ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

สำหรับคณะกรรมการบริการวิชาการ

รหัส 1015-1-000-004-12-2566

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 19 ธันวาคม พ.ศ. 2566

วันที่หมดอายุ 18 ธันวาคม พ.ศ. 2567

เรื่อง

Autophagy กับ การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่

ผู้เขียน

ผศ.ดร.ภญ.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบความสัมพันธ์ของกระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเองกับการต้านการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่
2. เพื่อให้ทราบความสัมพันธ์ของกระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเองกับการเพิ่มจำนวนไวรัสเด็งกี่

คำสำคัญ: กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง ไวรัสเด็งกี่ การเพิ่มจำนวนของไวรัส การต้านการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่

Keywords: autophagy dengue virus viral replication anti-viral dengue infection

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ชื่อเรื่อง

Autophagy กับ การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่

ชื่อผู้แต่ง

ผศ.ดร.ภญ.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์

สาขา

เภสัชวิทยาและเภสัชศาสตร์ชีวภาพ

Autophagy กับ การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่

บทคัดย่อ

กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง (autophagy) นั้นไม่เพียงเป็นระบบในการย่อยสลายโปรตีนส่วนเกินหรือออกาเนลล์ที่เสื่อมสภาพภายในเซลล์เท่านั้นแต่ยังมีบทบาทในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดที่ต้านการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ด้วย โดยมีการศึกษาพบว่าส่วนประกอบของไวรัสเด็งกี่ และส่วนของไวรัสจะรวมกันในโครงสร้างที่เรียกว่า autophagosome และโครงสร้างที่ซับซ้อนนี้จะถูกเคลื่อนย้ายไปที่ไลโซโซม เพื่อใช้เอนไซม์ของไลโซโซมทำการย่อยสลายต่อไป และการศึกษาจำนวนมากบ่งชี้ว่าไวรัสเด็งกี่สามารถเปลี่ยนแปลงกระบวนการ autophagy ที่ส่งผลให้ไวรัสเด็งกี่สามารถหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์จึงทำให้เพิ่มจำนวนภายในโฮสต์ได้

คำสำคัญ: กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง ไวรัสเด็งกี่ การเพิ่มจำนวนของไวรัส

