



ZABURZONA AUTOFAGIA JAKO CZYNNIK ETIOLOGICZNY ZRÓŻNICOWANYCH JEDNOSTEK CHOROBY

Impaired autophagy as an etiological factor
of various disease entities



Aleksandra Maria Kocot¹, Barbara Wróblewska¹

1. Zakład Immunologii i Mikrobiologii Żywności, Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie

Aleksandra Maria Kocot –  0000-0003-0578-2673

Barbara Wróblewska –  0000-0002-7383-7819

Streszczenie: Autofagia jest konserwatywnym procesem polegającym na lizosomalnym trawieniu uszkodzonych organelli komórkowych, patogenów i niefunkcyjnych białek, co warunkuje utrzymanie równowagi komórkowej. Proces ten stanowi alternatywne źródło energii dla komórki w warunkach stresowych indukowanych głodem, czynnikami chemicznymi czy niedotlenieniem. W ostatnich latach wzrosło zainteresowanie autofagią, a jej dysfunkcyjność uznawana jest za jeden z czynników sprzyjających rozwojowi zróżnicowanych jednostek chorobowych. Prawdopodobieństwo występowania chorób, takich jak nowotwory, choroby układu sercowo-naczyniowego czy choroby neurodegeneracyjne wzrasta wraz z wiekiem, a proces autofagii ulega hamowaniu w starzejącym się organizmie, co dodatkowo wskazuje na udział upośledzonej autofagii w patogenezie wielu chorób. W związku z tym, działania ukierunkowane na modyfikację szlaków związanych z autofagią wskazywane są jako potencjalne narzędzie terapeutyczne. W niniejszym przeglądzie prezentujemy wybrane choroby, których przyczyn upatruje się w zaburzonej autofagii, wskazujemy także potencjalne możliwości terapeutyczne oraz podkreślamy dychotomiczną rolę autofagii, szczególnie w procesie nowotworzenia.

Abstract: Autophagy is a conservative process of lysosomal digestion of damaged cell organelles, pathogens and non-functional proteins, which determines the maintenance of cellular balance. This process is an alternative source of energy for the cell under stress conditions induced by starvation, chemical factors or hypoxia. In recent years, the interest in autophagy has increased, and its dysfunctionality is considered to be one of the factors contributing to the development of various disease entities. The likelihood of diseases such as cancer, cardiovascular diseases or neurodegenerative diseases increases with age, and the process of autophagy is inhibited in an aging body, which further indicates the involvement of impaired autophagy in the pathogenesis of many diseases. Therefore, activities aimed at modifying the pathways related to autophagy are indicated as a potential therapeutic tool. In this review, we present selected diseases, the causes of which are believed to be disturbed autophagy, indicate potential therapeutic possibilities and emphasize the dichotomous role of autophagy, especially in the neoplastic process.

Słowa kluczowe: autofagia, choroby związane z autofagią, upośledzona autofagia.

Key words: autophagy, autophagy-related diseases, impaired autophagy.

DOI 10.53301/lw/143317

Praca wpłynęła do Redakcji: 05.10.2021

Zaakceptowano do druku: 25.10.2021

Autor do korespondencji

dr Aleksandra M. Kocot
Zakład Immunologii i Mikrobiologii Żywności,
Instytut Rozrodu Zwierząt i Badań Żywności
Polskiej Akademii Nauk w Olsztynie
ul. Tuwima 10, 10-748 Olsztyn
tel.: +48 692 295 176
e-mail: a.kocot@pan.olsztyn.pl

Wstęp

Autofagia jest konserwatywnym procesem zachodzącym we wszystkich komórkach eukariotycznych – od drożdży, gdzie została zaobserwowana i opisana po raz pierwszy, po komórki ludzkie [1, 2]. Nazwa procesu pochodzi z języka greckiego i dosłownie oznacza „samozjadanie” [3]. Autofagia polega na lizosomalnej degradacji uszkodzonych i nieprawidłowo sfałdowanych białek, organelli komór-

kowych oraz patogenów [2]. Istotą autofagii jest oddzielenie składników komórki od cytoplazmy, otoczenie ich błoną i zamknięcie w pęcherzyku nazywanym autofagosomem lub wakuolą autofagiczną [4]. Fuzja autofagosomu z lizosomem tworzy autofagolizosom, w którym pod wpływem działania enzymów trawiennych dochodzi do rozkładu dzieła zawartości do aminokwasów, cukrów, kwasów tłuszczowych i nukleotydów, które mogą zostać wykorzystane jako alternatywne źródło energii dla komórki

w warunkach stresowych lub stanowić materiał budulcowy do syntezy nowych struktur [5, 6]. Aktywacja autofagii zachodzi w warunkach stresu komórkowego, który może być indukowany przez takie czynniki jak: głodzenie, stres chemiczny czy hipoksja (niedotlenienie) [7]. Pierwsze informacje na temat autofagii pochodzą z lat 60. XX wieku, a późniejsze, intensywne badania nad procesem autofagii zaowocowały przyznaniem Nagrody Nobla Yoshinori Ohsumi w 2016 roku za badania nad mechanizmem autofagii. Obecnie autofagia, jako proces tzw. samooczyszczania się komórek, uznawana jest za wyznacznik zdrowia i długowieczności. W ostatnich latach obserwuje się wzrost doniesień naukowych wykazujących związek pomiędzy upośledzoną autofagią a zróżnicowanymi jednostkami chorobowymi, stąd rosnące zainteresowanie procesem i poszukiwaniem sposobów, które mogłyby go wywołać.

