ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-005-05-2564

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.5 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 21 พฤษภาคม 2564

วันที่หมดอายุ 20 พฤษภาคม 2565

เรื่อง

บทบาทของ Autophagy กับ Aging

ผู้เขียน

ภญ.ผศ.ดร.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเข้าใจบทบาทของ autophagy กับปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ aging
2. เพื่อเข้าใจบทบาทของ autophagy กับกลไกการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับ aging

คำสำคัญ:กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง ความชรา โรคที่สัมพันธ์กับ aging

Key word: autophagy, aging, aged-related disease

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ชื่อเรื่อง

บทบาทของ Autophagy กับ Aging

ชื่อผู้แต่ง

ภญ.ผศ.ดร.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์

สาขา

เภสัชวิทยาและเภสัชศาสตร์ชีวภาพ

บทคัดย่อ

autophagy หรือ กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง คือระบบการย่อยสลายที่ถูกสงวนไว้ในวิวัฒนาการของเซลล์ยูคาริโอตทุกชนิด กระบวนการนี้เกี่ยวข้องกับการจัดการโมเลกุลภายในเซลล์ที่มีปริมาณมาก หรือเสื่อมสภาพ เช่น โปรตีนที่มีปริมาณมาก โปรตีนที่รวมตัวกัน หรือออร์กาเนลล์ที่เสียหาย โดยนำส่งโมเลกุลต่าง ๆ เหล่านี้ ให้ย่อยสลายด้วยเอนไซม์ในไลโซโซม โดยมีการนำส่วนที่ย่อยสลายแล้วบางส่วนกลับมาใช้ใหม่สำหรับกระบวนการต่าง ๆ ภายในเซลล์ ซึ่งมีความสำคัญในการรักษาสมดุลของเซลล์ และในปัจจุบัน มีการศึกษาพบว่าปัจจัยของเซลล์ที่เป็นสาเหตุของ aging หรือความชราเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของความบกพร่องของกลไกของ autophagy ภายในเซลล์ และการทำหน้าที่ที่ผิดปกติของ autophagy อาจนำไปสู่การเกิดโรคที่สัมพันธ์กับ aging เช่น โรคความเสื่อมของเซลล์ประสาท มะเร็ง และเมตาบอลิคซินโดรมในผู้สูงอายุ และการแก้ไขความบกพร่องของ autophagy ให้กลับมาทำหน้าที่ได้อย่างปกติ อาจช่วยป้องกันโรคที่สัมพันธ์กับ aging และช่วยเพิ่มช่วงชีวิต อีกทั้งการมีชีวิตที่ยืนยาวขึ้นได้ ดังนั้นในบทความนี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อรวบรวมการศึกษาที่อธิบายกลไกของ autophagy ภายใต้การเกิด aging และการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับ aging การเข้าใจกลไกของ autophagy อาจช่วยให้ได้ข้อมูลที่มีศักยภาพในการป้องกันหรือรักษาโรคที่สัมพันธ์กับ aging

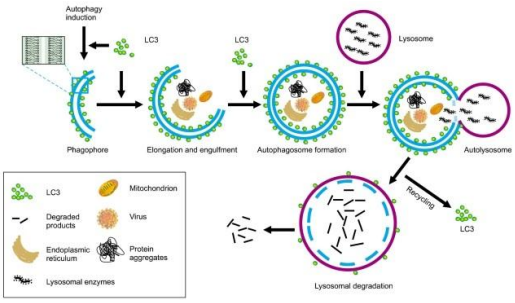
เนื้อหา

บทนำ

Aging หรือ ความชรา เป็นสาเหตุของการเปลี่ยนแปลงทั้งทางชีววิทยาและหน้าที่ไม่เฉพาะในระดับอวัยวะเท่านั้น แต่ในระดับเซลล์ด้วย ความล้มเหลวของระบบการซ่อมแซมของเซลล์ อาจทำให้เกิดความเสียหายแก่เซลล์ ซึ่งนำสู่กระบวนการของ aging

มีการศึกษาที่เสนอว่า Oxidative stress การทำลาย DNA (DNA damage) การสั้นลงของ telomere (telomere shortening) และ inflammatory senescence-associated secretory phenotype (SASP) อาจเป็นสาเหตุที่สำคัญของ aging (1,2) โดยปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ aging เหล่านี้มีผลรบกวนการรักษาสมดุลของเซลล์โดยปกติ ซึ่งอาจพัฒนาไปสู่การเกิดโรคที่สัมพันธ์กับ aging เช่น โรคความเสื่อมของเซลล์ประสาท (3) ดังที่จะมีการกล่าวถึงในบทความนี้

Autophagy หรือกระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง เป็นกระบวนการภายในเซลล์ที่ถูกสงวนไว้ในวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต เพื่อจัดการ และนำส่งโมเลกุลขนาดใหญ่ เช่น โปรตีน และออร์กาเนลล์สู่ไลโซโซมสำหรับการย่อยสลายต่อไป กระบวนการนี้มีการค้นพบครั้งแรกในเซลล์ตับของหนูขาวหลังการได้รับฮอร์โมนกลูคากอน ซึ่งภายหลังมีการเรียกกระบวนการนี้ว่า autophagy (4) และสามารถแบ่งได้เป็นสามประเภท ได้แก่ microautophagy, macroautophagy และ chaperon-mediated autophagy โดยเฉพาะประเภท macroautophagy เป็นประเภทที่ค้นพบและมีการศึกษามากที่สุด (5) ดังนั้นในบทความนี้เมื่อกล่าวถึง autophagy จะหมายความถึงเฉพาะ macroautophagy เท่านั้น ในระหว่างการเกิด autophagy ส่วนประกอบของเซลล์และโมเลกุลต่างๆ ตลอดจนเชื้อโรคจะถูกโอบล้อมด้วยโครงสร้างที่มีเยื่อหุ้มสองชั้นที่เรียกว่า autophagosome ซึ่งจะถูกย่อยสลายด้วยเอนไซม์ของไลโซโซม (รูปที่ 1) ผลของการย่อยตัวเองของเซลล์เช่นนี้ จึงจัดเป็นส่วนหนึ่งของการคืนความอ่อนเยาว์ของเซลล์ที่เรียกว่า “rejuvenation”



รูปที่ 1 กลไกของ autophagy (6)

จากการศึกษาพบว่า autophagy มีระดับพื้นฐานในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทุกชนิด และถูกควบคุมหรือเปลี่ยนแปลงในบางสภาวะ เช่น การเกิด oxidative stress การอดอาหาร หรือการขาดออกซิเจน (7) ดังนั้น autophagy จึงมีบทบาททั้งในสภาวะปกติของเซลล์ ซึ่งจำเป็นในการรักษาสมดุลของสิ่งมีชีวิต (homeostasis) ช่วยกำจัดของเสีย และเชื้อโรคภายในเซลล์ หรือสภาวะการเกิดโรคต่าง ๆ เช่น โรคติดเชื้อชนิดต่าง ๆ โรคมะเร็ง โรคเมตาบอลิคซินโดรม หรือโรคความเสื่อมของเซลล์ประสาท เป็นต้น