Keywords: autophagy dengue virus viral replication

บทนำ

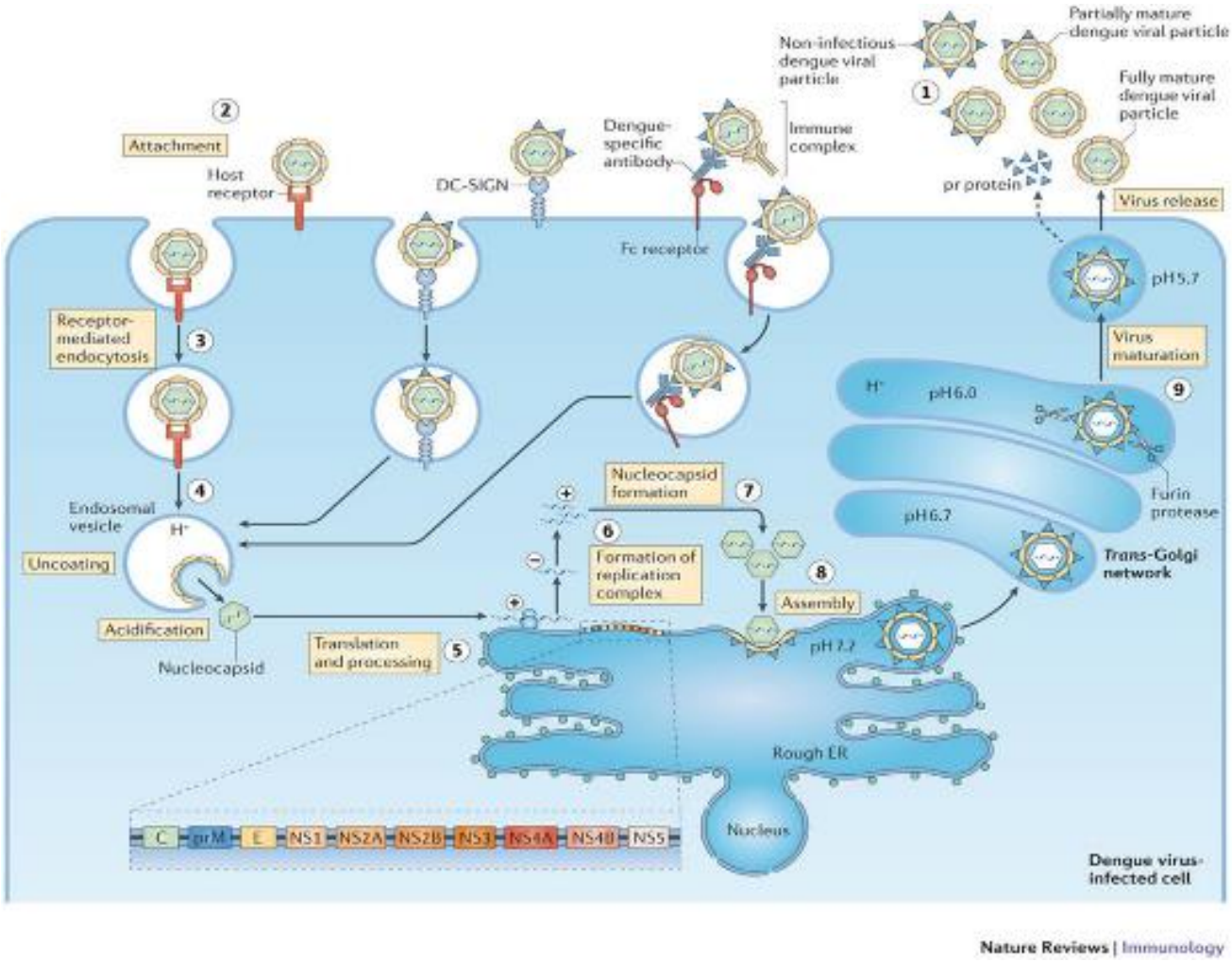
ไวรัสเด็งกี่จัดเป็นไวรัสที่พบการแพร่ระบาดไปทั่วโลกมากที่สุดในกลุ่มที่มียุงเป็นพาหะโดยจากสถิติพบการติดเชื้อทั่วโลกประมาณ 3.9 พันล้านคนต่อปี การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ส่วนใหญ่มักไม่แสดงอาการ แต่ก็พบว่าในผู้ติดเชื้อบางรายแสดงอาการทางคลินิกตั้งแต่ dengue fever และบางรายรุนแรงจนเกิด dengue hemorrhagic fever (DHF) และ dengue shock syndrome (DSS) ซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตของผู้ป่วย 15% (1-2) พบการศึกษาที่แสดงว่าทั้ง viral virulence factors และ host genetic factors นั้นเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของไข้เลือดออกชนิดรุนแรง (2)

กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง (autophagy) เป็นกระบวนการย่อยสลายที่พบในวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต มีความจำเป็นในการรักษาสมดุลของสิ่งมีชีวิต (homeostasis) และมีความจำเป็นต่อการกำจัดของเสีย และเชื้อโรคภายในเซลล์โดยระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์

พบการศึกษาที่แสดงว่า autophagy จำเป็นต้องใช้ส่วนประกอบของไวรัสสำหรับ pattern recognition receptor (PRR) เพื่อการกำจัดไวรัสโดย interferon (IFN) และการศึกษาจำนวนมากบ่งชี้ว่าไวรัสเด็งกี่ มีความสามารถในการหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์โดยเปลี่ยนแปลงกระบวนการ autophagy ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนไวรัสภายในโฮสต์ ดังนั้นในบทความนี้ผู้เขียนจะสรุป autophagy ที่เหนี่ยวนำโดยไวรัสเด็งกี่ ซึ่งจะแสดงทั้งบทบาทในการเอาชีวิตรอดทำให้สามารถเพิ่มจำนวนไวรัสในโฮสต์ และบทบาทในการมีฤทธิ์ต้านไวรัส เพื่อกำจัดไวรัสออกจากโฮสต์

ไวรัสเด็งกี่ (Dengue virus)

