBERs** (*Epstein-Barr virus encoding small RNA*) – małe RNA kodowane przez wirus

Epsteina-Barr, **EBNA1** (*EBV nuclear antigen 1*) – antygen jądrowy 1 EBV, **EBNA-3C** (*EBV nuclear antigen 3C*) – antygen jądrowy wirusa Epsteina-Barr 3C, **EBV** (*Epstein-Barr virus*) – wirus Epsteina-Barr, **EC** (*endothelial cells*) – komórki śródbłónka, **ECM** (*extracellular matrix*) – macierz zewnątrzkomórkowa, **ECP** (*eosinophil cationic protein*) – eozynofilowe białko kationowe, **EDCs** (*epidermal dendritic cells*) – komórki dendrytyczne naskórka, **EDN** (*eosinophil-derived neurotoxin*) – neurotoksyna pochodząca z eozynofiliów, **EF-P** (*elongator factor P*) – czynnik wydłużający P, **EGFR** (*epidermal growth factor receptor*) – receptor naskórkowego czynnika wzrostu, **EGRESS** (*ER Golgi relaying of enzymes of the lysosomal system*) – kompleks przekazywania enzymów układu lizosomalnego przez ER do aparatu Golgiego, **eIF1A** (*eucariotic translation initiation factor 1A*) – eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 1A, **eIF5A** (*eucariotic translation initiation factor 5A*) – eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 5A, **EL** (*endolysosomal compartments*) – przedziały endolizosomalne, **eIF2α** (*eukaryotic translation initiation factor 2 α*) – eukariotyczny czynnik inicjacji translacji 2α, **EM** (*erythema migrans*) – rumień wędrujący, **EMT** (*epithelial-mesenchymal transition*) – przejście nabłonkowo-mezenchymalne, **ENaC** (*epithelial sodium channels*) – nabłonkowe kanały sodowe, **EndoMT** (*endothelial-mesenchymal transition*) – przejście śródbłonkowo-mezenchymalne, **ENL** (*erythema nodosum leprosum*) – trądzik rumień guzowaty,

eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) – śródbłonkowa syntaza tlenu azotu, **ENT3** (*equilibrative nucleoside transporter 3*) – ekwilibracyjny transporter nukleozydów 3, **EPG5** (*ectopic P-granules autophagy protein 5 homolog*) – ektopowy homolog białka autofagii granulek P 5, **Epr1** (*ER-phagy receptor 1*) – receptor ER-fagii 1, **EPT** (*extrapulmonary tuberculosis*) – gruźlica pozapłucna, **eQTL** (*expression quantitative trait loci*) – loci cech ilościowych ekspresji, **ER** (*endoplasmic reticulum*) – retikulum endoplazmatyczne, siateczka śródplazmatyczna, **ERAD** (*ER-associated degradation*) – szlak degradacji białek związanych z ER, **ERLAD** (*ER-to-lysosome-associated degradation*) – degradacja związana z ER do lizosomu, **ERGIC** (*ER-Golgi intermediate compartment*) – przedział pośredni ER-Golgi, **ERK** (*extra cellular signal-regulated kinases*) – kinazy regulowane sygnałami zewnątrzkomórkowymi, **ERN1** (*endoplasmic reticulum to nucleus signaling 1*) – białko przekazujące sygnał z ER do jądra 1, **ESAT-6** (*early secreted antigenic target 6*) – wczesny wydzielany cel antygenowy, **ESCRT** (*endosomal sorting complexes required for transport*) – endosomalne kompleksy sortujące niezbędne do transportu, **ESKD** (*end-stage kidney disease*) – choroba nerek w stadium końcowym, **ET** (*exfoliative toxins*) – toksyny złuszczone (eksfoliatywne), **ET-1** (*endothelin 1*) – endotelina 1, **ETT** (*epidermal turnover time*) – czas obrotu naskórka, **EZH2** (*histone methyltransferase zeste homolog 2*) – homolog 2 metylotransferazy histonowej zeste, **F-actin** (*filamentous actin*) – aktyna

nitkowata, **FADD** (*Fas-associated death domain protein*) – białko domeny śmierci związanej z Fas, **Fap-1** (*Fas-associated phosphatase-1*) – białkowa fosfataza tyrozynowa wiążąca się z Fas, **FBXO27** (*F-box protein 27*) – białko F-box 27, **FFAs** (*free fatty acids*) – wolne kwasy tłuszczowe, **FGF** (*fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów, **FKBP** (*FK506-binding protein*) – białka wiążące FK506, **FKBP8** (*FKBP prolyl isomerase 8*) – FKBP izomeraza prolinowa 8, **FLG** (*gene encoding filaggrin*) – gen kodujący filagrynę, **FLS** (*fibroblast-like synoviocytes*) – fibroblastopodobne synowocyty, **FIP200** (*family integrating protein of 200 kDa*) – białko o masie 200 kDa oddziałujące z rodziną kinaz adhezyjnych, **FIR** (*FIP200 interacting region*) – region oddziałujący z FIP200, **Fis1** (*mitochondrial fission protein 1*) – białko rozszczepienia mitochondriów 1, **FM** (*follicular melanogenesis*) – melanogeneza mieszków włosowych, **FoxO1** (*forkhead box protein 1*) – białko forkhead box O1, **FPR1** (*formyl peptide receptor 1*) – receptor peptydu formylowego 1, **FSP1** (*ferroptosis suppressor protein 1*) – białko supresorowe ferroptozy 1, **Foxp3** (*forkhead box P3*) – czynnik transkrypcyjny odgrywający istotną rolę w regulacji odpowiedzi odpornościowej, **FTH 1** (*ferritin heavy chain 1*) – ciężki łańcuch ferrytyny 1, **FTL** (*ferritin light chain*) – lekki łańcuch ferrytyny, **FUNDCl** (*fun 14 domain containing 1*) – domena Fun 14 zawierająca 1, **GABARAP** (*gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein*) – białko związane z receptorem kwasu