ในกระบวนการของ aging โดยปกติ พบการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับ autophagy เช่น autophagy-related (ATG) protein 5(ATG5) ATG7 และ beclin1 ที่อาจลดลงในสมองของมนุษย์ และ การศึกษาพบ polymorphisms ของยีน autophagy ในโรคความเสื่อมของเซลล์ประสาทจาก aging จึงบ่งชี้ว่า ความบกพร่อง หรือความผิดปกติในกลไกของ autophagy อาจสนับสนุนการเกิดโรคที่สัมพันธ์กับ aging (8) และการรวมตัวของโปรตีนหลายชนิดที่ผิดปกติภายในเซลล์ พบว่าเกิดจากความบกพร่องของ autophagy โดยพบได้บ่อยภายใต้พยาธิสภาพของโรค และการศึกษาพบว่าการแก้ไขความบกพร่องของกลไกของ autophagy อาจเป็นกลยุทธ์ที่มีศักยภาพในการรักษาหรือบรรเทาโรคที่สัมพันธ์กับ aging (4)

Autophagy กับ aging

มีการนำเสนอหลายทฤษฎีของกระบวนการเกิด aging เช่น การรวมตัวกันของ reactive oxygen species (ROS) ความเสียหายของไมโตคอนเดรียและ DNA ซึ่งทำให้เซลล์เกิดความเสียหายและหยุดการแบ่งเซลล์แบบถาวร (cellular senescence) ซึ่งล้วนสัมพันธ์กับกระบวนการเกิด aging ทั้งสิ้น (9)

หลายการศึกษาพบการทำงานที่ลดลงของ 5’-adenosine monophosphate (AMP) - activated protein kinase (AMPK) และ sirtuin1 (SIRT1) ตามอายุที่เพิ่มขึ้น โดย AMPK มีบทบาทในการรักษาสมดุลพลังงานภายในเซลล์ที่พบได้ในเนื้อเยื่อหลายชนิด ขณะที่ sirtuin1 หรือ nicotinamide

adenosine dinucleotide (NAD)-dependent deacetylase เป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ deacetylation ของโปรตีน ทำหน้าที่ควบคุมเซลล์ในการตอบสนองต่อความเครียด หรือการมีชีวิตที่ยืนยาว (10-12)

ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ aging และ autophagy

1) Oxidative stress และ autophagy

oxidative stress เกิดจาก reactive oxygen species (ROS) ซึ่งประกอบด้วยอนุมูลอิสระ (free radicals) หลายชนิด ได้แก่

- superoxide (O_2·-)
- hydrogen peroxide (H_2O_2)
- hydroxyl radicals (OH·)

ซึ่งอนุมูลอิสระเหล่านี้ มีผลต่อความชราของเซลล์ (cellular aging) (1) โดยปกติเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), peroxidase (GPX) และ glutathione (GSH) ช่วยป้องกันเซลล์เมื่อมี ROS ปริมาณมาก แต่หน้าที่นี้ลดลงไปเมื่อเกิด cellular aging และการศึกษาพบว่า ROS ภายในเซลล์ ส่วนใหญ่จะถูกสังเคราะห์จากกระบวนการ Electron Transport chain (ETC) ในไมโตคอนเดรีย (mitochondrial ETC (mETC)) โดย ETC ย้ายอิเล็กตรอนผ่าน electrochemical gradient (Δp) ซึ่งประกอบด้วย membrane potential ($\Delta\Psi$) และ pH gradient (ΔpH) โดยสังเคราะห์ adenosine triphosphate (ATP) ด้วยกระบวนการ oxidative phosphorylation (OXPHOS) ผ่านเยื่อหุ้มชั้นในของไมโตคอนเดรีย (13) โดยระหว่างกระบวนการนี้ พบว่าอิเล็กตรอนจาก nicotinamide dinucleotide (NADH) ที่ complex I (NADH dehydrogenase) และ $FADH_2$ ที่ complex II (succinate dehydrogenase) จะถูกย้ายโดย coenzyme Q ซึ่งย้ายอิเล็กตรอนไปที่ Complex III (cytochrome c reductase) อิเล็กตรอนที่ถูกขนส่งด้วย cytochrome c ท้ายที่สุดเข้าสู่ Complex IV (cytochrome oxidase c reductase) ที่ O_2 จะรับอิเล็กตรอนเพื่อผลิต H_2O และ ATP จะสังเคราะห์จาก ADP ใน Complex V (ATP synthase) สำหรับ ETC complex เชื่อว่า complex I และ complex III เป็นบริเวณที่มีการสร้าง O_2·- (1) และ

เอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น SOD เปลี่ยน O_2·- ให้เป็น H_2O_2 ซึ่งสุดท้ายจะถูกเปลี่ยนเป็น OH- และ OH· radicals ผ่านปฏิกิริยา Fenton และ Haber-Weiss นอกจากนั้นทั้ง CAT peroxiredoxin หรือ glutathione peroxidase สามารถเปลี่ยน O_2·- ไปเป็น H_2O ได้เช่นกัน ดังนั้นในสภาวะที่มี ROS ปริมาณมาก ซึ่งเกินความสามารถของเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ พบว่า ROS ที่มีปริมาณมากสามารถทำลาย DNA ไขมัน และโปรตีน ซึ่งนำสู่การเกิด cellular aging (14)

ไมโตคอนเดรียพบมีการเปลี่ยนแปลงทั้งรูปร่าง และหน้าที่ตามอายุ ซึ่งรวมถึงการลดลงของหน้าที่ของ ETC หน้าที่ของเยื่อหุ้มชั้นใน และความคงตัวของไมโตคอนเดรียด้วย (1) ซึ่งสามารถทำให้เกิดความบกพร่องต่อการสร้างพลังงานและการทำงานของเซลล์ การศึกษาพบว่า autophagy เป็นกระบวนการที่จำเป็นสำหรับการกำจัดไมโตคอนเดรียที่เสียหาย (mitophagy) ดังนั้นความบกพร่องของ autophagy จึงนำสู่การสูญเสียหน้าที่ของไมโตคอนเดรีย ทำให้เกิดการคั่งของไมโตคอนเดรีย และ oxidative stress ที่ผิดปกติ ในสภาวะปกติพบว่า ROS สามารถควบคุม autophagy ได้ แต่ ROS ที่มีปริมาณมาก จะทำลายออร์กาเนลล์ นำสู่การเปลี่ยนแปลงและเกิดการรวมตัวของโปรตีน และการศึกษาพบว่า autophagy สามารถลดการทำลายของ oxidative stress ได้ โดยทั่วไปพบว่า O_2·- จะถูกสร้างจากการอดอาหาร หรือการขาด pyruvate, iodine, glutamine หรือ glucose ขณะที่ H_2O_2 ถูกเหนี่ยวนำโดยการอดอาหาร

ไมโตคอนเดรียสร้าง O_2·- และ H_2O_2 ซึ่งเป็นตัวควบคุม autophagy ที่สำคัญ และภายใต้การอดอาหาร พบว่า AMPK ถูกกระตุ้นโดยการเหนี่ยวนำของ ROS ซึ่งมีผลเหนี่ยวนำการเกิด autophagy (15)

ในเซลล์ที่ขาด mETC พบว่าการสร้าง O_2·- ถูกยับยั้งภายใต้การอดอาหาร ดังนั้น การลดการกระตุ้น AMPK และเพิ่มการกระตุ้น mTOR pathway มีผลลด autophagy ที่ถูกเหนี่ยวนำโดยการอดอาหาร การศึกษาพบว่า peroxisome proliferation activated receptor gamma coactivator1 - alpha (PGC-1α) ของ AMPK-PGC-1α signaling pathway มีความจำเป็นสำหรับการเปลี่ยนแปลงยีนที่ต้านอนุมูลอิสระในการตอบสนองต่อ oxidative stress โดย AMPK-PGC-1α signaling pathway ทำหน้าที่ควบคุม mitochondrial ROS และ