ไวรัสเด็งกี่อยู่ใน Flaviviridae family และ Flavivirus genus จัดเป็น enveloped (ss)+ RNA virus มีความยาวของนิวคลีโอไทด์ประมาณ 11000 เบส ประกอบด้วย ส่วน 5’ untranslated region (UTR) และ 3’ untranslated region (UTR) ที่ไม่ได้สร้างเป็นโปรตีนของไวรัสแต่พบว่ามีส่วนสำคัญในการเพิ่มจำนวนของไวรัส นอกจากนี้ยังประกอบด้วยส่วนโปรตีนโครงสร้าง (structural protein) ได้แก่ C prM และ E และส่วนโปรตีนที่ไม่ใช่โครงสร้าง (nonstructural protein) ได้แก่ NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B และ NS5 สามารถแบ่งได้เป็น 4 serotype ได้แก่ DENV1, DENV2, DENV3 และ DENV4 (รูปที่ 1) (3) ซึ่งมียุง *Aedes aegypti* และ *Aedes albopictus* เป็นพาหะหลักในการนำไวรัสเด็งกี่มาติดเชื้อในมนุษย์



รูปที่ 1 พันธุกรรม และการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในเซลล์ (3)

การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในเซลล์

ไวรัสเด็งกี่พบได้ในหลายรูปแบบโดยขึ้นกับระดับการตัดของโปรตีน precursor membrane (prM) ไวรัสเด็งกี่ในรูปแบบที่เรียกว่า fully immature dengue virus particles ประกอบด้วยโปรตีน prM ที่ไม่มีการตัดของโปรตีนทั้งหมดจึงไม่สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในเซลล์ได้ (non-infectious) ขณะที่หากโปรตีน prM มีการตัดของโปรตีนทั้งหมดจะพบไวรัสเด็งกี่ในรูปแบบที่เรียกว่า fully mature virus particles นอกจากนี้ยังพบไวรัสเด็งกี่ในรูปแบบที่เรียกว่า partially mature virus particles โดยพบว่าในรูปแบบนี้โปรตีน prM มีการตัดบางส่วน และไม่มีการตัดบางส่วน จากรูปที่ 1 เฉพาะ fully และ partially mature virus particles เท่านั้นที่สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อในเซลล์ได้ (infectious) (ขั้นที่ 1) กระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสเด็งกี่เริ่มขึ้นเมื่อไวรัสจับโดยตรงกับ host cell receptors ที่มีอยู่อย่างหลากหลาย หรือเมื่อ Fc portion

ของ antibody ต่อไวรัสเด็งกี่จับกับ Fc receptor บนเซลล์เป้าหมาย (target cells) (ขั้นที่ 2) และตามมาด้วยการเข้าสู่เซลล์ของไวรัสโดยกระบวนการ receptor-mediated endocytosis (ขั้นที่ 3) การเกิด acidification ของ endosomal vesicles กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไวรัสซึ่งเป็นผลจากการเกิด trimerization ของโปรตีน envelope (E) ของไวรัสทำให้เกิดการเปิดของ fusion peptide ซึ่งมีผลกระตุ้นการรวมตัวระหว่างไวรัส และเยื่อหุ้มของ endosome ทำให้เกิดการปลดปล่อยของ nucleocapsid เข้าสู่ภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์ ส่วน RNA ของไวรัสถูกปลดปล่อยเข้าสู่ไซโตพลาสซึมและอยู่ที่ rough endoplasmic reticulum (ER) ของเซลล์ (ขั้นที่ 4) ที่ ER RNA ของไวรัสจะสร้างเป็นโปรตีนสายยาวสายเดี่ยว และถูกตัดด้วยเอนไซม์ protease ของไวรัส และโฮสต์ต่อไป (ขั้นที่ 5) ภายหลังการสังเคราะห์ viral replication complex แล้ว พบว่าการสร้างโปรตีนจะหยุดลง ขณะที่การสังเคราะห์ RNA เริ่มขึ้นด้วยการถอดรหัส RNA สายลบ แล้วตามมาด้วยการเพิ่มจำนวน RNA ของไวรัส (ขั้นที่ 6) RNA ที่สังเคราะห์ใหม่นี้จะถูกหุ้มด้วยโปรตีน capsid (C) ซึ่งจะสร้างเป็น nucleocapsid (ขั้นที่ 7) การรวมตัวของไวรัสเกิดขึ้นที่พื้นผิวของ ER เมื่อ nucleocapsid เข้าสู่ภายใน ER lumen จะทำให้เกิด non-infectious , immature viral particles ขึ้น (ขั้นที่ 8) immature viral particles จะถูกขนส่งผ่าน golgi สู่ส่วน *trans*-golgi network ที่จะเกิด acidification ขึ้นมีผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของไวรัส และเปิดส่วน furin cleavage sites โดย host protease furin จะตัดระหว่าง pr protein และ M protein และพบว่า pr protein จะยังคงอยู่จนกระทั่งไวรัสถูกปลดปล่อยเข้าสู่สภาวะที่มีความเป็นกลางของสิ่งแวดล้อมภายนอก (ขั้นที่ 9)