Klasyfikacja autofagii

Jak dotąd opisano trzy główne typy autofagii: mikroautofagię, autofagię zależną od białek opiekuńczych (chaperonów) oraz makroautofagię [8]. Podział ten jest uzależniony od sposobu, w jaki składniki przeznaczone do degradacji są dostarczane do lizosomów [9]. Najprostszym rodzajem autofagii jest mikroautofagia, która polega na bezpośrednim wchłanianiu materiału przeznaczanego do trawienia przez lizozym. Autofagia zależna od białek opiekuńczych (ang. *chaperone-mediated autophagy*, CMA) odznacza się występowaniem charakterystycznej sekwencji aminokwasowej (KFERQ, Lys-Phe-Glu-Arg-Gln) w cząsteczce substratu [10]. Ten pentapeptyd w uszkodzonych białkach oddziałuje z białkami opiekuńczymi Hsc 70 (ang. *heat shock cognate 70 kDa*) i dopiero w postaci tego kompleksu białko kierowane jest do lizosomu, gdzie łączy się z receptorem LAMP 2A (ang. *lysosome associated membrane protein type 2A*), co umożliwia jego przemieszczenie i hydrolizę [11]. Makroautofagia z kolei jest rodzajem autofagii, który najczęściej bywa definiowany jako autofagia [12]. Makroautofagia zasadniczo przebiega w czterech etapach, na które składają się: inicjacja, wydłużenie fagoforu, dojrzewanie autofagosomu, fuzja autofagosomu z lizosomem i degradacja zawartości przez enzymy proteolityczne [11]. Autofagia jest zarządzana antagonistycznie przez AMPK (kinaza białkowa aktywowana przez AMP) i mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*), które działają jak komórkowe indykatory składników odżywczych [13]. Fosforylacja Ulk1 przez AMPK powoduje aktywację autofagii, z kolei mTOR hamuje proces [14]. Przebieg całego procesu kontrolowany jest przez specyficzne białka Atg [15]. Kluczową rolę w inicjowaniu autofagii i tworzeniu autofagosomów pełni beklina 1 (homolog drożdżowego białka Atg 6) i PI3K klasy III (ang. *phosphoinositide 3-kinase class III*). W kolejnych etapach beklina 1 aktywuje inne białka Atg, co skutkuje wydłużaniem pęcherzyka [14]. Jednym z ważniejszych etapów podczas przebiegu autofagii jest konwersja cytozolowego LC-3 (LC3-I; lekkie łańcuchy białka związanego z mikrotubulami, light chain 3) do postaci związanej z błoną wewnętrzną pęcherzyka autofagicznego LC3-II, który jest uznany za główny marker autofagii [14, 16].

Choroby związane z upośledzoną autofagią

Wszystkie choroby związane z upośledzoną autofagią łączy wspólna cecha – w ich przebiegu obserwuje się na-

gromadzenie uszkodzonych organelli komórkowych i/lub dysfunkcyjnych białek, co zaburza homeostazę komórkową. Nagromadzenie tych elementów może następować w wyniku zaburzenia końcowych etapów autofagii, co w obrazach mikroskopowych obserwowane jest jako nagromadzenie struktur charakterystycznych dla tego procesu – wakuoli autofagicznych (ang. *autophagic vacuoles*, AV), ciał wtrętowych (ang. *inclusion bodies*, IB) lub ciał wielopęcherzykowych (ang. *multi-vesicular bodies*, MVB) [17, 18]. Progres w badaniach nad autofagią nastąpił wraz z badaniami asocjacyjnymi całego genomu (ang. *genome-wide association studies*, GWAS), co pozwoliło na identyfikację genów związanych z autofagią [19]. W ostatnich latach wykazuje się coraz więcej jednostek chorobowych, które są związane z dysfunkcyjną autofagią. Wśród tych chorób wymienić można m. in.: choroby zapalne jelit, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby neurodegeneracyjne, cukrzycę, otyłość oraz nowotwory [1, 20].

Choroby zapalne jelit

Choroby zapalne jelit (ang. *inflammatory bowel diseases*, IBD) to przewlekłe choroby układu pokarmowego przebiegające z okresami zaostrzenia i remisji [21]. Wśród nieswoistych chorób zapalnych jelit najczęściej wymienia się dwa główne typy – chorobę Leśniowskiego-Crohna (ang. *Crohn-disease*, CD) i wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ang. *ulcerative colitis*, UC) [22]. CD charakteryzuje się nieswoistym zapaleniem w obrębie ściany przewodu pokarmowego i może dotyczyć każdego z jego odcinków [11], podczas gdy UC obejmuje końcowy fragment przewodu pokarmowego [23]. Czasami, gdy stan zapalny dotyczy okrężnicy, rozróżnienie i rozpoznanie choroby jest niemożliwe i wówczas mówi się o nieokreślonym zapaleniu okrężnicy (*IBD unclassified*, IBDU) [11]. Choroby zapalne jelit mają zróżnicowaną etiologię, jednak najczęściej wskazuje się czynniki środowiskowe, genetyczne, zaburzoną autofagię i dysbiozę [11, 24]. Do postępu w diagnostyce IBD przyczyniły się osiągnięcia GWAS. Wśród genów związanych z autofagią, których mutacje przyczyniają się do wystąpienia IBD, wymienić można *ATG16L*, *IRGM* i *LRRK2* [25]. Białko Atg 16L odgrywa kluczową rolę w procesie autofagii, ponieważ uczestniczy w tworzeniu autofagosomu [26]. Najbardziej znaną modyfikacją związaną z dysfunkcyjną autofagią w przebiegu IBD jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (ang. *single nucleotide polymorphism*, SNP), polegający na substytucji treoniny na alaninę w pozycji 300 (T300A), co dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia CD [27, 28]. Zmiana ta skutkuje zaktóceniem aktywności komórek Panetha i komórek kubkowych, co powoduje zaburzenie autofagii ukierunkowanej na eliminację patogenów, nazywanej ksenofagią [29, 30]. Poza utrudnioną eliminacją patogenów, mutacje w genie *ATG16L* powodują wzrost wydzielania cytokin prozapalnych przez komórki Panetha, zwiększoną sekrecję interleukiny-1 β (IL-1 β) i interleukiny-18 (IL-18) oraz reaktywnych form tlenu (RFT) przez makrofagi na skutek oddziaływania lipopolisacharydu (LPS) [31]. Zatem mutacje w obrębie genu *ATG16L* przyczyniają się do wywołania nasilonego stanu zapalnego. Kolejnym genem związanym z autofagią, wpływającym na rozwój IBD, jest *IRGM* kodujący białko M (*immunity-related GTPase family M protein*, *IRGM*) [32]. Białko to odpowiada za dojrzewanie autofagosomu oraz uczestniczy w procesie eliminacji patogenów z komórek