พบว่าเซลล์ที่มีการลดการทำงานของ AMPK จะเพิ่ม mitochondrial ROS และทำให้เซลล์มีภาวะแก่ก่อนวัย (premature aging) (16) 2) DNA damage และ autophagy

ความเสียหายแก่ DNA (DNA damage) ซึ่งเกิดจากทั้งปัจจัยภายนอก เช่น ultraviolet (UV) และ toxins หรือปัจจัยภายใน เช่น ROS สามารถทำลาย DNA ซึ่งสัมพันธ์กับการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์ นำสู่การลดลงของความสามารถในการซ่อมแซม DNA ทำให้เกิดการคั่งของ DNA ที่เสียหาย ซึ่งอาจทำให้เซลล์หยุดการแบ่งเซลล์แบบถาวร (cellular senescence) และเกิดการกลายพันธุ์ของยีนในนิวเคลียส และไมโตคอนเดรีย ที่เกิดจากความบกพร่องของการซ่อมแซม DNA ซึ่งสัมพันธ์กับ aging

DNA damage เช่น การจับคู่เบสผิด (mismatch) การแตกหรือขาดของสาย DNA (สายเดี่ยวหรือสายคู่) และการเปลี่ยนแปลงของเบส ทำให้เกิดความเสียหายต่อ DNA ซึ่งระบบการซ่อมแซม DNA จะถูกกระตุ้นเพื่อตอบสนองต่อ DNA ที่เสียหายนี้ โดยระบบการซ่อมแซม DNA ได้แก่ homologous recombination repair (HR), non-homologous end joining (NHEJ), mismatch repair (MMR), base excision repair (BER) และ nucleotide excision repair (NER) (17,18) โดย HR จะซ่อมแซมส่วนสายคู่ที่ขาดหรือแตก (double strand breaks(DSBs)) โดยใช้ homologous DNA template และ NHEJ สามารถซ่อมแซม DSBs ได้เช่นกันและเชื่อมส่วนปลายที่ขาดหรือแตกโดยตรง (non - homologous) ขณะที่ MMR ตรวจหาและซ่อมแซมการต่อเบสที่ผิด และการแทรกหรือหายไปของเบสในสาย DNA ส่วน BER จดจำและกำจัดตำแหน่งบน DNA ที่ผิดปกติ ที่เกิดจากบริเวณ apurinic/apurimidine (AP site), oxidation, deamination และ alkylation สุดท้ายในกรณีของ NER ทำหน้าที่กำจัด helix-DNA ที่บิดแบบผิดปกติ ที่เกิดจาก แสงอัลตราไวโอเลต สารเคมี และรังสี (19-21)

การศึกษาก่อนหน้านี้ บ่งชี้ว่าความบกพร่องของระบบซ่อมแซม DNA ที่เสียหายพบใน aging โดยเกิดความไม่คงตัวของพันธุกรรมที่เกิดขึ้นจากการซ่อมแซม DBSs ที่ผิดปกติเป็นส่วนใหญ่ ยกตัวอย่าง การศึกษาในเซลล์ fibroblasts ที่หยุดการแบ่งเซลล์แบบถาวร (senescent cell) จะพบ DSBs เพิ่ม และการซ่อมแซม DNA ด้วย NHE

ไม่มีประสิทธิภาพ และการศึกษาในหนูขาวที่มีอายุ (aged rat) พบว่า BER จะลดลงในเซลล์ประสาท และอีกหนึ่งการศึกษาพบว่าการลดลงของ NER ตามอายุเกี่ยวข้องกับ DNA ที่เสียหายที่เกิดจากแสงอัลตราไวโอเลต และมีการศึกษารายงานว่าการซ่อมแซม DNA นั้นมีความเกี่ยวข้องกับ autophagy โดยความบกพร่องของการเกิด autophagy นำสู่การซ่อมแซม DNA ที่ผิดปกติ โดยมีการศึกษาที่สังเกตพบการคั่งของ p62 ภายหลัง autophagy ถูกยับยั้ง ซึ่งขัดขวางการตอบสนองต่อ DNA ที่เสียหาย (DNA damage response)(DDR)) และการยับยั้งการคั่งของ p62 ช่วยแก้ไขการยับยั้ง autophagy ที่เหนี่ยวนำโดยพันธุกรรมที่เสียหาย (22-26) โดย p62 เกี่ยวข้องกับการควบคุม NHE และ HR ซึ่งพบว่าโปรตีนในระบบซ่อมแซม DNA จะถูกเหนี่ยวนำโดย p62 เช่น BRCA1, RAP80 และ Rad51 ซึ่งช่วยซ่อมแซม DSBs และการศึกษาในภาวะที่ autophagy ถูกยับยั้ง เช่น ในเซลล์ที่ autophagy ถูกยับยั้ง (Atg7 null cells) จะไม่สามารถกระตุ้น checkpoint kinase-1 (Chk1) ซึ่งสนับสนุนการซ่อมแซม DNA โดย HR และความล้มเหลวของ HR ในการตอบสนองต่อ DNA ที่เสียหาย นำสู่การลดลงของการหมุนเวียนของ Rad51 ไปที่บริเวณที่ DNA เสียหาย ซึ่งสำคัญสำหรับการทำงานที่ถูกต้องของ HR (27)

3) Telomere shortening และ autophagy

การสั้นลงของ telomere (telomere shortening) เป็นสาเหตุของ aging โดย telomeres ประกอบด้วย 6 คู่เบสของ DNA คือ TTAGGG ที่ตำแหน่งปลายของโครโมโซมสายตรง มีหน้าที่รักษาข้อมูลทางพันธุกรรมในระหว่างมีการเพิ่มจำนวน DNA และป้องกันส่วนปลายของโครโมโซมจากความเสียหายหรือถูกจดจำเป็น DNA ที่แตกหัก ดังนั้นจึงช่วยให้พันธุกรรมมีความคงตัว Telomeres จับกับ shelterin complex ซึ่งประกอบด้วย telomere-binding protein เช่น protection of telomeres protein 1 (POT1), telomeric repeat binding factor-1(TRF1), TRF2, TRF1-interacting protein-2 (TIN2), repressor/activator protein (RAP1) และ TIN2- and POT-1 interacting protein (TPP1) โปรตีนเหล่านี้สร้าง t-loop ควบคุมความคงตัวของ telomeres และการสังเคราะห์ telomeric DNA โดย telomerase และยังจับกับ DNA repair

factors ช่วยป้องกัน telomeres จากการถูกทำลาย ในเซลล์ปกติเพื่อรักษาความยาวของ telomere พบว่า telomerase ที่ประกอบด้วย telomeres RNA competent (TERC) และ telomerase reverse transcriptase (TERT) จะช่วยเติม telomeric DNA ที่ปลาย 3' ของ telomeres แต่จะอย่างไรความยาวของ telomeres จะสั้นลงเรื่อยๆ ในวงจรของการแบ่งเซลล์ หรือเพิ่มจำนวน DNA ซึ่งเกิดจากการขาดการทำงานของ telomerase และพบว่า aging นำสู่การทำหน้าที่ที่ลดลงของ telomeres ในเซลล์ส่วนใหญ่ แต่เซลล์ที่ไม่ตาย (immortalized cell) เช่น เซลล์สืบพันธุ์ และเซลล์มะเร็ง พบว่า telomerase จะยังคงทำงานปกติ ในเซลล์ปกติทั่วไป พบว่าเป็นเรื่องยากในการรักษาความยาวของ telomeres ด้วยกลไกการซ่อมแซม DNA และในที่สุดจะเกิดการหยุด แบ่งเซลล์แบบถาวร (cellular senescence) และ aging (28)