Autophagy

Autophagy เป็นกระบวนการที่มีความเฉพาะเจาะจงในการจดจำ และย่อยสลายสารหรือโมเลกุลที่มีความเฉพาะ ซึ่งติดตามโดย ubiquitination โดยโปรตีนในกลุ่ม E3 ligase family เช่น tripatite motif (TRIM) (4) โดยขึ้นกับสารหรือโมเลกุลที่ถูกจัดแยกสำหรับทำลายเรียกว่า selective autophagy ซึ่งสามารถแบ่งประเภทได้ดังนี้

1. Mitophagy (ไมโตคอนเดรียที่เสียหาย)
2. Pexophagy (peroxisome)
3. Ribophagy (ribosomes)
4. ER-phagy (ER)
5. Glucophagy (glycogen)

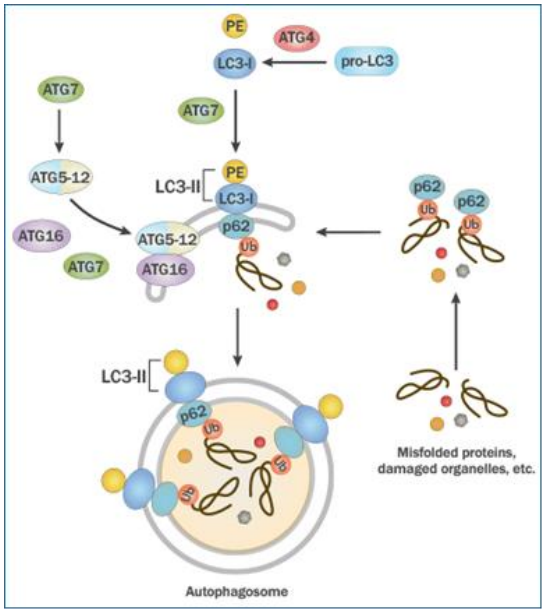
6. Xenophagy (เชื้อโรค)
7. Lipophagy (lipid droplet)

โดยเฉพาะ xenophagy เป็นชนิดของ selective autophagy ที่มีความไวเฉพาะต่อเชื้อโรคภายในเซลล์ เช่น ไวรัส โดยกระบวนการ xenophagy จะทำให้เชื้อโรคเหล่านี้ถูกย่อยสลายโดย autophagosome

แม้ autophagy จะซับซ้อนแต่มีกลไกระดับเซลล์ที่สอดประสานกันได้ดี ซึ่งสามารถแบ่งย่อยขั้นตอนกระบวนการเกิด autophagy ได้ดังนี้