gamma-aminomasłowego; receptorem GABA typu A, **GABARAP-L1/2** (*gamma-aminobutyric acid receptor-associated protein-like 1*) – białko podobne do receptora kwasu gamma-aminomasłowego ½, **GAP** (*GTPase-activating protein*) – białka (związane) aktywujące GTPazę, **GAS** (*Group A Streptococcus*) – paciorkowiec beta-hemolizujący grupy serologicznej A, **GC** (*gastric carcinoma*) – rak żołądka, **GDF-15** (*growth differentiation factor 15*) – czynnik różnicowania wzrostu 15, **GED** (*GTPase effector domain*) – domena efektorowa dla GTPazy, **GEF** (*guanine nucleotide exchange factors*) – czynniki wymiany nukleotydów guaninowych, **GFP** (*green fluorescent protein*) – białko zielonej fluorescencji, **GIF** (*glycosylation-inhibiting factor*) – czynnik hamujący glikozylację, **GIM** (*GABARAP Interaction Motif*) – motyw interakcji GABARAP, **GM-CSF** (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów, **GPP** (*generalized pustular psoriasis*) – łuszczyca krostkowa uogólniona, **GPX4** (*glutathione peroxidase 4*) – peroksydaza glutationowa 4, **G6PD** (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) – dehydrogenaza glukozo-6-fosforanowa, **GR** (*glucocorticoid receptor*) – receptor glukokortykoidowy, **GTP** (*guanosine-5'-triphosphate*) – guanozyno-5'-trifosforan, **GWAS** (*genome-wide association studies*) – badania asocjacyjne całego genomu, **HBHA** (*heparin-binding hemagglutinin*) – hemaglutynina wiążąca heparynę, **HCMV** (*human cytomegalovirus*) – ludzki cytomegalowirus, **HCV** (*hepatitis C virus*) – wirus

zapalenia wątroby typu C, **HDAC** (*histone deacetylase*) – deacetylaza histonowa, **HF** (*hair follicle*) – mieszek włosowy, **HGF** (*hematopoietic growth factors*) – hematopoetyczne czynniki wzrostu, **HHV-6** (*human herpesvirus 6*) – ludzki herpeswirus typu 6, **HIF** (*hypoxia-inducible factor*) – czynnik indukowany niedotlenieniem, **HIV** (*human immunodeficiency virus*) – ludzki wirus niedoboru odporności, **HI-VAL** (*HIV-associated lymphomas*) – chłoniaki związane z HIV, **HIV RTC** (*human immunodeficiency virus reverse transcription complexes*) – kompleksy odwrotnej transkrypcji wirusa niedoboru odporności, **HL** (*Hodgkin lymphoma*) – chłoniak Hodgkina, **HLA** (*human leukocyte antigen*) – ludzkie antygeny leukocytarne, **HMGA1** (*high mobility group A1 protein*) – białko grupy A1 o wysokiej mobilności, **HMGB1** (*high mobility group box 1*) – białko grupy box 1 o wysokiej mobilności, **hnRNP A1** (*heterogenous nuclear ribonucleoprotein A1*) – heterogenna jądrowa rybonukleoproteina A1, **HOPS** (*homotypic fusion and protein sorting*) – homotypowa fuzja i sortowanie białek, **HPCAL1** (*hippocalcin-like protein 1*) – białko hipokalcynopodobne 1, **HPV** (*Human papillomavirus*) – wirus brodawczaka ludzkiego, **HR1** (*heptad repeat region*) – region 1 siedmiokrotnego powtórzenia, **HSC70** (*heat shock cognate 71-kDa protein*) – białko pokrewne szoku cieplnego o masie 71 kDa, **HSC73** (*heat shock cognate protein 73*) – białko szoku cieplnego, **HSC** (*haematopoietic stem cells*) – komórki macierzyste hematopoezy, **HSP** (*heat shock proteins*) – białka szoku

cieplnego, **HSV** (*Herpes simplex virus*) – wirus opryszczki zwykłej, **HuR** (*human resistance protein R*) – ludzkie białko oporności R, **HUVEC** (*human umbilical vein endothelial cells*) – komórki śródbłonna żyły pępowinowej człowieka, **IBD** (*inflammatory bowel disease*) – nieswoiste zapalenie jelit, **ICAM-1** (*intercellular adhesion molecule 1*) – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 1, **ICAM-2** (*intercellular adhesion molecule 2*) – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 2, **ICAM-3** (*intercellular adhesion molecule 3*) – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 3, **ICAM-4** (*intercellular adhesion molecule 4*) – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 4, **ICAM-5** (*intercellular adhesion molecule 5*) – międzykomórkowa cząsteczka adhezyjna 5, **ICD** (*immunogenic cell death*) – immunogenna śmierć komórki, **ICOS** (*inducible T-cell costimulator*) – indukowany kostymulator limfocytów T, **lcSSc** (*Limited cutaneous systemic sclerosis*) – twardzina układowa z ograniczonymi stwardnieniami skóry, **iDISC** (*intracellular death-inducing signaling complex*) – wewnątrzkomórkowy kompleks sygnalizacyjny indukujący śmierć, **DISC** (*death-inducing signaling complex*) – kompleks sygnalizacyjny wywołujący śmierć, **IDR** (*intrinsically disordered region*) – wewnętrznie nieuporządkowany region, **IEL** (*intra-epithelial lymphocytes*) – limfocyty wewnątrznaślennikowe, **IFN** (*interferon*) – interferon, **IGF** (*insulin-like growth factor*) – insulinopodobny czynnik wzrostu, **IGRA** (*interferon-gamma release assays*) – testy uwalniania interferonu gamma, **IgSF**

(*immunoglobulin superfamily*) – nadrodzina immunoglobulin, **IKBKE** (*inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase subunit epsilon*) – inhibitor podjednostki epsilon kinazy czynnika jądrowego kappa-B, **ILC** (*innate lymphoid cells*) – wrodzone komórki limfoidalne, **ILD** (*interstitial lung disease*) – choroba śródmiąższowa płuc, **IM** (*infectious mononucleosis*) – mononukleaza zakaźna, **IMM** (*inner mitochondrial membrane*) – wewnętrzna błona mitochondrialna, **iNK** (*immature NK*) – niedojrzałe komórki NK, **INM** (*inner nuclear membrane*) – wewnętrzna błona jądrowa, **IP3** (*inositol triphosphate*) – trifosforan inozytolu, **IRE1** (*inositol-requiring enzyme 1*) – enzym 1 wymagający inozytolu, **IRF** (*IFN regulatory factors*) – czynnik regulujący IFN, **IRF3** (*interferon regulatory factor 3*) – czynnik regulujący interferon 3, **IRF5** (*interferon regulatory factor 5*) – czynnik regulujący interferon 5, **IRF7** (*IFN regulatory factor 7*) – czynnik regulujący interferon 7, **IRGM1** (*immunity-related GTPase family M protein 1*) – białko M rodziny GTPazy związane z odpornością, znane również jako białko indukowane interferonem 1 (*interferon-inducible protein 1* – IFI1), **IRS1** (*insulin receptor substrate 1*) – substrat receptora insuliny 1, **ITIMs** (*immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs*) – immunoreceptorowe motywy hamujące oparte na tyrozynie, **JAK** (*Janus kinases*) – kinazy janusowe, **JAM** (*junctional adhesion molecule*) – łącząca cząsteczka adhezyjna, **JAM-A** (*junctional adhesion molecule A*) – łącząca cząsteczka