การศึกษาในหนูมีอายุที่ขาด telomerase จะมีการบกพร่องของการทำหน้าที่ของ telomere ซึ่งเพิ่มความไม่คงตัวของพันธุกรรม และพบอุบัติการณ์การเกิดมะเร็งสูงขึ้น คล้ายคลึงกับการขาด TERC ทำให้ telomere สั้นในหนูที่มีอายุ และการสั้นลงของ telomere สามารถเหนี่ยวนำ DDR pathway รวมถึง p53 และ p21 โดยเฉพาะอย่างยิ่งการจับของ DNA กับ p53 จะเพิ่มขึ้นตามอายุ และการกระตุ้น p53 เกี่ยวข้องกับการหยุดแบ่งเซลล์แบบถาวร และการกระตุ้นการแสดงออกของ p21 และการขาด p53 เกี่ยวข้องกับการเพิ่มช่วงชีวิตของเซลล์ และลดผลไม่พึงประสงค์จากการทำหน้าที่ของ telomere ที่ผิดปกติในระดับเซลล์และอวัยวะ(29) และการศึกษาพบว่า autophagy ยับยั้ง p53 ซึ่งเป็นผลจาก telomere ที่สั้นลง

การศึกษาก่อนหน้านี้แสดงให้เห็นว่า telomere เกี่ยวข้องกับ autophagy เมื่อเซลล์อยู่ในภาวะวิกฤตที่เกี่ยวข้องกับ telomere ที่ผิดปกติ พบการเพิ่มขึ้นของ cytoplasmic vacuoles และโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ autophagy เช่น ATG5-ATG12 และ LC3-II (30)

4) การอักเสบ และ autophagy

โดยปกติเซลล์ที่หยุดการแบ่งเซลล์แบบถาวร (senescent cell) จะถูกกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามระบบนี้จะเสื่อมตามอายุ และการคั่งของ senescent cell สามารถทำลายสมดุล

ภายในเนื้อเยื่อ การศึกษาพบว่า senescence-associated secretory phenotype (SASP) เป็นกระบวนการที่ senescent cell ปล่อย pro-inflammatory factors เช่น interleukin (IL)-6, IL-8, IL-1α, metrix metallopeptidase (MMP)-1, MMP-3, C-C motif chemokine ligand (CCL)-2 และ transforming growth factor (TGF)-β โดย SASP factor เหล่านี้ถูกปลดปล่อยเพื่อเคลื่อนย้ายและหมุนเวียนเซลล์ภูมิคุ้มกันและมีผลต่อการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ การมี SASP factor ต่อเนื่องที่ปลดปล่อยจาก senescent cell สามารถนำสู่การอักเสบแบบเรื้อรัง และการทำหน้าที่ของเนื้อเยื่อที่ผิดปกติ (31)

การศึกษาพบว่าทั้ง nuclear factor kappa light chain enhancer of activated B cells (NF-KB) และ p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway ช่วยเพิ่ม SASP และ Cyclic GMP-AMP synthase (cGAS)/stimulator of interferon gene (STING) pathways เชื่อว่าเป็นตัวกระตุ้น SASP (50,51) และเพิ่ม SASP factor จาก senescent cells ทั้งการหลั่งผ่านกลไก paracrine หรือ autocrine สามารถสนับสนุนการเกิด cellular senescence และสัมพันธ์กับการพัฒนาสู่ aging (31)

การศึกษาในเซลล์ human fibroblasts ที่แก่ พบว่า cellular senescence เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น TGF-β(32) และในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดพบการเพิ่มการแสดงออกของ MMP-1 เกี่ยวข้องกับ cellular senescence (33)

การศึกษาก่อนหน้านี้ เสนอว่ากลไก autophagy สัมพันธ์ และควบคุมระบบภูมิคุ้มกัน และการอักเสบ โดยพบว่าความบกพร่องของกลไก autophagy เกี่ยวข้องกับโรคที่เกิดจากการอักเสบหลายชนิด มีการศึกษาโดยการใช้ rapamycin ซึ่งเป็นสารยับยั้ง mTOR pathway จึงเหนี่ยวนำ autophagy พบว่าสามารถลดการหลั่ง SASP factor เช่น IL-6 และ cytokines อื่นๆ ผ่าน mTORC1 pathway และลด NF-κB-IL1A นอกจากนี้การศึกษา knockdown ATG5 หรือ ATG7) ที่ autophagy มีความบกพร่อง สามารถชะลอการสร้าง SASP factor เช่น IL-6 และ IL-8 ได้ และ จะพบการคั่งของ p62 และการศึกษาในเซลล์ human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) ที่มีการยับยั้ง autophagy ในระดับพื้นฐาน จะ

เหนี่ยวนำ IL-1β ในการตอบสนองต่อ TLR2 หรือ 4 ligand (34,35)

การเหนี่ยวนำ autophagy ภายใต้การอดอาหาร สามารถนำสู่การลดลงของ IL-1β โดยพบว่าการสร้าง cytokines จะขึ้นกับ p38 MAPK และการศึกษา macrophages จากหนูที่ขาด ATG16L1 หรือ ATG7 หรือ มีการกลายพันธุ์ของ ATG-4B^{c74a} mutated RAW264.7 พบการเพิ่มขึ้นของการสร้าง IL-18 และ IL-1β ภายหลังการกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide(LPS) (34,35)

GATA4 เป็น transcription factor เพิ่มการแสดงออกของยีน C-X-C motif ligand (CXCL)1, IL-6, IL-8, chemokine (C-C motif) ligand (CCL) และ granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) โดยกระตุ้น NF-κB จึงสนับสนุน SASP และ cellular senescence และการศึกษาในเซลล์ IMR-90 fibroblasts ที่ขาดยีน ATG5 และ ATG7 หรือ autophagy adaptor p62 พบการเพิ่มระดับของ GATA4 อิสระ โดยปกติ p62 จะจับกับ GATA4 ซึ่งการจับนี้จะลดลงใน aging การศึกษาสมองของมนุษย์ที่มีอายุ พบการเพิ่มระดับของ GATA4 อิสระในบริเวณ prefrontal cortex (35-37) และจากผลการศึกษาทั้งหมดสนับสนุนว่า autophagy มีบทบาทสำคัญในการควบคุม SASP ซึ่งสัมพันธ์กับ aging

โรคที่สัมพันธ์กับ aging (age-related diseases) และ autophagy

1) โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease (AD))

ในสัตว์ทดลอง AD พบว่า autophagy มีผลป้องกันการรวมตัวของ amyloid beta (Aβ) และเส้นใยประสาทที่ผิดปกติ จาก tau hyperphosphorylation ซึ่งกระตุ้นความบกพร่องของการทำหน้าที่ของเซลล์และการรักษาสมดุลภายในเซลล์ ขณะที่ความล้มเหลวของ autophagy สามารถเพิ่ม Aβ ภายในเซลล์ และใน AD โดยเฉพาะระยะสุดท้ายของโรค พบการคั่งของ autophagosome ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีความบกพร่องของกลไก autophagy ในการกำจัด autophagosome (38-39)