1. Induction
2. Nucleation
3. Elongation
4. Fusion
5. Degradation

โดยในกระบวนการเกิด autophagy เซลล์จะถูกกระตุ้นให้สร้าง autophagosome และจากการศึกษาพบว่าเยื่อหุ้ม autophagosome มีโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบสำคัญคือ microtubule-associated protein 1A/1B light chain 3 (MAP1-LC3 หรือ LC3s) และในมนุษย์พบยีน *LC3s* สามชนิด ได้แก่ *LC3-A*, *LC3-B* และ *LC3-C* โดย *LC3-A* จะพบในบริเวณ perinuclear และ nucleus ขณะที่ *LC3-B* จะพบกระจายทั่วไปในส่วน cytoplasm และ ในบริเวณ nucleolus ส่วน *LC3-C* พบใน cytoplasm และ nucleus ยกเว้นบริเวณ nucleolus การพบการกระจายตัวที่แตกต่างกันเช่นนี้อาจบ่งบอกหน้าที่ที่แตกต่างกันในกระบวนการ autophagy (5) โดยพบว่าโปรตีน LC3-I สร้างจากโปรตีน proLC3 ซึ่งมีขนาด 30 kDa โดยจะมีเอนไซม์ Atg4 โดยโปรตีน LC3-I ซึ่งอยู่ในรูป free form หากเกิดการสร้าง autophagosome โปรตีน LC3-I ซึ่งอยู่ในรูป free form จะถูกกระตุ้นด้วยเอนไซม์ Atg7 และเอนไซม์ Atg3 มีผลให้โปรตีน LC3-I เกิดการ conjugate กับ phosphatidylethanolamine (PE) ได้เป็นโปรตีน LC3-II โดยพบโปรตีน LC3-II ได้ทั้งภายใน และภายนอกเยื่อหุ้ม autophagosome โดยในส่วนด้านในเยื่อหุ้มจะถูกย่อยด้วย hydrolase ขณะส่วนด้านนอกเยื่อหุ้มจะอยู่ในส่วน cytoplasm (รูปที่ 2) (6)



รูปที่ 2 กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง (autophagy) (6)

ATG7 เป็นโปรตีนที่มีความสำคัญในกระบวนการ autophagy โดยจะกระตุ้นการสร้าง ATG5-ATG12-ATG16 complex ซึ่งจะร่วมกับโปรตีน LC3-II มีบทบาทสำคัญในการสร้าง autophagosome ส่วน adaptor protein SQSTM1/p62 จะจับอย่างเฉพาะเจาะจงกับโปรตีนที่จำเพาะหลายๆชนิด โดยการใช้ส่วนที่เรียกว่า ubiquitin-binding domain แล้วทำให้โปรตีนเหล่านั้นจับกับโปรตีน LC3-II ซึ่งจะพบในส่วนเยื่อหุ้มด้านในของ autophagosome ผ่านบริเวณที่เรียกว่า LC3 interacting region (LIR) มีผลให้เกิด sequestration ของโปรตีนหรือโมเลกุลที่เฉพาะใน autophagosome และเกิดการย่อยสลายของโปรตีนหรือโมเลกุลที่เฉพาะนั้น ๆ ด้วยเอนไซม์ในไลโซโซม (6)

จากการศึกษาพบว่าเซลล์จะถูกเหนี่ยวนำให้เกิดกระบวนการ autophagy ในหลาย ๆ สภาวะ เช่น การอดอาหาร การขาด growth factor และ immune factor หรือแม้แต่การติดเชื้อโรคบางชนิด เช่น การทำงานของ macrophage เพื่อกำจัดการติดเชื้อ *Mycobacterium tuberculosis* พบว่าขึ้นอยู่กับกระบวนการ autophagy ซึ่งเป็นกลไกทางระบบภูมิคุ้มกันที่สำคัญที่สุดในการตอบสนองของเซลล์ต่อการติดเชื้อชนิดนี้ ดังนั้นหากมีความบกพร่องของกระบวนการเกิด autophagy ภายในเซลล์จึงทำให้เกิดโรคหลาย ๆ ชนิด เช่น มะเร็ง โรคเกี่ยวกับการเสื่อมของเซลล์ประสาท และโรคติดเชื้อชนิดต่าง ๆ (7)