adhezyjna A, **JNK** (*Jun N-terminal kinase*) – kinaza fosforylująca N-terminalną część białka Jun, **KC** (*keratinocyte*) – keratynocyty, **KGF** (*keratinocyte growth factor*) – czynnik wzrostu keratynocytów, **KGFR** (*keratinocyte growth factor receptor*) – receptor czynnika wzrostu keratynocytów, **KIR** (*KEAP1-interacting region*) – region oddziałujący z białkiem KEAP1, **KS** (*Kaposi sarcoma* – KS) – mięsak Kaposiego, **KSHV** (*Kaposi sarcoma-associated herpesvirus*) – wirus opryszczki związany z mięsakiem Kaposiego (HHV-8), **LAMP1** (*lysosomal-associated membrane protein 1*) – białko błonowe 1 związane z lizosomami białka błonowego związanego z lizosomem 2 (*lysosome-associated membrane protein 2* – LAMP-2), **LAMP2** (*lysosome-associated membrane protein 2*) – białko błonowe 2 związane z lizosomem, **LAMP-2A** (*lysosome-associated membrane protein type 2A*) – białko błonowe związane z lizosomami typu 2A, **LAP** (*LC3-associated phagocytosis*) – fagocytoza związana z LC3, **LBD** (*ligand-binding domain*) – domena wiążąca ligand, **LC** (*Langerhans cells*) – komórki Langerhansa, **LC3** (*protein light chain 3*) – łańcuch lekki białka 3 związanego z mikrotubulami, **LD** (*Lyme disease*) – choroba z Lyme, **LDH** (*lactate dehydrogenase*) – dehydrogenaza mleczanowa, **LDs** (*lipid droplets*) – kropelki tłuszczu, **LDS** (*LIR-docking site*) – miejsca dokowania LIR, **LFA-1** (*lymphocyte function-associated antigen 1*) – antygen związany z funkcją limfocytów 1, **LIR** (*LC3-interacting region*) – region oddziałujący z LC3, **LKB1** (*liver kinase B1*) – kinaza

wątrobową B1, **LLOMe** (*L-leucyl-L-leucine methyl ester*) – ester metylowy L-leucylo-L-leucyny, **LMP** (*lysosomal membrane permeabilization*) – permeabilizacja (zwiększenie przepuszczalności) błony lizosomalnej, **LMP1,2** (*latent membrane protein 1,2*) – utajone białka membranowe 1,2, **LN** (*late nucleophagy*) – późna nukleofagia, **LN** (*lupus nephritis*) – toczniowe zapalenie nerek, **LONP2** (*Lon peroxisomal protease 2*) – peroksysomalna proteaza Lon 2, **LPS** (*lipopolysaccharide*) – lipopolisacharyd, **lrHPV** (*low-risk human papillomavirus*) – wirus brodawczaka ludzkiego o niskim ryzyku, **LRR** (*leucine-rich repeat*) – powtórzenie bogate w leucynę, **LRRK2** (*leucine-rich repeat kinase 2*) – kinaza 2 bogata w leucynę, **LRSAM1** (*leucine-rich repeat and sterile alpha motif-containing protein 1*) – powtórzenia bogate w leucynę i sterylne motyw alfa zawierający białko 1, **LS** (*localized scleroderma*) – twardzina zlokalizowana, **LSD** (*lysosomal storage diseases*) – lizosomalne choroby spichrzeniowe, **LTI** (*lymphoid tissue inducer*) – induktory tkanki limfoidalnej, **MAM** (*mitochondria-associated ER-membrane*) – błona retikulum endoplazmatycznego związana z mitochondriami, **MAMP** (*microbial-associated molecular patterns*) – wzorce molekularne związane z drobnoustrojami, **MAPK** (*mitogen-activated protein kinase*) – kinaza białkowa aktywowana mitogenami, **MAPL** (*mitochondrial-anchored protein ligase*) – ligaza białkowa zakotwiczona w mitochondriach, **MAP1/LC3** (*microtubule-associated protein 1 light chain 3*) – białko związane z mikrotubulami

1/łańcuch lekki 3, **MAPT** (*microtubule associated protein tau*) – białko tau związane z mikrotubulami, **MAVS** (*mitochondrial antiviral signaling protein*) – mitochondrialne białko sygnalizacji przeciwwirusowej, **3-MA** (*autophagy suppressor 3-methyladenine*) – supresor autofagii 3-metyladeniny, **MBL** (*mannose-binding lectin*) – lektyna wiążąca mannozę, **MBP** (*major basic protein*) – główne białko zasadowe, **MC** (*mast cells*) – komórki tuczne, **Mcl-1** (*induced myeloid leukemia cell differentiation protein*) – białko różnicowania komórek indukowanej białaczki szpikowej Mcl-1, **MCP-1** (*monocyte chemoattractant protein-1*) białko chemotaktyczne monocytów – 1, **MCS** (*membrane contact sites*) – miejsca kontaktu błony, **M-CSF** (*macrophage colony – stimulating factor*) – czynnik stymulujący tworzenie kolonii makrofagów, **MCT** (*Mycobacterium tuberculosis complex*) – prątki gruźlicze z kompleksu *Mycobacterium tuberculosis*, **MCU** (*mtCa²⁺ uniporter*) – uniporter mtCa²⁺, **MDC** (*macrophage-derived chemokine*) – chemokina pochodząca z makrofagów, **MDR-TB** (*multidrug-resistant tuberculosis*) – gruźlica wielolekooporna, **MDV** (*mitochondrial derived vesicles*) – pęcherzyki pochodzenia mitochondrialnego, **MEF** (*mouse embryonic fibroblast*) – mysie embrionalne fibroblasty, **MEP** (*methylerythritol pathway*) – szlak metyloerytroli, **Mff** (*mitochondrial fission factor*) – czynnik rozszczepienia mitochondriów, **Mfn1 and Mfn2** (*mitofusins 1 and 2 proteins*) – białka mitofuzyny 1 i 2, **MGE** (*mobile genetic elements*) – mobilne elementy genetyczne,