ssaczach. Przeprowadzone dotychczas badania wykazały niejednoznaczne wyniki odnośnie związku pomiędzy polimorfizmami tego genu a fenotypem CD [33, 34]. Wykazano natomiast zależność mutacji w genie *IRGM* a występowaniem UC [34]. Dla kolejnego genu, *LRRK2* (ang. *leucine-rich repeat kinase 2*), wykazano, że jego polimorfizm jest związany z występowaniem CD [35]. Zwiększoną ekspresję genu zaobserwowano u pacjentów ze zdiagnozowanym CD [36]. Co ciekawe, w porównaniu z innymi genami związanymi z autofagią, w przypadku *LRRK2* ekspresja obserwowana jest w leukocytach obecnych w blaszce właściwej, a nie w komórkach nabłonka jelitowego [37].

Choroby układu sercowo-naczyniowego

Ciągłość pracy serca utrzymywana jest dzięki energii (ATP) syntetyzowanej w mitochondriach. Selektywny rodzaj autofagii, polegający na degradacji tych struktur, określany jest mianem mitofagii, a upośledzenie tego procesu ma związek z różnymi zaburzeniami pracy mięśnia sercowego [38, 39]. Szczególną rolę autofagii wykazano w przypadku niewydolności serca, proteinopatii, niedokrwieniu i reperfuzji, gdzie dochodzi do uszkodzenia białek na skutek oddziaływania stresu oksydacyjnego [14, 40]. Badania przeprowadzone na myszach wykazały, że niedobory białka Atg 5 przyczyniały się do nagromadzenia poliubikwitynowanych białek, mitochondriów, zwiększenia stresu siateczki śródplazmatycznej, zmiany struktury sarkomerów i obumierania komórek mięśnia sercowego [39]. Nagromadzenie białka p62/SQSTM1 i białek poliubikwitynowanych zostało z kolei skorelowane z występowaniem miażdżycy i obserwacje te dotyczyły modeli mysich, jak również ludzi z rozpoznaną miażdżycą [41]. W innym badaniu zaobserwowano związek autofagii i mitofagii z niewydolnością serca i zwężeniem aorty – początkowo procesy były aktywowane, jednak na skutek zmniejszenia skuteczności pracy mitochondriów i postępującej niewydolności serca, uległy zahamowaniu [42]. Znana jest również terapeutyczna rola autofagii w różnych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego. Wykazano m. in. zmniejszenie przerostów kardiomiocytów w przebiegu przerostu mięśnia sercowego w wyniku leczenia soforikozidem, który aktywował szlak AMPK/mTORC1, indukując proces autofagii [43]. Innym przykładem jest zastosowanie metforminy, która poprzez blokadę szlaku aktywującego autofagię, zależną od kinazy AMP, zmniejszyła rozwój niewydolności serca [44].

Choroby neurodegeneracyjne

Prawdopodobieństwo wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych wzrasta z wiekiem i jest spowodowane zmianami, takimi jak: stres oksydacyjny, uszkodzenia mitochondriów, niedobory energii, nadmierna aktywacja receptorów glutaminianu i zaburzona homeostaza [45]. Większość chorób neurodegeneracyjnych spowodowana jest nagromadzeniem specyficznych białek, charakterystycznych dla danej choroby [46, 47]. Akumulacja białek wynika z postępujących w wyniku starzenia, upośledzonych mechanizmów ich degradacji, z włączeniem procesu autofagii [48]. Akumulacja białek może doprowadzić do zaburzenia przepływu impulsu nerwowego pomiędzy synapsami, a nawet powodować śmierć komórek nerwowych [46, 47]. Do najczęściej diagnozowanych chorób

neurodegeneracyjnych zaliczamy chorobę Alzheimera (ang. *Alzheimer's disease, AD*) i chorobę Parkinsona (ang. *Parkinson's disease, PD*), w przebiegu których stwierdza się nagromadzenie autofagosomów i uszkodzonych białek [49]. Choroba Alzheimera polega na progresującej utracie synaps w korze mózgowej i hipokampie, co skutkuje zaburzeniami pamięci i pogorszeniem funkcji poznawczych [50]. Etiologia choroby nie jest do końca znana. Najczęściej pojawiające się koncepcje wskazują na nagromadzenie amyloidu-beta (amyloid- β , A β) i akumulację białka tau [51, 52]. Amyloid- β kumuluje się w postaci blaszek amyloidowych (ang. *amyloid plaques*), natomiast białko tau odkłada się wewnątrzneuronowo, tworząc tzw. splątki neurofibrilarnie (ang. *neurofibrillary tangles*) [53]. Zaburzenie procesu autofagii wskazywane jest jako główna przyczyna nagromadzenia tych struktur, wobec czego podejmowane są próby wykorzystania strategii ukierunkowanych na aktywację procesu autofagii, jako narzędzia terapeutycznego w leczeniu choroby Alzheimera [54]. Wykazano na przykład, że zastosowanie rapamycyny (inhibitor kinazy mTOR, aktywator autofagii) hamowało agregację amyloidu- β i białka tau oraz poprawiało funkcje poznawcze, jednak efekt ten obserwowano jedynie we wczesnych stadiach rozwoju choroby [55, 56]. Choroba Parkinsona spowodowana jest akumulacją α -synukleiny i degeneracją neuronów dopaminergicznych [57]. Główne objawy choroby to: zaburzenie funkcji motorycznych, zaburzenia snu, zmiany nastroju i obniżenie funkcji poznawczych [58]. Pomimo, że mechanizmy wywołujące chorobę są wciąż niejasne, GWAS pozwoliły na identyfikację licznych genów związanych z upośledzoną autofagią i występowaniem choroby Parkinsona [59].