การติดเชื้อไวรัสเด็งกี่กับ Autophagy

มีการศึกษาที่ได้แสดงให้เห็นเป็นครั้งแรกว่าการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่เหนี่ยวนำการสร้าง autophagosomes และเพิ่มระดับโปรตีน LC3-II ที่รวมตัวกันใน autophagy ภายในเซลล์ที่ติดเชื้อซึ่งช่วยเพิ่มจำนวนไวรัส ยิ่งกว่านั้น ER stress ที่เหนี่ยวนำโดยไวรัสเด็งกี่ สามารเพิ่มการเกิด autophagy และเพิ่มจำนวนไวรัสผ่าน unfolded protein signaling pathways ดังนั้นการควบคุม autophagy ของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในหนู mice จึงมีนัยสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสรีรวิทยาซึ่งรวมถึง ปริมาณไวรัส (virus titer) และอัตราการรอดชีวิต (survival rate) แต่การศึกษา ณ ปัจจุบัน แสดงให้เห็นว่า autophagy มีบทบาทที่แตกต่างกันต่อพยาธิวิทยาของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่โดยขึ้นกับหลายปัจจัย เช่น สายพันธุ์ของไวรัส ชนิดของเซลล์ สภาวะของเซลล์ หรือ สภาพแวดล้อม (8)

บทบาทของ Autophagy ในการเพิ่มการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่

การศึกษามากมายแสดงให้เห็นว่า autophagy มีหน้าที่ช่วยในการเพิ่มจำนวนไวรัสเด็งกี่ในวงจรชีวิตของไวรัสเด็งกี่ภายในเซลล์ ผ่านการเป็นแหล่งที่อยู่ให้ไวรัสเพิ่มจำนวน (9) และยับยั้ง ER homeostasis อีกทั้งยังรักษาระดับการมีชีวิตรอด และควบคุม lipid metabolism (10)

ในระหว่างเริ่มต้นการเพิ่มจำนวนไวรัสเด็งกี่จะพบ autophagy-associated docking site สำหรับโปรตีนของไวรัสที่จำเป็นในการเพิ่มจำนวน เช่น NS1 NS4A และ NS4B ที่ amphisomes ซึ่งเกิดจากการรวมตัวกันของออกาเนลล์ระหว่าง autophagosomes กับ endosomes (9) การเพิ่มจำนวนของไวรัสเด็งกี่และการสร้างโปรตีนไม่ได้เกิดเฉพาะที่ ER เท่านั้น เพียงแต่ไวรัสเด็งกี่ใช้เยื่อหุ้มของ ER เท่านั้น ดังนั้น การนำกลับมาใช้ และการสลายของเยื่อหุ้ม ER จึงจำกัดการเพิ่มจำนวนของไวรัสเด็งกี่ มีโปรตีนที่มีกลุ่มยีนมีลำดับเบสคล้ายกับ 134, member B (FAM134B) ซึ่งเป็น reticulophagy receptor ช่วยกระตุ้นการสลายของ ER ที่เหนี่ยวนำโดยโปรตีน NS2B3 ของไวรัสเด็งกี่โดยกระตุ้นการตัดของ FAM134B จึงยับยั้ง reticulophagy pathway (11) ซึ่งช่วยเพิ่มจำนวนไวรัสเด็งกี่ ในทางตรงกันข้าม BPI fold-containing family B member 3 (BPIFB3) ทำหน้าที่เป็น negative regulator ของ FAM134B ที่กระตุ้น reticulophagy pathway โดยการควบคุมเยื่อหุ้มของ ER สำหรับไวรัสเด็งกี่บน ER การศึกษาในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าโปรตีน NS1 ของไวรัสเด็งกี่ ทำหน้าที่เป็น autophagy-associated protein Beclin-1 ทำให้เกิด autophagy จึงยับยั้งการเกิด apoptosis ของเซลล์ที่ติดเชื้อ และสนับสนุนการเพิ่มจำนวนของไวรัส (12)

ไวรัสเด็งกี่ควบคุม Lipid metabolism ของโฮสต์ โดยการสังเคราะห์ไขมัน และสร้าง lipid droplets(LDs) โดยการกระตุ้น sterol regulatory element binding protein (SREBP) ยิ่งกว่านั้น SREBP cleavage-activating protein (SCAP) ที่เป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ SREBP พบว่ายับยั้งการย่อยสลายของโปรตีน NS2B และ NS3 ของไวรัสเด็งกี่ใน STING-IFN signaling (13)

ปฏิกิริยาระหว่างโปรตีน NS4A ของไวรัสเด็งกี่ กับ ancient ubiquitous protein 1 (AUP-1) นำสู่การเคลื่อนย้ายของ AUP-1 จาก lipid droplets (LDs) สู่ autophagosomes ส่งผลให้มีการผลิตไวรัส และเกิด lipophagy ที่ช่วยย่อยสลาย LDs (14)