Familial AD สามารถเกิดจากการกลายพันธุ์ของ Presenilin1 (PS1) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ y-secretase และสำคัญสำหรับ lysosomal acidification ในกลไกของ autophagy การศึกษาสมองหลังการเสียชีวิตแล้วของคนไข้ AD พบ

การเพิ่มระดับการกระตุ้น mTOR มากกว่าปกติ ซึ่งยับยั้ง autophagy และในแบบทดลอง AD พบว่า ความบกพร่องของ autophagy สามารถกระตุ้นการสูญเสียการจดจำ ขณะการเพิ่ม autophagy ลดอาการของ AD ในสัตว์ทดลอง และการรักษาด้วย rapamycin ให้ผลลดการสะสมของ Aβ และเพิ่มช่วงชีวิตในแบบทดลอง AD ยกตัวอย่าง การศึกษาในหนู Tg2567 พบว่า rapamycin ลด Aβ ที่มีจำนวนมากและรักษาหน้าที่การเชื่อมต่อของเซลล์ประสาท และการจดจำ นอกจากนี้มีการศึกษาtrehalose ซึ่งเป็น mTOR- independent autophagy enhancer ซึ่งลดการรวมตัวของ tau ในแบบจำลองเซลล์ประสาทที่มีความผิดปกติของ tau และกดการรวมตัวของ Aβ และการศึกษาในหนู transgenic APP ที่ขาด beclin1 พบว่ามีการเพิ่มการคั่งของ Aβ และโครงสร้างที่ผิดปกติของเซลล์ประสาท และการให้ rapamycin ซึ่งเหนี่ยวนำ autophagy ช่วยลดความเสียหายของเซลล์ประสาทใน hippocampus (40-45)

2) Huntington's disease

Huntington's disease (HD) มีสาเหตุจาก CAG trinucleotide ที่พบการซ้ำและยาวกว่าปกติในยีน Huntingtin (htt) ซึ่งทำให้เกิดการถอดรหัสของ polyglutamine (polyQ) tract ที่ยาวกว่าปกติ คนไข้ HD แสดงความไม่คงตัวของ CAG ในเซลล์ร่างกาย การกลายพันธุ์ของ htt ทำให้กลไกของ autophagy บกพร่องซึ่งเป็นผลให้เกิดการคั่งของ htt ที่กลายพันธุ์ และเซลล์ตาย อาจกล่าวได้ว่า htt ที่กลายพันธุ์จัดเป็น autophagy substrate และ การรักษาด้วย autophagy inducer เช่น rapamycin สามารถเหนี่ยวนำ autophagy จึงช่วยกำจัด htt ที่กลายพันธุ์ และลดการตายของเซลล์ได้ (46-48)

หลายการศึกษาสนับสนุนว่า oxidative stress และระบบการซ่อมแซม DNA สัมพันธ์กับ htt ที่กลายพันธุ์ หรือ CAG repeats ที่ยาวกว่าปกติ โดย oxidative stress จะทำให้ CAG ยาวกว่าปกติที่ human HD locus ภายใต้พยาธิสภาพของโรค โดย CAG repeats ที่ยาวกว่าปกตินี้ สามารถสร้าง hairpin structure ขึ้น ซึ่งจะมีส่วนเบสที่ไม่เข้าคู่กันทำให้ htt กลายพันธุ์ โดยทั่วไปยีน htt ที่ปกติเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซม DNA โดยการสร้าง transcription-coupled DNA repair (TCR) complex ที่

ประกอบด้วย ataxin-3, DNA ligase3, cyclic AMP response element-binding protein (CBP), RNA phosphatase (PNKP) และ RNA polymerase II subunit A (POLR2A) โดย complex นี้สามารถจดจำตำแหน่ง DNA ที่ผิดปกติ และเหนี่ยวนำการซ่อมแซม DNA แต่ htt ที่กลายพันธุ์ จะทำลาย ataxin-3 และ PNKP จึงขัดขวางการสร้าง TCR complex นอกจากนั้นพบว่าการกลายพันธุ์ของ ataxin-3 สามารถนำสู่การแตกของสาย DNA และ ataxin-3 สัมพันธ์กับ autophagy โดยพบว่า ataxin-3 ที่ปกติ จะเหนี่ยวนำการเกิด autophagy โดยป้องกันการสลายของ beclin1 และสนับสนุนการสร้าง autophagosome (48,49)

3) Parkinson's disease

Parkinsons disease (PD) มีสาเหตุจากการกลายพันธุ์ของยีนหลายชนิด เช่น ยีน autosomal dominant (leucine-rich repeat kinase2 (LRRK2), alpha-synuclein (SNCA), glucocerebrosidase (GBA)) และยีน autosomal recessive (DJ-1, PRKN, PINK1 และ ATP13A2) การศึกษาพบว่ายีนเหล่านี้สัมพันธ์กับ autophagy รวมถึง mitophagy และความล้มเหลวของ autophagy อาจมีความสำคัญในการทำให้เกิดพยาธิสภาพในหลายๆรูปแบบของ PD ยกตัวอย่าง การกลายพันธุ์ของ LRRK2 (R1441C) มีผลให้สูญเสียหน้าที่ของ autophagy ในการย่อยสลาย จึงเกิดการรวมตัวของ α-synuclein ใน Lewy bodies และการแสดงออกของ α-synuclein ที่มากกว่าปกติ พบได้ใน PD ทำให้เกิดความบกพร่องของ macroautophagy และเพิ่มระดับ p62 ที่เกิดจากการอยู่ในตำแหน่งที่ผิดของ ATG9 (50-52)

ส่วน PINK1 และ Parkin มีความสัมพันธ์กับไมโตคอนเดรีย โดย PINK1 สามารถนำ Parkin สู่ไมโตคอนเดรีย ซึ่งกระตุ้นการย่อยสลายของไมโตคอนเดรียที่เสียหายโดย autophagy การกลายพันธุ์ของ PINK1 หรือ Pakin จะทำลายหน้าที่นี้ไป (50,51)

การศึกษาก่อนหน้านี้ สนับสนุนว่า oxidative stress และความบกพร่องของระบบการซ่อมแซม DNA อาจทำให้เกิด PD โดยคนไข้ PD แสดง polymorphism ของยีนที่ซ่อมแซม DNA เช่น XRCC1, XRCC3 และ APE1 ซึ่งเกิดจาก oxidative stress มีการศึกษาพบว่าความสามารถของ NER อาจบกพร่องในคนไข้ PD ที่มียีนกลายพันธุ์ เช่น LRRK2

(G2019S) และ (R1441G) และ การกลายพันธุ์ของ excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการทำงานของ NER ซึ่งการกลายพันธุ์ของยีนเหล่านี้ จะเพิ่มการเสียหายของเซลล์ประสาท dopaminergic การสูญเสียเซลล์ประสาทในบริเวณ striatal การทำลาย DNA และเกิดการรวมตัวของ α- synuclein และการมีรูปร่างที่ผิดปกติของไมโตคอนเดรีย รวมถึงลักษณะต่างๆ ของความแก่ที่ปรากฏก่อนเวลา เช่น การลดลงของ autophagy และเพิ่ม cellular senescence และการรักษาด้วย rapamycin สามารถเหนี่ยวนำการเกิด autophagy และช่วยลดลักษณะของ cell senescence ในหนู (51,52)