Cukrzyca

Cukrzyca, pomimo różnic występujących pomiędzy cukrzycą typu I i II, charakteryzuje się brakiem utrzymania homeostazy glukozy, co spowodowane jest niewydolnością komórek β trzustki [60]. W uproszczeniu – trzustka produkuje mniejsze ilości insuliny, co wywołuje hiperglikemię. Przyczyną zaburzonego funkcjonowania komórek β jest stres siateczki śródplazmatycznej i stres oksydacyjny [61]. Kluczową rolę w utrzymaniu funkcjonowania komórek β trzustki odgrywa autofagia [62]. Zależność pomiędzy zahamowaną autofagią a zaburzeniem funkcjonowaniem komórek β wykazano w badaniu, w którym wykorzystano myszy z nokautem genu *ATG 7* [63]. Zaobserwowano zmniejszone wydzielanie insuliny i upośledzoną tolerancję glukozy w komórkach znokautowanych myszy, co wyraźnie wskazuje na udział dysfunkcjonalnej autofagii w patogenezie cukrzycy. W innym badaniu zastosowano otyłe myszy z cukrzycą i wykazano zaburzoną autofagię oraz śmierć komórek β trzustki [64]. Po zastosowaniu postu przerywanego (ang. *intermittent fasting, IF*), zaobserwowano aktywację autofagii i złagodzenie przebiegu cukrzycy indukowanej otyłością. Wykazanie związku pomiędzy zahamowaną autofagią a rozwojem cukrzycy, spowodowało rozwój metod ukierunkowanych na indukcję autofagii w leczeniu cukrzycy. Jednym ze skutecznych sposobów łagodzenia przebiegu cukrzycy są zalecenia dietetyczne. Wykazano, że dieta naśladująca post (ang. *fast mimicking diet, FMD*) powoduje regenerację komórek β trzustki w mysim modelu cukrzycy typu I i II [65]. Wysoką skutecznością w leczeniu cukrzycy odznacza się np. metformina, będąca mimetykiem insuliny. Wykaza-

no, że metformina aktywuje autofagię w komórkach β i hamuje apoptozę podczas lipotoksyczności w modelu *in vitro* [66]. Co ciekawe, w odniesieniu do cukrzycy, zaobserwowano zróżnicowany efekt zastosowania rapamycyny. Z jednej strony wykazano, że zastosowanie tego aktywatora autofagii przyczynia się do zmniejszenia przyrostu masy ciała i zmniejszenia poziomu glukozy we krwi u gryzoni karmionych dietą wysokotłuszczową [67, 68], z drugiej natomiast wykazano zwiększoną oporność na insulinę i pogorszenie funkcji trzustki nawet wtedy, gdy dochodziło do aktywacji autofagii [69].

Otyłość

Otyłość i jej konsekwencje w postaci zwiększonego ryzyka wystąpienia cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, chorób układu sercowo-naczyniowego czy nowotworów stanowią problem globalny [70]. Nadmierna ilość tłuszczu zlokalizowana poza tkanką tłuszczową np. w komórkach wątroby czy mięśniach szkieletowych, może prowadzić do uszkodzenia tych tkanek lub wywołać lipotoksyczność układową na skutek wysokiego poziomu wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy [71, 72]. Jednym z czynników aktywujących autofagię jest głód, zatem nadmiar kalorii, charakteryzujący sposób żywienia osób otyłych, prowadzi do zaburzenia tego procesu. Badania wykazały, że nadmierna podaż kalorii może przyczynić się do zahamowania autofagii poprzez stymulację negatywnego regulatora autofagii, jakim jest kinaza mTOR [73]. Badania przeprowadzone na myszach pokazały, że u otyłych myszy autofagia jest hamowana na skutek zmniejszenia ekspresji genów związanych z autofagią – *ATG5* i *ATG7* [74]. Z drugiej strony nie brakuje doniesień naukowych wskazujących na nagromadzenie autofagosomów w wątrobie i adipocytach otyłych myszy i ludzi, co potencjalnie wskazuje na aktywację procesu autofagii [75]. Otyłość jest wskazywana jako jeden z czynników wywołujących stres siateczki śródplazmatycznej w wątrobie, a stres ten jest jednym z czynników aktywujących autofagię. Wydaje się więc możliwe, że autofagia jest indukowana w celu przywrócenia homeostazy zaburzonej poprzez nadmierną masę ciała [74, 76]. Sprawnie przebiegająca autofagia powinna jednak skutkować zużyciem substratów autofagicznych, takich jak kropelki lipidów i agregaty białkowe, a w wielu badaniach wykazano ich akumulację w komórkach i tkankach [75, 77]. Zwiększona produkcja i nagromadzenie autofagosomów wskazuje na aktywację autofagii przy jednoczesnym zmniejszeniu efektywności tego procesu [78]. Niejasną kwestię autofagii w tkance tłuszczowej próbowano wyjaśnić w badaniach ukierunkowanych na funkcje lizosomów i proteaz w modelu *in vitro* i *in vivo* [79]. Autorzy wykazali, że w patologicznej tkance tłuszczowej dochodziło do przyspieszonego powstawania autofagosomów, jednak w dalszych etapach przepływ autofagiczny był hamowany, co skutkowało kumulacją autofagosomów. Uzyskane wyniki wskazują na nieefektywny proces autofagii zachodzący w tkance tłuszczowej.