MHC (*major histocompatibility complex*) – główny układ zgodności tkankowej, **MIDAS** (*metal-ion dependent adhesion site*) – miejsce adhezji zależnej od jonów metali, **MiD49** (*mitochondrial dynamics proteins 49*) – białka dynamiki mitochondriów o masie 49 kDa, **MiD51** (*mitochondrial dynamics proteins 51*) – białka dynamiki mitochondriów o masie 51 kDa, **MDC** (*macrophage-derived chemokine*) – chemokina pochodząca z makrofagów, **MIF** (*macrophage migration inhibitory factor*) – czynnik hamujący migrację makrofagów, **MIP-3α** (*macrophage inflammatory protein-3α*) – białko zapalne makrofagów-3α, **MIRO** (*mitochondrial Rho GTPases*) – mitochondrialna Rho GTPaza, **MiST** (*mitochondrial shape transition*) – mitochondrialna zmiana kształtu, **mitoUPR** (*mitochondrial unfolded protein response*) – mitochondrialna odpowiedź niezłożonego białka, **MITF** (*microphthalmia-associated transcription factor*) – czynnik transkrypcyjny związany z mikroftalmią, **MLKL** (*mixed lineage kinase domain like pseudokinase*) – pseudokinaza podobna do domeny kinazy mieszanej, **MMP** (*matrix metalloproteinase*) – metaloproteinaza macierzy, **MMP-9** (*matrix metalloproteinase-9*) – metaloproteinaza macierzy-9, **mNK** (*mature natural killers*) – dojrzałe komórki NK, **Mφ (MP)** (*Macrophages*) – makrofagi, **Mo** (*Monocytes*) – monocyty, **MOMP** (*mitochondrial outer membrane permeabilization*) – permeabilizacja (zwiększenie przepuszczalności) błony zewnętrznej mitochondrium, **mPOS** (*mitochondrial precursor over-accumulation stress*) – stres

związany z nadmierną akumulacją prekursorów mitochondriów, **MPS** (*mononuclear phagocyte system*) – jednojądrzasty układ fagocytów, **mRNA** (*messenger RNA*) – RNA matrycowy, **MRSA** (*methicillin resistant Staphylococcus aureus*) – gronkowiec złocisty oporny na metycylinę, **mRSS** (*modified Rodnan Skin Score*) – zmodyfikowana skala Rodnana, **MS** (*multiple sclerosis*) – stwardnienie rozsiane, **MSC** (*mesenchymal stem cells*) – macierzyste komórki mezenchymalne, **MSCRAMM** (*microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) – mikrobiologiczne składniki powierzchni rozpoznające cząsteczki macierzy adhezyjnej, **MSH** (*melanocyte-stimulating hormone*) – hormon stymulujący melanocyty, **mSIN1** (*mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1*) – białko związane z aktywowaną stresem kinazą białkową ssaków 1, **Mtb** (*Mycobacterium tuberculosis*) – prątek gruźlicy, **MTBC** (*Mycobacterium tuberculosis complex*) – kompleks *Mycobacterium tuberculosis*, **mTOR** (*mammalian target of rapamycin*) – kinaza serynowo-treoninowa, której aktywność jest hamowana przez rapamycynę, tzw. ssaczy cel rapamycyny, **mTORC1** – kompleks 1 kinazy mTOR, składający się z kinazy mTOR, białka raptor (*regulatory associated protein of mTOR*) i białka mLST8/GβL (*mammalian LST8/G-protein, β-subunit like protein*), **mtUPR** (*mitochondrial unfolded protein response*) – odpowiedź niesfałdowanych białek, **MULE** (*Mcl-1 ubiquitin ligase E3*) – ligaza ubikwitynowa Mcl-1 E3, **MyD88** (*myeloid*

differentiation primary response 88) – odpowiedź na różnicowanie mieloidalne 88, **MYO6** (*myosin VI*) – miozyna VI, **M6PR** (*mannose 6-phosphate receptor*) – receptor mannosy-6 fosforanowy, **NAF-1** (*nutrient-deprivation autophagy factor-1*) – czynnik autofagii pozbawionej składników odżywczych-1, **NBR1** (*neighbor of BRCA1 gene 1 protein*) – białko sąsiadujące z genem 1 *BRCA1*, **NCOA4** (*nuclear receptor coactivator 4*) – koaktywator receptora jądrowego 4, **NCR** (*noncoding region*) – region niekodujący (genomu), **NDDs** (*neurodegenerative diseases*) – choroby neurodegeneracyjne, **NDP52** (*autophagy receptor NDP52*) – receptor autofagii NDP52, **NE** (*nuclear envelope*) – otoczka jądrowa, **NEAT** (*near iron transporter (NEAT) motif protein family*) – rodzina białek motywu bliskiego transportera żelaza, **NES** (*nuclear export signal*) – sygnał eksportu jądrowego, **NET** (*neutrophil extracellular trap*) – pułapki zewnątrzkomórkowe neutrofilii, **NF** (*necrotizing fasciitis*) – martwicze zapalenie powięzi, **NFATC1** (*nuclear factor of activated T-cells 1*) – czynnik jądrowy aktywowanych limfocytów T, **NF-κB** (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) – jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B, **NK** (*natural killer*) – naturalni zabójcy, **NKTL** (*NK/T cell lymphoma*) – chłoniak komórek NK/T, **NLE** (*neonatal lupus erythematosus*) – toczень rumieniowaty noworodkowy, **NLR** (*neutrophil-lymphocyte ratio*) – stosunek granulocytów obojętnochłonnych do limfocytów, **NLR** (*NOD-like receptors*) – receptory podobne do NOD, **NLRP3** (*NLR family pyrin domain containing*

protein 3) – domena pirynowa rodziny receptorów podobnych do NOD (NLR) zawierająca białko 3, **NLR** (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors*) – receptory podobne do domeny oligomeryzacji wiążącej nukleotydy, **NLS** (*nuclear localization signal*) – sygnał lokalizacji jądrowej, **NMSC** (*nonmelanoma skin cancer*) – rak skóry inny niż czerniak, **NOD** (*nucleotide-binding oligomerization domain*) – domena oligomeryzacji wiążącej nukleotydy, **Nop1** (*nucleolar protein 1*) – białko jąderkowe 1, **NoV** (*norovirus*) – norowirus, **NOX2** (*NADPH oxidase 2*) – NADPH oksydaza 2, **NPC** (*nasopharyngeal carcinoma*) – rak nosogardła, **NPC** (*nuclear pore complex*) – jądrowy kompleks porowy, **NR** (*nuclear receptor*) – receptory jądrowe, **NRBF2** (*nuclear receptor-binding factor 2*) – czynnik wiążący receptor jądrowy 2, **Nrf2** (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) – jądrowy czynnik transkrypcyjny pochodzenia erytroidalnego typu 2, **NSCs** (*neural stem cells*) – nerwowe komórki macierzyste, **NS5A** (*non-structural protein 5A*) – białko niestrukturalne 5A, **NTM** (*nontuberculous mycobacteria*) – prątki niegruźlicze, **NUFIP1** (*nuclear fragile X mental retardation-interacting protein 1*) – białko 1 upośledzenia umysłowego kruchego (łamliwego) jądrowego X, **NVJs** (*nucleus-vacuole junctions*) – połączenia jądro-wakuola, **Nvj1** (*nucleus-vacuole junction protein 1*) – białko połączenia jądro-wakuola 1, **O-GlcNAc** (*O-linked N-acetylglucosamine*) – O-połączona N-acetyloglukozamina, **OHL** (*oral hairy leukoplakia*) – leukoplakia włochata jamy ustnej,