การศึกษาสารสำคัญในกลุ่ม polyamines ได้แก่ putrescine, spermidine และ spermine ยกตัวอย่างการศึกษาในหนู พบว่าการให้อาหารที่อุดมไปด้วย polyamines และ rapamycin มีผลเพิ่มช่วงชีวิต (53,54) และในปีเดียวกันนั้น การศึกษาโดย Eisenberg และคณะมีการใช้ spermidine ที่กระตุ้น autophagy สามารถเพิ่มช่วงชีวิตในยีสต์ แมลงวัน และหนอน (55)

Spermidine ให้ผลบวกในนีมาโทด โดยการลด α-synuclein ซึ่งมีหน้าที่ทำให้เกิดการสูญเสียของเซลล์ประสาทประเภท dopaminergic ในการศึกษาเดียวกันนี้การให้ spermidine กับแมลงวันยับยั้งการตายก่อนวัย โดยกดการแสดงออกของ heterologous human α-synuclein (56)

4) Amyotrophic lateral sclerosis (ASL)

การศึกษาพบการกลายพันธุ์ของยีน เช่น SOD1, TAR DNA - binding protein43 (TDP-43), OPTN, fused in sarcoma (FUS), p62 และ chromosome 9 open reading frame 72 (C9ORF72) เป็นสาเหตุของ ALS ชนิดถ่ายทอดทางพันธุกรรม (57) การศึกษาพบว่ายีนที่เกี่ยวข้องกับ ALS มีหลายยีนที่เกี่ยวข้องกับหน้าที่ของ autophagy หรือ ไลโซโซม ยกตัวอย่างกสรศึกษพบว่าการจับที่ผิดปกติระหว่าง SOD1 (G86R) ที่กลายพันธุ์กับ beclin1 อาจเปลี่ยนแปลง autophagy และการศึกษาในหนูที่มี SOD1 (G93A) กลายพันธุ์ พบการเพิ่มขึ้นของ beclin1 และ TFEB ในระยะเริ่มต้น โดยการแสดงออกมากกว่าปกติของ TFEB จะเพิ่มผลของ beclin1 แต่ในระยะกลางและระยะ

สุดท้ายของโรคนั้นหนูเหล่านี้ จะแสดงการลดลงของ beclin1 และ TFEB (58-59)

การรักษาด้วย trehalose ในหนูที่มี SOD1 (G93A) กลายพันธุ์ สามารถลดการรวมตัวของ SOD1 และ p62 และเหนี่ยวนำ autophagic flux โดยหยุดการเสื่อมของไมโตคอนเดรีย และ ลด oxidative stress ในกล้ามเนื้อ ทั้งสามารถขยายช่วงชีวิต และลดการพัฒนาของโรค โดยเพิ่มปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับ autophagy เช่น LC3, p62, ATG5 และ beclin1 (60-61)

การกลายพันธุ์ของยีน TDP-43 อีกสาเหตุหนึ่งของ ALS โดยการศึกษาพบว่า autophagy และ ubiquitin-proteasome system (UPS) เกี่ยวข้องในการกำจัด TDP-43 โดยจะกำจัด TDP-43 ที่ละลายด้วย UPS และ TDP-43 ที่ไม่ละลายด้วย autophagy และการศึกษาเนื้อเยื่อของ ALS แสดงการรวมตัวที่ผิดปกติของ TDP-43 ในไซโตพลาสซึม ซึ่งไม่สามารถย่อยสลายได้ด้วย adaptor protein ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของ TDP-43 หรือการกลายพันธุ์ของ adaptor protein แต่การรักษาด้วย autophagy inducer เช่น rapamycin และ spermidine ลดการรวมตัวของ TDP-43 ในสมองของหนู TDP-43 Tg และช่วยปรับปรุงการทำงานของการเคลื่อนไหวร่างกาย (62-63)

การกลายพันธุ์ที่พบบ่อยใน ALS อีกชนิด คือ มีการซ้ำของ haxanucleotide (GGGGCC) ใน C9ORF72 โดยการศึกษาพบว่า C9ORF72 จะเกี่ยวข้องกับการควบคุมการเคลื่อนย้ายของเอนโดโซมที่ขึ้นกับ RAB สำหรับหน้าที่การขนส่งของเอนโดโซม และ autophagy และการศึกษาในหนูที่ขาด C9ORF72 พบการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของอวัยวะในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น ม้าม ตับ และต่อมน้ำเหลือง และพบการรวมตัวของ macrophage และการเพิ่มของระดับโปรตีนของไลโซโซม ดังนั้นการขาดหายไปของ C9ORF72 เป็นสาเหตุให้สูญเสียหน้าที่ของ autophagy และ endocytosis (64)

บทสรุป

ในบทความนี้ได้รวบรวมผลการศึกษาที่มีความเป็นไปได้ของความเชื่อมโยงระหว่างความบกพร่องของกลไกของ autophagy และปัจจัยที่ทำให้เกิด cell aging เช่น oxidative stress, DNA damage , telomere shortening และ SASP ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับ autophagy และพบว่าความสัมพันธ์ระหว่าง aging กับ autophagy ที่ผิดปกติ

อาจเร่งให้เกิดพยาธิสภาพของโรคที่สัมพันธ์กับ aging โดยกลไกของ autophagy ที่บกพร่องอาจสนับสนุน AD, PD, HD และ ALS ให้เกิดขึ้น และยังสนับสนุนความเป็นพิษที่เกิดจากการรวมตัวของโปรตีน ภายใต้พยาธิสภาพของโรคดังที่กล่าวไปข้างต้น และการเพิ่ม autophagy ทั้งทางเภสัชวิทยา และการเปลี่ยนแปลงพันธุกรรม พบว่าสามารถรักษาและบรรเทาโรคในสัตว์ทดลองจากหลายการศึกษา แต่การมีกลยุทธ์ที่แม่นยำมีความจำเป็นในการควบคุม autophagy ที่อาจส่งผลกระทบต่อสมดุลของเซลล์ อีกทั้งการเข้าใจกลไกของ autophagy ในการเกิด aging อาจทำให้ได้ข้อมูลที่มีศักยภาพสำหรับการประยุกต์ใช้ในทางคลินิกสำหรับรักษาโรคที่สัมพันธ์กับ aging ได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. Cell. 2005;120:483–495. doi: 10.1016/j.cell.2005.02.001.
2. Henriques CM, Ferreira MG. Consequences of telomere shortening during lifespan. Curr Opin Cell Biol. 2012;24:804–808. doi: 10.1016/j.ceb.2012.09.007.
3. Yao Y, Chinnici C, Tang H, Trojanowski JQ, Lee VM, Praticò D. Brain inflammation and oxidative stress in a transgenic mouse model of Alzheimer-like brain amyloidosis. J Neuroinflammation. 2004;1:21. doi: 10.1186/1742-2094-1-21.
4. Klionsky DJ. Autophagy revisited: a conversation with Christian de Duve. Autophagy, 2008, 4(6):740–7433.
5. Loos B, Engelbrecht AM, Lockshin RA, Klionsky DJ, Zakeri Z. The variability of autophagy and cell death susceptibility: unanswered questions. Autophagy, 2013, 9(9):1270–1285.
6. Kaipeng Jing & Kyu Lim Why is autophagy important in human diseases? Experimental & Molecular Medicine volume 44, pages 69–72(2012)
7. Ryter SW, Cloonan SM, Choi AM. Autophagy: a critical regulator of cellular metabolism and homeostasis. Mol Cells, 2013, 36(1):7–16.
8. Lipinski MM, Zheng B, Lu T, Yan Z, Py BF, Ng A, Xavier RJ,Li C, Yankner BA, Scherzer CR, Yuan J. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer’s disease. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(32):14164–14169.
9. Wei YH, Lee HC. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. Exp Biol Med (Maywood), 2002, 227(9):671–682.
10. Wohlgemuth SE, Seo AY, Marzetti E, Lees HA, Leeuwenburgh C. Skeletal muscle autophagy and apoptosis during aging: effects of calorie restriction and life-long

exercise. Exp Gerontol, 2010, 45(2):138–148.