Nowotwory

W odniesieniu do nowotworów autofagia wzbudza największe kontrowersje. Z jednej strony, jest kluczowym procesem dla wzrostu komórek i transformacji nowotworowej, z drugiej natomiast przyczynia się do śmierci komó-

rek nowotworowych [80]. Pierwsze doniesienia na temat udziału autofagii w procesie nowotworzenia pojawiły się w roku 1999, gdy wykazano, że aktywność bekliny 1 wpływa na supresję nowotworu [81]. Badania wykazały, że delecja genu kodującego beklinę 1 skorelowana była z rozwojem nowotworu piersi, jajnika i prostaty, a jego zmniejszoną ekspresję zaobserwowano w nowotworach piersi, jajnika i mózgu [81, 82, 83]. W badaniach wykazano, że mutacja genu kodującego beklinę prowadziła do zahamowania autofagii i wzrostu podatności na nowotwory [84, 85]. W innych badaniach wykazano, że białko p62 (białko selektywne dla autofagii) uczestniczyło w kontrolowaniu procesu nowotworzenia [86]. Zaobserwowano, że w modelu mysim nagromadzenie białka p62 skutkowało zaburzeniem procesu autofagii. Niejasna jest rola autofagii w rozwoju nowotworu jelita grubego. Z jednej strony wykazano, że w zaawansowanym stadium nowotworu dochodzi do nadekspresji LC3-II (markera autofagii), co wskazuje na wysoką aktywność procesu [86], w innych badaniach wykazano natomiast zmniejszoną ekspresję genu *ATG 5* aktywującego autofagię [87]. W badaniach nad nowotworem trzustki wykazano, że nasilona autofagia sprzyja rozwojowi komórek rakowych, dostarczając nie tylko energii niezbędnej do progresji procesu nowotworzenia, ale również dostarcza substratów, takich jak białka, kwasy nukleinowe i lipidy, które pozwalają na zwiększenie biomasy komórek nowotworowych [88]. Wydaje się, że rola autofagii w procesie nowotworzenia uzależniona jest od stopnia zaawansowania choroby. Początkowo autofagia degraduje uszkodzone organelle i białka, zapobiegając rozwojowi nowotworu, jednak w zaawansowanych stadiach rozwoju guza, autofagia pozwala na adaptację do niekorzystnych czynników, takich jak hipoksja i pozwala na progresję choroby [89, 90].

Sposoby aktywacji autofagii

Sprawnie działająca autofagia postrzegana jest jako wyznacznik zdrowia. Eliminacja uszkodzonych organelli komórkowych i dysfunkcyjnych białek sprzyja utrzymaniu homeostazy i przeciwdziała chorobom, co przyczynia się również do opóźnienia procesu starzenia. Efekty ogólnoustrojowe, sprzyjające długowieczności, udowodniono u myszy, robaków i much [91], jednak w ostatnich latach wzrasta zainteresowanie sposobami, które mogą aktywować ten proces również u ludzi. Jednym z czynników indukujących autofagię jest stres głodowy, w związku z czym na popularności zyskują różne modele żywieniowe oparte o restrykcje kaloryczne. Proautofagiczny efekt deficytów energetycznych polega na antagonistycznej aktywności AMPK/mTOR, które są komórkowymi czujnikami dostępności składników odżywczych [13]. Aby autofagia została aktywowana, konieczne jest również wykorzystanie zapasów glikogenu zmagazynowanego w wątrobie i mięśniach, dlatego za czas konieczny do wywołania procesu uznaje się 72h [92]. Trzydniowe głodówki stanowią jednak zbyt duże wyzwanie dla konsumentów, w związku z czym opracowano różne modele żywieniowe naśladujące post [93]. Najbardziej popularnym protokołem jest post przerywany (ang. *intermittent fasting*, *IF*), polegający na następujących po sobie okresach postu i tzw. „okien żywieniowych”. Najczęstszy schemat IF opiera się na 16h postu, po czym następuje 8h okres, w którym można spożywać posiłki [94]. Inne strategie odżywiania oparte na naprzemiennych okre-

sach głodówki i czasie spożywania posiłków to np.: ADF (ang. *alternate days fasting*), FMD (ang. *fast mimicking diet*), TRD (ang. *time restriction diet*) [95, 96]. Przykładem diety ketogenicznej (ang. *ketogenic diet*, *KD*), w której dzienna podaż węglowodanów ogranicza się do około 5-10% kaloryczności diety lub ich ilość jest mniejsza niż 50 g dziennie [97]. Podczas niedoboru glukozy, przemianom energetycznym ulegają tłuszcze, organizm przechodzi w stan ketozy, a główne źródło energii stanowią ciała ketonowe, które są wykorzystywane przez organizm również podczas głodzenia [96]. Związek pomiędzy dietą ketogeniczną a indukcją procesu autofagii wykazano m. in. w badaniach na myszach, gdzie u osobników karmionych dietą wysokotłuszczową zaobserwowano wzrost ekspresji LC3-II i bekliny 1, co świadczy o aktywacji procesu autofagii [98]. Rosnące zainteresowanie autofagią sprawiło, że zidentyfikowano substancje biologicznie aktywne, które są w stanie wpłynąć na ten proces. Właściwości takie posiadają m.in. kurkumina i resweratrol. Udział kurkuminy w aktywacji szlaków autofagicznych wykazano m.in. podczas badań na ludzkich komórkach raka okrężnicy (HCT116) oraz mysich fibroblastach embrionalnych (MEF) [99]. Resweratrol z kolei okazał się przyczyniać do degradacji płytek amyloidowych u myszy, wskazując na potencjalnie terapeutyczny efekt w chorobie Alzheimera [100]. Również aktywność fizyczna wykazuje właściwości stymulujące autofagię. Znane są badania, w których oceniono wpływ treningu wytrzymałościowego na aktywację procesu autofagii u myszy w zależności od tego czy trening wykonywano na czczo, czy po posiłku. Wykazano, że autofagia była aktywowana w obu przypadkach, o czym świadczył wzrost markerów autofagii. Warto podkreślić, że nasilenie autofagii było większe, gdy wysiłek fizyczny odbywał się na czczo [101].