OMM (*outer mitochondrial membrane*) – zewnętrzna błona mitochondrialna, **Opa1** (*Optic atrophy 1*) – białko atrofia optyczna 1, **OPTN** (*optineurin*) – optineuryna, **OR** (*oestrogen receptor*) – receptor estrogenowy, **ORF** (*open reading frames*) – otwarte ramki odczytu, **OS** (*oral papillomatosis*) – papillomatoza jamy ustnej, **OSCC** (*oropharyngeal squamous cell carcinoma*) – płaskonabłonkowy rak gardła i krtani, **OSS** (*ocular staining score*) – wynik barwienia gałki ocznej, **OxPhos** (*oxidative phosphorylation*) – fosforylacja oksydacyjna, **PA** (*proteasome activators*) – aktywatory proteasomu, **PAMP** (*pathogen-associated molecular patterns*) – wzorce molekularne związane z patogenami, **PARL** (*PINK1/PGAM-5-associated rhomboid-like protease*) – proteaza romboidalna związana z PINK1/PGAM5, **PAS** (*phagophore assembly site*) – miejsce gromadzenia się fagoforu, **PAT** (*patulin*) – patulina, **PBK** (*PDZ-binding kinase*) – kinaza wiążąca domenę PDZ, **PBMC** (*peripheral blood mononuclear cell*) – jednojądrzaste komórki krwi obwodowej, **PCD** (*programmed cell death*) – programowana śmierć komórki, **PCNA** (*proliferating cell nuclear antigen*) – antygen jądrowy proliferującej komórki, **pDC** (*plasmacytoid dendritic cell*) – plazmocytoidalne komórki dendrytyczne, **PDGF** (*platelet derived growth factor*) – płytkowy czynnik wzrostu, **PDK1** (*phosphoinositide-dependent kinase - 1*) – kinaza zależna od fosfoinozytolu -1, **PD-L1** (*programmed death-ligand 1*) – ligand 1 programowej śmierci, **PE** (*phosphatidylethanolamine*) – fosfatydylo-

etanoloamina, **PERK** (*protein kinase R – PKR-like ER kinase*) – kinaza białkowa R podobna do kinazy ER, **PEX** (*peroxisomal membrane protein*) – peroksysomalne białko błonowe, **PFB/SB** (*pseudofolliculitis barbae; sycosis barbae*) – rzekome zapalenie mieszków włosowych brody, **PFT** (*pore forming toxin*) – toksyny tworzące pory, **PGAM5** (*mitochondrial serine/threonine-protein phosphatase*) – mitochondrialna fosfataza białkowa serynowo-treoninowa, **PGC-1α** (*peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1α*) – receptor gamma aktywowany przez proliferator peroksysomów koaktywator-1 alfa, **PGL-1** (*phenolic glycolipid 1*) – glikolipid fenolowy 1, **PHB2** (*prohibitin 2*) – prohibityna 2, **PHN** (*postherpetic neuralgia*) – nerwoból popółpaściowy, **PIGF** (*placenta growth factor*) – łożyskowy czynnik wzrostu, **PI3K** (*phosphoinositide 3-kinase*) – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu, **Pi3KC3** (*class III phosphoinositide 3-kinase*) – podjednostka katalityczna kinazy 3-fosfatydinoinozytolu klasy III, **PIK3R4** (*phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit 4 – PIK3R4*) – podjednostka regulatorowa 3-kinazy fosfatydyloinozytolu 4, **PINK1** (*PTEN-induced kinase 1*) – kinaza indukowana przez PTEN, **PINCA** (*pore-forming toxin induced non-canonical autophagy*) – niekanoniczna autofagia wywołana toksyną tworzącą pory, **PIP2** (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) – 4,5-bifosforan fosfatydyloinozytolu, **PIP3** (*phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate*) – 3,4,5-trifosforan fosfatydyloinozytolu, **PI3P** (*phosphatidylinositol 3-triphosphate*) – 3-trifosforan

1-fosfatydyloinozytolu, **Pi3K** (*phosphoinositide 3-kinase*) – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu, **Pi3KC3** (*class III phosphoinositide 3-kinase*) – kinaza 3-fosfatydyloinozytolu klasy III, **PI4P** (*phosphatidylinositol 4-phosphate*) – fosfatydyloinozytol 4-fosforanu, **PI(4,5)P2** (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) – fosfatydyloinozytolu 4,5-bisfosforan, **PKB** (*protein kinase B*) – kinaza białkowa B (kinaza Akt), **PKC** (*protein kinase C*) – kinaza białkowa C, **PKR** (*protein kinase R*) – kinaza białkowa R, **PLAA** (*phospholipase A2 activating protein*) – białko aktywujące fosfolipazę A2, **PLEKHM1** (*pleckstrin homology domain-containing family M member 1*) – członek 1 rodziny M zawierający domenę homologii plekstryny, **PLINs** (*perilipins*) – perilipiny, **PLR** (*platelet-to-lymphocyte ratio*) – stosunek płytek krwi do limfocytów, **PMEL** (*pre-melanosomal protein*) – białko premelanosomalne, **PMN** (*piecemeal microautophagy of the nucleus*) – fragmentaryczna mikroautofagia jądra, **PNPLA2** (*patatin-like phospholipase domain containing protein 2*) – białko 2 zawierające domenę fosfolipazy podobnej do patatyny, **PPP** (*psoriasis pustulosa palmoplantaris*) – łuszczyca krostkowa dłoni i podeszew, **PPAR** (*peroxisome proliferator-activated receptor*) – receptor aktywowany przez proliferator peroksysomów, **PPI** (*peptidyl-prolyl isomerase*) – izomeraza peptydowo-prolinowa, **PPM1D** (*protein phosphatase 1D magnesium-dependent delta*) – zależna od magnezu izoforma delta fosfatazy białkowej 1D, **PPP1R15A** (*protein phosphatase 1 regulatory subunit 15A*) – podjednostka