11. Zheng T, Lu Y. Changes in SIRT1 expression and its downstream pathways in age-related cataract in humans. Curr Eye Res, 2011, 36(5):449–455.
12. Salminen A, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase (AMPK) controls the aging process via an integrated signaling network. Ageing Res Rev, 2012, 11(2):230–241.
13. Kadenbach B. Introduction to mitochondrial oxidative phosphorylation. Adv Exp Med Biol. 2012;748:1–11. doi: 10.1007/978-1-4614-3573-0_1.
14. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000;408:239–247. doi: 10.1038/35041687.
15. Li L, Chen Y, Gibson SB. Starvation-induced autophagy is regulated by mitochondrial reactive oxygen species leading to AMPK activation. Cell Signal. 2013;25:50–65. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.09.020.
16. Rabinovitch RC, Samborska B, Faubert B, Ma EH, Gravel SP, Andrzejewski S, Raissi TC, Pause A, St-Pierre J, Jones RG. AMPK maintains cellular metabolic homeostasis through regulation of mitochondrial reactive oxygen species. Cell Rep. 2017;21:1–9. doi: 10.1016/j.celrep.2017.09.026.
17. Sirbu BM, Cortez D. DNA damage response: three levels of DNA repair regulation. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5:a012724. doi: 10.1101/cshperspect.a012724.
18. Chen JH, Hales CN, Ozanne SE. DNA damage, cellular senescence and organismal ageing: causal or correlative? Nucleic Acids Res. 2007;35:7417–7428. doi: 10.1093/nar/gkm681.
19. Fleck O, Nielsen O. DNA repair. J Cell Sci. 2004;117:515–517. doi: 10.1242/jcs.00952.
20. Maher LJ., 3rd Indirect detection of DNA damage. Chem Biol. 2005;12:862–864. doi: 10.1016/j.chembiol.2005.08.002.

21. Hoeijmakers JH. DNA damage, aging, and cancer. N Engl J Med. 2009;361:1475–1485. doi: 10.1056/NEJMra0804615.
22. Swain U, Rao KS. Age-dependent decline of DNA base excision repair activity in rat cortical neurons. Mech Ageing Dev. 2012;133:186–194. doi: 10.1016/j.mad.2012.01.001.
23. Goukassian D, Gad F, Yaar M, Eller MS, Nehal US, Gilchrest BA. Mechanisms and implications of the age-associated decrease in DNA repair capacity. FASEB J. 2000;14:1325–1334. doi: 10.1096/fasebj.14.10.1325. 2000.
24. Hewitt G, Korolchuk VI. Repair, reuse, recycle: the expanding role of autophagy in genome maintenance. Trends Cell Biol. 2017;27:340–351. doi: 10.1016/j.tcb.2016.11.011.
25. Wang Y, Zhang N, Zhang L, Li R, Fu W, Ma K, Li X, Wang L, Wang J, Zhang H, Gu W, Zhu WG, Zhao Y. Autophagy regulates chromatin ubiquitination in DNA damage response through elimination of SQSTM1/p62. Mol Cell. 2016;63:34–48. doi: 10.1016/j.molcel.2016.05.027.
26. Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, Vuong N, Chen G, Chen HY, Bray K, Reddy A, Bhanot G, Gelinas C, Dipaola RS, Karantza-Wadsworth V, White E. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. Cell. 2009;137:1062–1075. doi: 10.1016/j.cell.2009.03.048.
27. Gillespie DA, Ryan KM. Autophagy is critically required for DNA repair by homologous recombination. Mol Cell Oncol. 2015;3:e1030538. doi: 10.1080/23723556.2015.1030538.
28. Eitan E, Hutchison ER, Mattson MP. Telomere shortening in neurological disorders: an abundance of unanswered questions. Trends Neurosci. 2014;7:256–263. doi: 10.1016/j.tins.2014.02.010.
29. Chin L, Artandi SE, Shen Q, Tam A, Lee SL, Gottlieb GJ, Greider CW, DePinho RA. p53 deficiency rescues the adverse effects of

telomere loss and cooperates with telomere dysfunction to accelerate carcinogenesis. Cell. 1999;97:527–538. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80762-X.

30. Aoki H, Iwado E, Eller MS, Kondo Y, Fujiwara K, Li GZ, Hess KR, Siwak DR, Sawaya R, Mills GB, Gilchrest BA, Kondo S. Telomere 3′ overhang-specific DNA oligonucleotides induce autophagy in malignant glioma cells. FASEB J. 2007;21:2918–2930. doi: 10.1096/fj.06-6941com.

31. Nassour J, Radford R, Correia A, Fusté JM, Schoell B, Jauch A, Shaw RJ, Karlseder J. Autophagic cell death restricts chromosomal instability during replicative crisis. Nature. 2019;565:659–663. doi: 10.1038/s41586-019-0885-0.

32. Rapisarda V, Borghesan M, Miguela V, Encheva V, Snijders AP, Lujambio A, O'Loghlen A. Integrin beta 3 regulates cellular senescence by activating the TGF-β pathway. Cell Rep. 2017;18:2480–2493. doi: 10.1016/j.celrep.2017.02.012.

33. Struewing IT, Durham SN, Barnett CD, Mao CD. Enhanced endothelial cell senescence by lithium-induced matrix metalloproteinase-1 expression. J Biol Chem. 2009;284:17595–17606. doi: 10.1074/jbc.M109.001735.

34. Liu YC, Gao XX, Chen L, You XQ. Rapamycin suppresses Aβ25-35- or LPS-induced neuronal inflammation via modulation of NF-KB signaling. Neuroscience. 2017;355:188–199. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.05.005

35. Shelton DN, Chang E, Whittier PS, Choi D, Funk WD. Microarray analysis of replicative senescence. Curr Biol. 1999;9:939–945. doi: 10.1016/S0960-9822(99)80420-5.

36. Acosta JC, O'Loghlen A, Banito A, Guijarro MV, Augert A, Raguz S, Fumagalli M, Da Costa M, Brown C, Popov N, Takatsu Y, Melamed

J, d'Adda di Fagagna F, Bernard D, Hernando E, Gil J. Chemokine signaling via the CXCR2 receptor reinforces senescence. Cell. 2008;133:1006–1018. doi: 10.1016/j.cell.2008.03.038.

37. Crişan TO, Plantinga TS, van de Veerdonk FL, Farcaş MF, Stoffels M, Kullberg BJ, van der Meer JW, Joosten LA, Netea MG. Inflammasome-independent modulation of cytokine response by autophagy in human cells. PLoS One. 2011;6:e18666. doi: 10.1371/journal.pone.0018666.
38. Nixon RA. Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease. J Cell Sci. 2007;120:4081–4091. doi: 10.1242/jcs.019265.
39. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. Biol Psychiatry. 2010;68:930–941. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.012.
40. Hung SY, Huang WP, Liou HC, Fu WM. Autophagy protects neuron from Abeta-induced cytotoxicity. Autophagy. 2009;5:502–510. doi: 10.4161/auto.5.4.8096.
41. Singh AK, Kashyap MP, Tripathi VK, Singh S, Garg G, Rizvi SI. Neuroprotection through rapamycin-induced activation of autophagy and PI3K/Akt1/mTOR/CREB signaling against amyloid-β-induced oxidative stress, synaptic/neurotransmission dysfunction, and neurodegeneration in adult rats. Mol Neurobiol. 2017;54:5815–5828. doi: 10.1007/s12035-016-0129-3.
42. Caccamo A, De Pinto V, Messina A, Branca C, Oddo S. Genetic reduction of mammalian target of rapamycin ameliorates Alzheimer's disease-like cognitive and pathological deficits by restoring hippocampal gene expression signature. J Neurosci. 2014;34:7988–7998. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0777-14.2014.