Podsumowanie

Rosnące w ostatnich latach zainteresowanie autofagią wynika z jej udziału w etiopatogenezie szerokiego spektrum chorób, do których należą m. in.: choroby zapalne jelit, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby neurodegeneracyjne, cukrzyca, otyłość czy nowotwory. Autofagia, jako proces samooczyszczania i recyklingu komórkowego, utrzymuje homeostazę organizmu a eliminacja szkodliwych lub wadliwych komponentów, takich jak patogeny czy dysfunkcyjne białka, zapewnia prawidłowe funkcjonowanie komórek i tkanek. Zmniejsza to prawdopodobieństwo występowania chorób związanych ze starzeniem się. W związku z tym, że aktywność autofagii zmniejsza się wraz z wiekiem, poszukiwane są sposoby jej aktywowania. Sama autofagia bywa określana jako proces hamujący starzenie się i sprzyjający długowieczności. Za podejścia behawioralne sprzyjające wywołaniu autofagii uważa się restrykcje żywieniowe, takie jak zmniejszenie spożywanych kalorii, okresowe posty czy zmniejszoną podaż węglowodanów. Autofagii sprzyja również aktywność fizyczna, a także niektóre grupy produktów bogate w związki biologicznie aktywne, takie jak chociażby kurkumina czy resweratrol. Pomimo przypisywania autofagii szeregu korzyści prozdrowotnych, należy pamiętać, że jest to proces dychotomiczny i zarówno jej upośledzenie, jak i nadmierna aktywacja nie sprzyjają zachowaniu zdrowia.

Piśmiennictwo

1. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008; 132 (1): 27–42
2. Kim S, Eun H, Jo EK. Roles of autophagy-related genes in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Cells*, 2019; 8: 77
3. Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol*. 2010; 12 (9): 814–822
4. Feng Y, He D, Yao Z, Klionsky DJ. The machinery of macroautophagy. *Cell Res*. 2014; 24 (1): 24–41
5. Levine B, Klionsky DJ. Development by self-digestion: molecular mechanisms and biological functions of autophagy. *Dev Cell*. 2004; 6: 463–477
6. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell*. 2011; 147: 728–741
7. Kroemer G, Mariño G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell*. 2010; 40 (2): 280–293
8. Larabi A, Barnich N, Nguyen HT. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD. *Autophagy*. 2020; 16 (1): 38–51
9. Nie T, Zhu L, Yang Q. The classification and basic processes of autophagy. *Adv Exp Med Biol*. 2021; 1208: 3–16
10. Kaushik S, Cuervo AM. Chaperone-mediated autophagy: a unique way to enter the lysosome world. *Trends Cell Biol*. 2012; 22 (8): 407–417
11. Hooper KM, Barlow PG, Henderson P, Stevens C. Interactions between autophagy and the unfolded protein response: Implications for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25 (4): 661–671
12. Lassen KG, Xavier RJ. Mechanisms and function of autophagy in intestinal disease. *Autophagy*. 2018; 14 (2): 216–220
13. González A, Hall MN, Lin SC, Hardie DG. AMPK and TOR: The yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control. *Cell Metab*. 2020; 31 (3): 472–492
14. Nishida K, Kyo S, Yamaguchi O, Sadoshima J, Otsu K. The role of autophagy in the heart. *Cell Death Differ*. 2009; 16 (1): 31
15. Baxt LA, Xavier RJ. Role of Autophagy in the Maintenance of Intestinal Homeostasis. *Gastroenterology*. 2015; 149 (3): 553–562
16. Sun Q, Fan W, Chen K, et al. Identification of Barkor as a mammalian autophagy-specific factor for Beclin 1 and class III phosphatidylinositol 3-kinase. *PNAS*. 2008; 105 (49): 19211–19216
17. Cataldo AM, Hamilton DJ, Barnett JL, et al. Properties of the endosomal-lysosomal system in the human central nervous system: disturbances mark most neurons in populations at risk to degenerate in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 1996; 16 (1): 186–199
18. Steele J, Lachenmayer ML, Ju S, et al. Latrepirdine improves cognition and arrests progression of neuropathology in an Alzheimer's mouse model. *Mol Psychiatry*, 2013; 18 (8): 889–897
19. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015; 47: 979–986
20. Thorburn AN, Macia L, Mackay CR. Diet, metabolites, and "Western Lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity*, 2014; 40: 833–842
21. Nakarai A, Kato J, Hiraoka S, et al. Ulcerative colitis patients in clinical remission demonstrate correlations between fecal immunochemical test results, mucosal healing,