regulacyjna 15A fosfatazy białkowej 1, **PP2A** (*protein phosphatase 2A*) – fosfataza białkowa 2A, **PR** (*progesterone receptor*) – receptor progesteronowy, **PRR** (*pattern recognition receptors*) – receptory rozpoznające wzorce, **PRAS40** (*proline-rich Akt substrate of 40 kDa*) – bogaty w prolinę substrat Akt o masie cząsteczkowej 40 kDa, **pRb** (*retinoblastoma protein*) – białko siatkówczaka, **PRKN** (*parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase*) – ligaza białkowa ubikwityny parkin RBR E3, **PRR** (*pathogen recognition receptor*) – receptory rozpoznające wzorce, **PRV** (*pseudorabies virus*) – wirus pseudowścieklizny, **PS** (*psoriasis*) – łuszczyca, **PsA** (*psoriatic arthritis*) – łuszczycowe zapalenie stawów, **PSMa** (*phenol-soluble modulin*) – moduliny rozpuszczalne w fenolu, **PSORS** (*psoriasis susceptibility locus*) – miejsca podatności na łuszczycę, **PSM** (*phenol-soluble modulin*) – moduliny rozpuszczalne w fenolu, **pSS** (*primary Sjögren syndrome*) – pierwotny zespół Sjögrena, **PtdIns(3)P** (*phosphatidylinositol 3-phosphate*) – 3-fosforan fosfatydyloinozytolu, **PtdIns(4)P** (*phosphatidylinositol-4-phosphate*) – 4-fosforan fosfatydyloinozytolu, **PtdIns(3,5)P2** (*phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate*) – 3,5-bisfosforan fosfatydyloinozytolu, **PTEN** (*phosphatase and tensin homolog*) – homolog fosfatazy i tensyny, **PTLD** (*post transplant lymphoproliferative disorder*) – choroba limfoproliferacyjna po przeszczepie, **PTLDS** (*posttreatment Lyme disease syndrome*) – zespół choroby z Lyme po leczeniu, **PTM** (*post-translational modification*) – modyfikacja potranslacyjna,

PTPase (*protein tyrosine phosphatase*) – białkowe fosfatazy tyrozynowe, **PUFA** (*polyunsaturated fatty acids*) – wielonienasycone kwasy tłuszczowe, **PV** (*psoriasis vulgaris*) – łuszczyca zwyczajna, **PVL** (*Panton-Valentine leukocidin*) – lukocydyna Pantona-Valentine’a, **PYD** (*pyrin domain*) – domena pirynowa, **p62/SQSTM1/Sequestosome-1** – białko adaptor autofagiczny p62/sekwestrom 1 (SQSTM1), **RAGE** (*receptor for advanced glycation end products*) – receptor końcowych produktów zaawansowanej glikacji, **RANTES** (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) – regulowana przez aktywację ekspresja i wydzielanie normalnych limfocytów T, **Raptor** (*regulatory associated protein of mTOR*) – białko Raptor, składowa kompleksu mTORC1, **RB1CC1** (*RB1-inducible coiled-coil protein 1*) – białko typu coiled-coil indukowane przez RB1 – białko kodowane przez gen supresorowy RB1, **RBC** (*red blood cells*) – krwinki czerwone, **rBCV** (*replicative Brucella-containing vacuole*) – replikacyjna wakuola zawierająca *Brucella*, **RBM8** (*RNA-binding motif protein 8*) – białko motywu wiążącego RNA 8, **RCD** (*regulated cell death*) – regulowana śmierć komórki, **RETREG1** (*reticulophagy regulator 1*) – regulator retikulofagii 1, **RF** (*rheumatoid factor*) – czynnik reumatoidalny, **RGM** (*rapidly growing mycobacteria*) – prątki szybko rosnące, **RHD** (*reticulon-homology domain*) – domena homologii retikulonowej, **Rheb** (*ras homolog enriched in brain*) – wzbogacony w mózgu homolog Ras, mała GTPaza, **RIPK1** (*receptor – interacting protein*

kinase 1) – kinaza białkowa oddziałująca z receptorem 3, **RIPK3** (*receptor interacting protein kinase 3*) – kinaza białkowa oddziałująca z receptorem 3, **RLR** (*RIG-I-like receptor*) – receptor RIG-podobny, **RNI** (*reactive nitrogen intermediates*) – reaktywne produkty pośrednie azotu, **RNS** (*reactive nitrogen species*) – reaktywne formy azotu, **ROI** (*reactive oxygen intermediates*) – reaktywne produkty pośrednie tlenu, **RORγ** (*retinoic acid receptor related orphan nuclear receptor gamma*) – receptor kwasu retinowego związanego z sierocym receptorem jądrowym gamma, **ROS** (*reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu, **RP** (*regulatory particle*) – cząstka regulatorowa, **Rpd3L** (*histone deacetylase large complex*) – kompleks deacetylazy dużych histonów, **RSK** (*ribosomal S6 kinase*) – kinazy rybosomalne S6, **RTN3L** (*Reticulon-3L*) – Retikulon 3L, członek rodziny białek retikularnych, **RyRs** (*ryanodine receptors*) – receptory rianodynowe, **SAR** (*selective autophagy receptors*) – selektywne receptory autofagii, **SB** (*pseudofolliculitis barbae*) – rzekome zapalenie mieszków włosowych brody, **Sbi** (*second immunoglobulin-binding protein*) – drugie białko wiążące immunoglobuliny, **SC** (*stratum corneum*) – warstwa rogowa (naskórka), **SCR** (*sister-chromatid recombination*) – rekombinacja siostrzanych chromatyd, **SEB** (*staphylococcal enterotoxin B*) – gronkowcowa enterotoksyna, **SERCAs** (*sarcoendoplasmatic reticular Ca²⁺ ATPases*) – sarkoendoplazmatyczne siateczkowe ATPazy Ca²⁺, **SEs** (*staphylococcal enterotoxins*) – enterotoksyny gronkowcowe, **SF** (*superficial*

folliculitis) – powierzchowne zapalenie mieszków włosowych, **S1P** (*sphingosine-1-phosphate*) – sfingozyno-1-fosforan, **siRNA** (*small interfering RNA*) – mały interferujący RNA, **SIR2** (*silent information regulator 2 protein*) – cichy regulator informacji 2, **SIRPa** (*signal regulatory protein alpha*) – sygnałowe białko regulujące alfa, **SGEC** (*salivary gland epithelial cells*) – komórki nabłonkowe gruczołów ślinowych, **SGLT2** (*sodium-glucose cotransporter 2*) – kotransporter sodowo-glukozowy 2, **SGM** (*slowly growing mycobacteria*) – prątki wolnorosnące, **SHH** (*sonic hedgehog*) – czynnik hedgehog, **SKP2** (*S-phase kinase-associated protein 2*) – białko 2 związane z kinazą fazy S, **SLE** (*systemic lupus erythematosus*) – toczeń rumieniowaty układowy, **SNAP29** (*synaptosome associated protein 29*) – białko 29 związane z synaptosomem, **SNARE** (*N-ethylmaleimide-sensitive factor (NSF) attachment protein (SNAP) receptor* – SNARE) – receptor białka przylączającego rozpuszczalny czynnik wrażliwy na N-etylomaleimid, **SNP** (*single nucleotide polymorphism*) – polimorfizm pojedynczego nukleotydu, **snRNP** (*small nuclear ribonucleoprotein*) – małe rybonukleoproteiny jądrowe, **SOCE** (*store-operated Ca²⁺ entry*) – wnikanie Ca²⁺ poprzez magazynowanie, **SpA** (*Staphylococcal protein A*) – białko gronkowcowe A, **SPB** (*spindle pole bodies*) – ciała biegunowe wrzeciona, **SpeB** (*streptococcal pyrogenic exotoxin B*) – paciorkowcowa pirogeniczna egzotoksyna B, **Spls** (*serine protease-like proteins*) – białka podobne do proteazy serynowej, **Src1** (*steroid receptor*