สำหรับ antibody-dependent enhancement (ADE) ของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่เป็นที่ทราบกันดีว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญในการเกิดไข้เลือดออกชนิดรุนแรง (severe dengue disease) โดยเกิดจากการติดเชื้อครั้งแรกที่มีการสร้าง antibody และเมื่อคนไข้มีการติดเชื้อครั้งที่สอง (secondary infection) ด้วย serotype ที่ต่างจากการติดเชื้อครั้งแรก จากการศึกษา extrinsic ADE pathway พบว่า cross-reactive หรือ sub-neutralizing antibodies ช่วยให้ไวรัสเด็งกี่สามารถจับกับ Fc**γ** receptors-bearing monocytes หรือ macrophages และ Fc**γ** receptors จากเซลล์ชนิดอื่น ๆ ได้ ขณะที่ intrinsic ADE pathway พบการรวมตัวกันระหว่าง antibody และ virion complex ที่ยับยั้ง cytokine ภายในเซลล์ และสัญญาณของ PRRs จึงมีผลเพิ่มจำนวนของไวรัสเด็งกี่ (15) และพบการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ภายใต้การจำลองการเกิด ADE สามารถเหนี่ยวนำ autophagic proteins ATG5-ATG12 ที่พบว่ากดการแสดงออกของการส่งสัญญาณของ RLR-IFN ได้ (16)

Autophagy กับหน้าที่ในการต้านการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่

Autophagy ไม่เป็นเพียงระบบการย่อยสลายของเซลล์เพื่อรักษาสมดุลของเซลล์ แต่เพื่อช่วยกำจัดเชื้อโรค เช่น ไวรัส พบการศึกษาที่แสดงว่าไวรัสเด็งกี่สามารถเพิ่มจำนวนใน autophagosome และการยับยั้งการรวมกันระหว่าง autophagosome กับ ไลโซโซม สามารถเพิ่มการแสดงออกของ RNA ของไวรัส และ การผลิต virion ภายนอกเซลล์ได้แม้เพียงเล็กน้อยก็ตาม (9,17-18) แต่จะอย่างไรการค้นพบนี้เสนอว่าการสลายของ autophagic ผ่าน autolysosome อาจช่วยกำจัดไวรัสเด็งกี่ และในระยะสุดท้ายของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่พบการเพิ่มขึ้นของ caspase ซึ่งเหนี่ยวนำ Beclin-1 มีผลให้เกิด apoptosis ของเซลล์ที่ติดเชื้อ (12)

การศึกษา T-cell immunoglobulin และ mucin domain 1 (TIM-1) ที่ทำหน้าที่เสมือนเป็น signal receptor ที่กระตุ้น autophagy ที่เหนี่ยวนำโดยไวรัสเด็งกี่ ซึ่งช่วยกำจัด apoptotic body โดย autophagy

(19) สนับสนุนว่า autophagy อาจกำจัดไวรัสด้วยระบบการย่อยสลายของเซลล์ หรือ apoptosis ในระยะสุดท้ายของการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ แต่จะอย่างไรความสัมพันธ์ที่เกี่ยวข้องกันระหว่าง autophagy ในการควบคุมการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ ยังต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