- and risk of relapse. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (21): 5079–5087
22. Kaser A, Zeissig S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 2010; 28: 573–621
 23. Fakhoury M, Negruj R, Mooranian A, et al. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments. *J Inflamm Res.* 2014; 7: 113–120
 24. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000prime Rep.* 2015; 7: 44
 25. Lees CW, Barrett JC, Parkes M, Satsangi J. New IBD genetics: common pathways with other diseases. *Gut.* 2011; 60: 1739–1753
 26. Gardet A, Benita Y, Li C, et al. LRRK2 is involved in the IFN- γ response and host response to pathogens. *J Immunol.* 2010; 185: 5577–5585
 27. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous snps identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet.* 2007; 39: 207–211
 28. Cheng JF, Ning YJ, Zhang W, et al. T300A polymorphism of ATG16L1 and susceptibility to inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2010; 16: 1258–1266
 29. Lassen KG, Kuballa P, Conway KL, et al. Atg16l1 T300A variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014; 111: 7741–7746
 30. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, et al. A key role for autophagy and the autophagy gene atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature.* 2008; 456: 259–263
 31. Cadwell K, Liu JY, Brown SL, et al. 4th: A key role for autophagy and the autophagy gene Atg16l1 in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature.* 2008; 456: 259–263
 32. Bekpen C, Marques-Bonet T, Alkan C, et al. Death and resurrection of the human IRGM gene. *PLoS Genet.* 2009; 5: e1000403
 33. Latiano A, Palmieri O, Cucchiara S, et al. Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 110–116
 34. Glas J, Seiderer J, Bues S, et al. IRGM variants and susceptibility to inflammatory bowel disease in the German population. *PLoS One.* 2013; 8: e54338
 35. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genomewide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet.* 2008; 40: 955–962
 36. Gardet A, Benita Y, Li C, et al. LRRK2 is involved in the IFN- γ response and host response to pathogens. *J Immunol.* 2010; 185: 5577–5585
 37. Kabi A, Nickerson KP, Homer CR, et al. Digesting the genetics of inflammatory bowel disease: insights from studies of autophagy risk genes. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 782–792
 38. Wang BH, Hou Q, Lu YQ, et al. Ketogenic diet attenuates neuronal injury via autophagy and mitochondrial pathways in pentylenetetrazol-kindled seizures. *Brain Res.* 2018; 1 (1678): 106–115
 39. Yamaguchi O. Autophagy in the Heart. *Circulation J.* 2019; 83: 697–704
 40. Matsui Y, Takagi H, Qu X, et al. Distinct roles of autophagy in the heart during ischemia and reperfusion: roles of AMP-activated protein kinase and Beclin 1 in mediating autophagy. *Circ Res.* 2007; 100: 914–922
 41. Sergin I, Bhattacharya S, Emanuel R, et al. Inclusion bodies enriched for p62 and polyubiquitinated proteins in macrophages protect against atherosclerosis. *Scie Sig.* 2011; 5 (9): 409, ra2.
 42. Ichimiya T, Yamakawa T, Hirano T, et al. Autophagy and autophagy-related diseases: A review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (23): 8974
 43. Gao M, Hu F, Hu M, et al. Sophoricoside ameliorates cardiac hypertrophy by activating AMPK/mTORC1-mediated autophagy. *Biosci Rep.* 2020; 40 (11): BSR20200661
 44. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, et al. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation.* 2009; 119: 2568–2577
 45. Kim K, Lee SG, Kegelman TP, al. Role of excitatory amino acid transporter-2 (EAAT2) and glutamate in neurodegeneration: opportunities for developing novel therapeutics. *J Cell Phys.* 2011; 226: 2484–2493
 46. Melo A, Monteiro L, Lima RM, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: mechanisms and therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev.* 2011; 2011: 467180
 47. Rubinsztein DC, Gestwicki JE, Murphy LO et al. Potential therapeutic applications of autophagy. *Nature Rev Drug Dis.* 2007; 6: 304–412
 48. Osellame LD, Duchen MR. Quality control gone wrong: mitochondria, lysosomal storage disorders and neurodegeneration. *Brit J Pharm.* 2014; 171: 1958–1972
 49. Menzies FM, Fleming A, Caricasole A, et al. Autophagy and neurodegeneration: pathogenic mechanisms and therapeutic opportunities. *Neuron.* 2017; 93: 1015–1034
 50. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2006; 27 (10): 1372–1384
 51. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* 1991; 12 (10): 383–388
 52. Mudher A, Lovestone S. Alzheimer's disease—do tauists and baptists finally shake hands?. *Trends Neurosci.* 2002; 25 (1): 22–26
 53. Nixon RA, Yang DS. Autophagy failure in Alzheimer's disease—locating the primary defect. *Neurobiol Dis.* 2011; 43 (1): 38–45
 54. Boland B, Kumar A, Lee S, et al. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci.* 2008; 28 (27): 6926–3755
 55. Spilman P, Podlutska N, Hart MJ, et al. Inhibition of mTOR by rapamycin abolishes cognitive deficits and reduces amyloid-beta levels in a mouse model of Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2010; 5 (4): e9979
 56. Majumder S, Richardson A, Strong R, et al. Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits. *PLoS One.* 2011; 6 (9): e25416
 57. Dickson DW, Braak H, Duda JE, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 1150–1157
 58. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2008; 15 Suppl 1:14–20
 59. Hou X, Watzlawik JO, Fiesel FC, et al. Autophagy in Parkinson's Disease. *J Mol Biol.* 2020; 432 (8): 2651–2672
 60. Hayes HL, Peterson BS, Haldeman JM, et al. Delayed apoptosis allows islet beta-cells to implement an autophagic mechanism to promote cell survival. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0172567
 61. Robertson RP. Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucosetoxicity in pancreatic islet beta cells in