43. Krüger U, Wang Y, Kumar S, Mandelkow EM. Autophagic degradation of tau in primary neurons and its enhancement by trehalose. Neurobiol Aging. 2012;33:2291–2305. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.009.
44. Liu R, Barkhordarian H, Emadi S, Park CB, Sierks MR. Trehalose differentially inhibits aggregation and neurotoxicity of beta-amyloid 40 and 42. Neurobiol Dis. 2005;20:74–81. doi: 10.1016/j.nbd.2005.02.003.
45. Hensley K, Carney JM, Mattson MP, Aksenova M, Harris M, Wu JF, Floyd RA, Butterfield DA. A model for beta-amyloid aggregation and neurotoxicity based on free radical generation by the peptide: relevance to Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91:3270–3274. doi: 10.1073/pnas.91.8.3270.
46. Kovtun IV, Liu Y, Bjoras M, Klungland A, Wilson SH, McMurray CT. OGG1 initiates age-dependent CAG trinucleotide expansion in somatic cells. Nature. 2007;447:447–452. doi: 10.1038/nature057789.
47. Budworth H, Harris FR, Williams P, Lee DY, Holt A, Pahnke J, Szczesny B, Acevedo-Torres K, Ayala-Peña S, McMurray CT. Suppression of somatic expansion delays the onset of pathophysiology in a mouse model of Huntington's disease. PLoS Genet. 2015;11:e1005267. doi: 10.1371/journal.pgen.1005267.
48. Manley K, Shirley TL, Flaherty L, Messer A. Msh2 deficiency prevents in vivo somatic instability of the CAG repeat in Huntington disease transgenic mice. Nat Genet. 1999;23:471–473. doi: 10.1038/70598.
49. Gao R, Chakraborty A, Geater C, Pradhan S, Gordon KL, Snowden J, Yuan S, Dickey AS, Choudhary S, Ashizawa T, Ellerby LM, La Spada AR, Thompson LM, Hazra TK, Sarkar PS. Mutant huntingtin impairs PNKP and ATXN3,

disrupting DNA repair and transcription. Elife. 2019;8:e42988. doi: 10.7554/eLife.42988. 143.

50. Lopes da Fonseca T, Outeiro TF. ATP13A2 and alpha-synuclein: a metal taste in autophagy. Exp Neurobiol. 2014;23:314–323. doi: 10.5607/en.2014.23.4.314

51. Alegre-Abarrategui J, Christian H, Lufino MM, Mutihac R, Venda LL, Ansorge O, Wade-Martins R. LRRK2 regulates autophagic activity and localizes to specific membrane microdomains in a novel human genomic reporter cellular model. Hum Mol Genet. 2009;18:4022–4034. doi: 10.1093/hmg/ddp346.

52. Bento CF, Ashkenazi A, Jimenez-Sanchez M, Rubinsztein DC. The Parkinson's disease-associated genes ATP13A2 and SYT11 regulate autophagy via a common pathway. Nat Commun. 2016;7:11803. doi: 10.1038/ncomms11803.

53. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, Nadon NL, Wilkinson JE, Frenkel K, Carter CS, Pahor M, Javors MA, Fernandez E, Miller RA. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature, 2009, 460(7253):392–395.

54. Soda K, Dobashi Y, Kano Y, Tsujinaka S, Konishi F. Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. Exp Gerontol, 2009, 44(11):727–732.

55. Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, Büttner S, Ruckenstuhl C, Carmona-Gutierrez D, Ring J, Schroeder S, Magnes C, Antonacci L, Fussi H, Deszcz L, Hartl R, Schraml E, Criollo A, Megalou E, Weiskopf D, Laun P, Heeren G, Breitenbach M, Grubeck-Loebenstein B, Herker E, Fahrenkrog B, Fröhlich KU, Sinner F, Tavernarakis N, Minois N, Kroemer G, Madeo F. Induction of autophagy by spermidine

promotes longevity. Nat Cell Biol, 2009, 11(11):1305–1314.

56. Büttner S, Broeskamp F, Sommer C, Markaki M, Habernig L,Alavian-Ghavanini A, Carmona-Gutierrez D, Eisenberg T,Michael E, Kroemer G, Tavernarakis N, Sigrist SJ, Madeo F. Spermidine protects against α-synuclein neurotoxicity. Cell Cycle, 2014, 13(24):3903–3908

57. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. Nat Neurosci. 2014;17:17–23. doi: 10.1038/nn.3584.

58. Nassif M, Valenzuela V, Rojas-Rivera D, Vidal R, Matus S, Castillo K, Fuentealba Y, Kroemer G, Levine B, Hetz C. Pathogenic role of BECN1/Beclin 1 in the development of amyotrophic lateral sclerosis. Autophagy. 2014;10:1256–1271. doi: 10.4161/auto.28784.

59. Chen Y, Liu H, Guan Y, Wang Q, Zhou F, Jie L, Ju J, Pu L, Du H, Wang X. The altered autophagy mediated by TFEB in animal and cell models of amyotrophic lateral sclerosis. Am J Transl Res. 2015;7:1574–1587.

60. Goode A, Butler K, Long J, Cavey J, Scott D, Shaw B, Sollenberger J, Gell C, Johansen T, Oldham NJ, Searle MS, Layfield R. Defective recognition of LC3B by mutant SQSTM1/ p62 implicates impairment of autophagy as a pathogenic mechanism in ALS-FTLD. Autophagy. 2016;12:1094–1104. doi: 10.1080/15548627.2016.1170257.

61. Zhang X, Chen S, Song L, Tang Y, Shen Y, Jia L, Le W. MTOR-independent, autophagic enhancer trehalose prolongs motor neuron survival and ameliorates the autophagic flux defect in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Autophagy. 2014;10:588–602. doi: 10.4161/auto.27710.

62. Scotter EL, Vance C, Nishimura AL, Lee YB, Chen HJ, Urwin H, Sardone V, Mitchell JC, Rogelj B, Rubinsztein DC, Shaw CE.

Differential roles of the ubiquitin proteasome system and autophagy in the clearance of soluble and aggregated TDP-43 species. J Cell Sci. 2014;127:1263–1278. doi: 10.1242/jcs.140087.

63. Kawamata T, Akiyama H, Yamada T, McGeer PL. Immunologic reactions in amyotrophic lateral sclerosis brain and spinal cord tissue. Am J Pathol. 1992;140:691–707.

64. Farg MA, Sundaramoorthy V, Sultana JM, Yang S, Atkinson RA, Levina V, Halloran MA, Gleeson PA, Blair IP, Soo KY, King AE, Atkin JD. C9ORF72, implicated in amytrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia, regulates endosomal trafficking. Hum Mol Genet. 2014;23:3579–3595. doi: 10.1093/hmg/ddu068