บทสรุป

บทความนี้เป็นเพียงส่วนหนึ่งของการศึกษาที่มีการเผยแพร่ถึงความเกี่ยวข้อง ตลอดจนความสัมพันธ์ของบทบาทของ autophagy กับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ แต่ ณ ปัจจุบัน พบว่ายังมีการศึกษาบทบาท และกลไกระดับโมเลกุลระหว่าง autophagy และการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่มากมาย เพื่อให้เข้าใจบทบาท และกลไกของ autophagy กับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ที่แท้จริงจึงยังต้องมีการศึกษเพิ่มเติม และมีการนำผลการศึกษาเหล่านั้นทั้งที่เสร็จสิ้นแล้ว และกำลังดำเนินการมารวบรวมและสรุป เพราะในขณะนี้นอกจากวัคซีนที่มีเพียงไม่กี่ชนิดที่ถูกยอมรับให้นำมาใช้เพื่อช่วยป้องกันการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่โดยวัคซีนที่ใช้อยู่ยังมีข้อจำกัด และยังมีคำถามเกี่ยวกับประสิทธิภาพของวัคซีนเอง ประกอบกับยังไม่มีการรักษาการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ในมนุษย์ที่มีความเฉพาะเจาะจง และมีประสิทธิภาพสูง ดังนั้นการเข้าใจบทบาท และกลไกที่แท้จริงระหว่าง autophagy กับการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่นั้นจึงมีความสำคัญ เพราะอาจเป็นหนทางในการค้นหา และพัฒนายาต้านไวรัสเด็งกี่ หรือแม้แต่วิธีการรักษาการติดเชื้อไวรัสเด็งกี่ที่มีประสิทธิภาพ และมีความเฉพาะเจาะจงมากขึ้นในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. Nature. 2013;496:504–507.

2. Bhatt P, Sabeena SP, Varma M, Arunkumar G. Current understanding of the pathogenesis of dengue virus infection. Curr

Microbiol. 2021;78:17–32.

3. G Screaton, J Mongkolsapaya, S Yacoub, C Roberts. New insights into the immunopathology and control of dengue virus infection Nature Reviews Immunology, 2015•nature.com

4. Janku F, McConkey DJ, Hong DS, Kurzrock R. Autophagy as a target for anticancer therapy. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8: 528–539.
5. He, C.; Klionsky D.J. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. Annu Rev Genet.2009; 43, 67-93.
6. Komatsu M, Waguri S, Chiba T, Murata S, Iwata J, Tanida I, et al. Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. Nature. 2006 Jun 15;441(7095)
7. Liang C, Oh BH, Jung JU. Novel functions of viral anti-apoptotic factors. Nat Rev Microbiol. 2015;13:7–12. doi: 10.1038/nrmicro3369.
8. Lee YR, Lei HY, Liu MT, et al. Autophagic machinery activated by dengue virus enhances virus replication. Virology. 2008;374: 240–248.
9. Panyasrivanit M, Khakpoor A, Wikan N, Smith DR. Colocalization of constituents of the dengue virus translation and replication machinery with amphisomes. J Gen Virol. 2009;90: 448–456.
10. Heaton NS, Randall G. Dengue virus-induced autophagy regulates lipid metabolism. Cell Host Microbe. 2010;8:422–432.
11. Lennemann NJ, Coyne CB. Dengue and Zika viruses subvert reticulophagy by NS2B3-mediated cleavage of FAM134B. Autophagy. 2017;13:322–332.
12. Lu ZY, Cheng MH, Yu CY, Lin YS, Yeh TM, et al. Dengue nonstructural protein 1 maintains autophagy through retarding caspase-mediated cleavage of Beclin-1. Int J Mol Sci. 2020;21: 9702.
13. Liu H, Zhang L, Sun J, et al. Endoplasmic reticulum protein SCAP inhibits dengue virus NS2B3 protease by suppressing its K27-linked polyubiquitylation. J Virol. 2017;91:e02234–e02216.
14. Zhang J, Lan Y, Li MY, et al. Flaviviruses exploit the lipid droplet protein AUP1 to trigger lipophagy and drive virus production. Cell Host Microbe. 2018;23:819–831.

15. Shukla R, Ramasamy V, Shanmugam RK, Ahuja R, Khanna N. Antibody-dependent enhancement: a challenge for developing a safe dengue vaccine. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10: 572681.
16. Huang X, Yue Y, Li D, et al. Antibody-dependent enhancement of dengue virus infection inhibits RLR-mediated type-I IFNindependent signalling through upregulation of cellular autophagy. Sci Rep. 2016;6:22303.
17. Ke PY. The multifaceted roles of autophagy in flavivirus-host interactions. Int J Mol Sci. 2018;19:3940
18. Panyasrivanit M, Khakpoor A, Wikan N, Smith DR. Linking dengue virus entry and translation/replication through amphisomes. Autophagy. 2009;5:434–435.
19. Chu LW, Yang CJ, Peng KJ, et al. TIM-1 as a signal receptor triggers dengue virus-induced autophagy. Int J Mol Sci. 2019; 20:4893