- diabetes. *J Biol Chem.* 2004; 279: 42351–42354
62. Ren L, Yang H, Cui Y, et al. Autophagy is essential for the differentiation of porcine PSCs into insulin-producing cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 488 (3): 471–476
 63. Ebato C, Uchida T, Arakawa M, et al. Autophagy is important in islet homeostasis and compensatory increase of β cell mass in response to high-fat diet. *Cell Metabolism.* 2008; 8 (4): 325–332
 64. Liu H, Javaheri A, Godar RJ et al. Intermittent fasting preserves beta-cell mass in obesity-induced diabetes via the autophagy-lysosome pathway. *Autophagy.* 2017; 13 (11): 1952–1968
 65. Cheng C-W, Villani V, Buono R, et al. Fasting-mimicking diet promotes Ngn3-driven β -cell regeneration to reverse diabetes. *Cell.* 2017; 168 (5): 775–788. e12
 66. Jiang Y, Huang W, Wang J, et al. Metformin plays a dual role in MIN6 pancreatic β -cell function through AMPK-dependent autophagy. *Int J Biol Sci.* 2014; 10 (3): 268–277
 67. Fang Y, Westbrook R, Hill C, et al. Duration of rapamycin treatment has differential effects on metabolism in mice. *Cell Metab.* 2013; 17(3): 456–462
 68. Fraenkel M, Ketzinel-Gilad M, Ariav Y, et al. mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes.* 2008; 57(4): 945–957
 69. Tanemura M, Ohmura Y, Deguchi T, et al. Rapamycin causes upregulation of autophagy and impairs islets function both in vitro and in vivo. *Am J Transplant.* 2012; 12 (1): 102–114
 70. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 Countries over 25 years. *NEJM.* 2017; 377: 13–27
 71. Brookheart RT, Michel CI, Schaffer JE. As a matter of fat. *Cell Metabolism.* 2009; 10: 9–12
 72. Goldberg IJ, Trent CM, Schulze PC. Lipid metabolism and toxicity in the heart. *Cell Metabolism.* 2012; 15: 805–812
 73. Alers S, Loffler AS, Wesselborg S. et al. Role of AMPK-mTOR-Ulk1/2 in the regulation of autophagy: cross talk, shortcuts, and feedbacks. *Mol Cell Biol.* 2012; 32: 2–11
 74. Yang L, Li P, Fu S. et al. Defective hepatic autophagy in obesity promotes ER stress and causes insulin resistance. *Cell Metab.* 2010; 11: 467–478
 75. Namkoong S, Cho SC, Semple I, et al. Autophagy dysregulation and obesity-associated pathologies. *Molecular Cell.* 2018; 41 (1): 3–10
 76. Tan T, Crawford D, Jaskowski L, et al. Excess iron modulates endoplasmic reticulum stress-associated pathways in a mouse model of alcohol and high-fat diet-induced liver injury. *Lab Invest.* 2013; 93: 1295–1312
 77. Gonzalez-Rodriguez A, Mayoral R, Agra N, et al. Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1179
 78. Pan T, Kondo S, Le W. et al. The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease. *Brain.* 2008; 131: 1969–1978
 79. Mizunoe Y, Sudo Y, Okita N, et al. Involvement of lysosomal dysfunction in autophagosome accumulation and early pathologies in adipose tissue of obese mice. *Autophagy.* 2017; 13 (4): 642–653
 80. Yang S, Kimmelman AC. A critical role for autophagy in pancreatic cancer. *Autophagy.* 2011; 7: 912–913
 81. Liang XH, Jackson S, Seaman M. et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature.* 1991; 402: 672–676
 82. Miracco C, Cosci E, Oliveri G, et al. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumors. *Int J Oncol.* 2007; 30: 429–436
 83. Wijshake T, Zou Z, Chen B, et al. Tumor-suppressor function of Beclin 1 in breast cancer cells requires E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (5): e2020478118
 84. Karantza-Wadsworth V, Patel S, Kravchuk O, et al. Autophagy mitigates metabolic stress and genome damage in mammary tumorigenesis. *Genes Dev.* 2007; 21: 1621–1635
 85. Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev.* 2007; 21: 1367–1381
 86. Moscat J, Diaz-Meco MT. p62: A versatile multitasker takes on cancer. *Trends in Biochemical Sciences.* 2012; 37: 230–236
 87. Zheng HY, Zhang XY, Wang FX, et al. Autophagy enhances the aggressiveness of human colorectal cancer cells and their ability to adapt to apoptotic stimulus. *Cancer Biol Med.* 2012; 9: 105–110
 88. Cho DH, Jo YK, Kim SC, et al. Down-regulated expression of ATG5 in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2012; 32: 4091–4096
 89. Yang S, Kimmelman AC. A critical role for autophagy in pancreatic cancer. *Autophagy.* 2011; 7: 912–913
 90. Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature.* 2004; 432: 1032–1036
 91. Shintani T, Klionsky DJ. Autophagy in health and disease: a double-edged sword. *Science.* 2004; 306: 990–995
 92. Lopez-Otin C, Galluzzi L, Freijem JMP, et al. Metabolic control of longevity. *Cell.* 2016; 166: 802–21
 93. Vendelbo MH, Møller AB, Christensen B, et al. Fasting increases human skeletal muscle net phenylalanine release and this is associated with decreased mTOR signaling. *PLoS ONE.* 2014; 9 (7): e102031
 94. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, et al. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2018; 47: 183–197
 95. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, Pawlak-Osińska K, Wiciński M. Intermittent Fasting in cardiovascular disorders-An overview. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 673
 96. Duregon E, Pomatto-Watson LCDD, Bernier M, Price NL, de Cabo R. Intermittent fasting: from calories to time restriction. *Geroscience.* 2021; 43 (3): 1083–1092
 97. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic diet and microbiota: friends or enemies? *Genes (Basel).* 2019; 10 (7): 534
 98. Mu E, Wang J, Chen L, et al. Ketogenic diet induces autophagy to alleviate bleomycin-induced pulmonary fibrosis in murine models. *Exp Lung Res.* 2021; 47 (1): 26–36
 99. Zhang J, Wang J, Xu J, et al. Curcumin targets the TFEB-lysosome pathway for induction of autophagy. *Oncotarget.* 2016; 7 (46): 75659–75671
 100. Karuppagounder SS, Pinto JT, Xu H, et al. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* 2009; 54 (2): 111–118
 101. Jamart C, Naslain D, Gilson H, Francaux M. Higher activation of autophagy in skeletal muscle of mice during endurance exercise in the fasted state. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013; 305 (8): e964–674