coactivator) – koaktywator receptora steroidowego 1, **Srctk** (*Src tyrosine kinases*) – tyrozynowe kinazy rodziny Src, **SRP** (*signal recognition particle*) – cząstka rozpoznająca sygnał, **SR protein** (*serine/arginine-rich proteins*) – białka bogate w serynę/argininę, **SS** (*Sjögren syndrome*) – zespół Sjögrena, **SSc** (*systemic sclerosis*) – twardzina układowa, **ssSSc** (*Systemic sclerosis sine scleroderma*) – twardzina układowa bez zmian skórnych, **cSCC** (*cutaneous squamous cell carcinoma*) – płaskonabłonkowy rak skóry, **sSS** (*secondary Sjögren syndrome*) – wtórny zespół Sjögrena, **SSSS** (*staphylococcal scalded skin syndrome*) – gronkowcowy zespół oparzonej skóry, **SSTI** (*skin and soft tissue infections*) – infekcje skóry i tkanek miękkich, **STAT3** (*signal transducer and activator of transcription 3*) – przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 3, **STAT4** (*signal transducer and activator of transcription 4*) – przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 4, **STAT6** (*signal transducer and activator of transcription 6*) – przetwornik sygnału i aktywator transkrypcji 6, **STBD1** (*starch binding domain 1*) – białko 1 zawierające domenę wiążącą skrobię, **STD** (*sexually transmitted disease*) – choroba przenoszona drogą płciową, **STE** (*steryl esters*) – estry sterylne, **STING** (*stimulator of interferon genes*) – białko stymulatora genów interferonu, **STPR** (*skin thickness progression rate*) – wskaźnik progresji grubości skóry, **STSS** (*streptococcal toxic shock-like syndrome*) – paciorkowcowy zespół wstrząsu toksycznego, **STX17** (*syntaxin 17*) – białko syntaksyna 17,

SUMO (*small ubiquitin-like modifier*) – mały modyfikator podobny do ubikwityny, **SWI** (*susceptibility-weighted imaging*) – obrazowanie wyrażone podatnością, **S6K1** (*ribosomal protein S6 kinase beta-1*) – rybosomalna kinaza białkowa S6K1, **TAG** (*triacylglycerol*) – triacyloglicerol, **TANK** (*TRAF family member-associated NF-kappa-B activator*) – aktywator NFκB związany z rodziną TRAF, **TAP** (*antigen peptide transporter*) – transporter peptydu antygenowego, **TAX1BP1** (*tax1-binding protein 1*) – białko 1 wiążące Tax1, **TB** (*Tuberculosis*) – gruźlica, **TBC1D15** (*TBC1 domain family member 15*) – członek rodziny domeny TBC1 15, **TBC1D17** (*TBC1 domain family member 17*) – członek rodziny domeny TBC1 17, **TBK1** (*TRAF family member associated NFκB activator-binding kinase 1*) – aktywator NFκB związany z rodziną TRAF, **TCAR** (*chimeric antigen receptor T*) – genetycznie zmodyfikowane limfocyty T, **TCR** (*T cell receptor*) – receptor komórek T, **TEX264** (*testis-expressed gene 264*) – gen 264 ulegający ekspresji w jądrach, **TFEB** (*transcription factor EB*) – czynnik transkrypcyjny EB, **TFE3** (*transcription factor E3*) – czynnik transkrypcyjny E3, **TGF-β** (*transforming growth factor β*) – transformujący czynnik wzrostu beta, **TGs** (*triglycerides*) – triglicerydy, **TI-CAM1** (*TIR domain containing adaptor molecule 1*) – domena TIR zawierająca cząsteczkę adaptera 1, **TJ** (*tight junction* – TJ) – ścisłe połączenia (naskórka), **TLR** (*Toll-like receptor*) – receptor Toll-podobny, **TLR3** (*toll-like receptor 3*) – receptor Toll-podobny 3, **TLR4** (*toll-like receptor*

4) – receptor Toll-podobny 4, **TLR8** (*Toll-like receptor 8*) – receptor Toll-podobny 8, **TLR9** (*Toll-like receptor 9*) – receptor Toll-podobny 9, **TM** (*transmembrane domain*) – domena transbłonowa, **TNF** (*tumor necrosis factor*) – czynnik martwicy nowotworu, **TOLLIP** (*Toll-interacting protein*) – białko oddziałujące z Toll, **TOM20** (*translocase of outer membrane 20*) – translokaza błony zewnętrznej 20, **TOP1** (*DNA topoisomerase 1*) – topoizomeraza DNA 1, **TOP1cc** (*topoisomerase I cleavage complexes*) – kompleksy rozszczepiające topoizomerazę I, **TOR** (*target of rapamycin kinase*) – cel kinazy kinazy rapamycyny, **Tp** (*Treponema pallidum*) – krętek blady, **TRAF2** (*TNF receptor-associated factor 2*) – czynnik 2 związany z receptorem TNF, **TRAF6** (*TNF receptor-associated factor 6*) – czynnik 6 związany z receptorem TNF, **TRAIL** (*tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*) – związany z TNF ligand indukujący apoptozę, **TRIF** (*TIR-domain-containing adaptor-inducing interferon β*) – zawierający domenę TIR adaptor indukujący interferon β, **TRIM5α** (*tripartite motif-containing protein*) – motyw trójdzielnego czynnika restrykcyjnego 5α, **TRIM16** (*tripartite motif-containing protein 16*) – motyw trójdzielnego czynnika restrykcyjnego 16, **TRIM21** (*tripartite motif-containing protein 21*) – motyw trójdzielnego czynnika restrykcyjnego 21, **TRIM22** (*tripartite motif-containing protein 22*) – motyw trójdzielnego czynnika restrykcyjnego 22, **TRIM27** (*tripartite motif-containing protein 27*) – motyw trójdzielnego czynnika restrykcyjnego

27, **TRM** (*resident memory T-cell*) – pamięć rezydentnych komórek T, **TRP** (*transient receptor potential*) – potencjał receptora przejściowego, **TSC** (*tuberous sclerosis complex*) – kompleks stwardnienia guzowego, **TSC1** (*hamartin*) – hamartyna, **TSC2** (*tuberin*) – tuberyna, **TSLP** (*thymic stromal lymphopoietin*) – limfopoetyna podścieliska grasicy, **TSP-1** (*thrombospondin-1*) – trombospondyna-1, **TSST-1** (*toxic shock syndrome toxin-1*) – toksyna zespołu wstrząsu toksycznego-1, **T3SS** (*type III secretion system*) – układ wydzielania typu III, **T4SS** (*type IV secretion system*) – układ wydzielania typu IV, **Ub** (*ubiquitin*) – ubikwityna, **UBA** (*ubiquitin-association domain*) – domena asocjacji ubikwityny, **UBA5** (*ubiquitin-like modifier-activating enzyme 5*) – enzym aktywujący modyfikator podobny do ubikwityny 5, **UBC9** (*ubiquitin conjugating enzyme 9*) – enzym konjugujący ubikwitynę 9, **UBE2QL1** (*ubiquitin conjugating enzyme E2Q 1*) – enzym koniugujący ubikwitynę E2Q 1, **UCMSC-Exos** (*umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes*) – eksosomy pochodzące z ludzkich komórek macierzystych mezenchymalnych sznura pępowinowego, **UDS** (*UIM-docking site*) – miejsce dokowania UIM, **UFC1** (*UFM1-conjugating enzyme 1*) – enzym 1 koniugujący UFM1, **UFL1** (*UFM1-specific ligase 1*) – ligaza 1 specyficzna dla UFM1, **UFM1** (*ubiquitin-fold modifier 1*) – modyfikator układu ubikwityny 1, **UIM** (*ubiquitin-interacting-motif*) – motyw oddziałujący z ubikwityną, **ULK1** (*Unc-51-like kinase -1*) – kinaza aktywująca autofagię Unc-51, **uPAR**

(*urokinase-type plasminogen activator receptor*) – receptory aktywatora plazminogenu typu urokinazy, **UPR** (*unfolded protein response*) – odpowiedź ER na niesfałdowane białko, **UPRam** (*unfolded protein response activated by mistargeting of proteins*) – odpowiedź niesfałdowanych białek aktywowana przez błędne ich ukierunkowanie, **UPS** (*ubiquitin proteasome system*) – system ubikwityny i proteasomu, **URR** (*upstream regulatory region*) – górny region regulacyjny (genomu), **UsnRNP** (*Uridyl-rich small nuclear ribonucleoprotein (RNP)*) – małe jądrowe RNP bogate w urydyl, **Usp 30** (*ubiquitin specific protease 30*) – proteaza 30 specyficzna dla ubikwityny, **UVR** (*ultraviolet radiation*) – promieniowanie ultrafioletowe, **UVRAG** (*UV radiation resistance-associated gene*) – białko genu związanego z odpornością na promieniowanie UV, **vAC** (*virus assembly complex*) – kompleks montażowy wirusa, **Vac8** (*vacuolar protein 8*) – białko wakuolarnie 8, **VAMP** (*vesicle associated membrane protein*) – białka błonowe związane z pęcherzykami, **VAMP7** (*vesicle associated membrane protein 7*) – białko błonowe związane z pęcherzykami 7, **VAMP8** (*vesicle associated membrane protein 8*) – białko błonowe związane z pęcherzykami 8, **VCAM-1** (*vascular cell adhesion molecule-1*) – cząsteczka adhezyjna-1 komórki naczyniowej, **VCP** (*valosin containing protein*) – białko zawierające walozynę, **VEC** (*vaginal epithelial cells*) – komórki nabłonka pochwy, **VEGF** (*vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, **VDAC** (*voltage-dependent anion*

channel) – zależny od napięcia kanał anionowy, **VLCFA** (*very long chain fatty acids*) – bardzo długołańcuchowe kwasy tłuszczowe, **VMP1** (*vacuole membrane protein 1*) – białko błony wakuolowej 1, **Vps15** (*serine/threonine protein kinase involved in vacuolar protein sorting*) – kinaza białkowa serynowo-treoninowa zaangażowana w sortowanie białek wakuolarnych, **Vps34** (*vesicular protein sorting 34*) – białko związane z sortowaniem wakuolowym 34, **VVC** (*vulvo-vaginal candidiasis*) – kandydoza sromu i pochwy, **VZV** (*Varicella zoster virus*) – wirus ospy

wietrznej i półpaśca, **WIPI1** (*WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 1*) – białko 1 oddziałujące z fosfoinozytydem w domenie powtórzeń WD, **WIPI2** (*WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 2*) – białko 2 oddziałujące z fosfoinozytydem w domenie powtórzeń WD, **XBPI** (*X-box binding protein 1*) – białko wiążące X-box 1, **XDR-TB** (*extreme drug-resistant tuberculosis*) – gruźlica skrajnie lekooporna, **ZNHIT3** (*zinc finger HIT domain-containing protein 3*) – białko zawierające domenę HIT palca cynkowego 3

Dane autora

Franciszek Seneczko

Katedra Dermatologii, Dermatologii Estetycznej i Kosmetologii

Instytutu Nauk o Zdrowiu Społecznej Akademii Nauk w Łodzi

ul. Sienkiewicza 9

90-113 Łódź

tel. (42) 664 66 57

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Franciszek Seneczko

e-mail: franciszek.seneczko@umed.lodz.pl

„*Autofagia...* to kompleksowe i nowatorskie opracowanie jednego z kluczowych mechanizmów warunkujących funkcjonowanie komórek – procesu autofagii. To fascynująca opowieść o „biologicznym recyklingu”, który warunkuje nie tylko przetrwanie pojedynczych komórek, lecz także równowagę całego organizmu. Autor w niezwykle klarowny, a zarazem naukowo precyzyjny sposób przybliża ewolucyjnie konserwatywne szlaki autofagiczne, sięgając od poziomu genów ATG po złożone interakcje sygnalizacyjne obejmujące mTOR, AMPK i ULK1. (...) Monografia nie tylko prezentuje fundamenty biologii komórki, lecz także rzuca światło na znaczenie autofagii w kontekście chorób skóry, procesów neurodegeneracyjnych i odpowiedzi zapalnych. Zestawienie kanonicznych i niekanonicznych ścieżek autofagicznych, a także rola białek adaptorowych, takich jak p62/SQSTM1, stanowią unikatową wartość tego opracowania. (...) *Autofagia...* to książka, która uczy, inspiruje i pozwala zrozumieć, dlaczego komórka czasem musi... zjeść samą siebie, by organizm mógł przetrwać”.

z recenzji prof. dr hab. n. med. Agnieszki Żebrowskiej

„W monografii *Autofagia w nienowotworowych chorobach dermatologicznych* kompleksowo omówiono zagadnienia związane z autofagią, takie jak podział i funkcje autofagii, autofagia nieselektywna i selektywna, autofagia jako forma regulowanej śmierci komórki oraz autofagia w układzie immunologicznym. Autor przedstawia tytułowe zagadnienie całościowo, uwzględniając wszystkie istotne i aktualne doniesienia naukowe na ten temat”.

z recenzji prof. dr. hab. n. med. Dariusza Moczulskiego