ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

บทความวิชาการสำหรับการศึกษาต่อเนื่อง

รหัส 1015-1-000-001-01-2564

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 3 หน่วยกิต

วันที่รับรองบทความ 7 มกราคม พ.ศ. 2564

วันที่หมดอายุ 6 มกราคม พ.ศ. 2565

เรื่อง

บทบาทของ Autophagy กับการติดเชื้อไวรัส

ผู้เขียน

ภญ.ผศ.ดร.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์

วัตถุประสงค์

1. เพื่อเข้าใจบทบาทและหน้าที่ของ autophagy ในการระหว่างการติดเชื้อไวรัส
2. เพื่อเข้าใจกลไก autophagy ในการจำกัด หรือ เพิ่มจำนวนไวรัสในเซลล์
3. เพื่อเข้าใจกลไกของไวรัส ในการควบคุม autophagy

คำสำคัญ:กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง การติดเชื้อไวรัส การเพิ่มจำนวนไวรัส

Key word: Autophagy, Viral Infection, Viral replication

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ชื่อเรื่อง

บทบาทของ Autophagy กับการติดเชื้อไวรัส

ชื่อผู้แต่ง

ภญ.ผศ.ดร.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์ สาขา เภสัชศาสตร์ชีวภาพ

บทคัดย่อ

Autophagy เป็นกระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง ด้วยการรีไซเคิลสารหรือโมเลกุล ตลอดจนออร์กาเนลล์ที่เสียหาย และโปรตีนที่มีมากเกิน ภายในเซลล์เพื่อช่วยรักษาสมดุลภายในเซลล์ (homeostasis) ทั้งยังสอดประสานกับระบบภูมิคุ้มกันเมื่อมีการติดเชื้อไวรัส โดยหลังการติดเชื้อไวรัสพบว่า autophagy มีการเริ่มต้นกำจัดการติดเชื้อ โดยขนส่งอนุภาคไวรัสให้ไลโซโซมย่อย และกระตุ้นการจดจำโดยตัวรับของระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด ที่ส่งสัญญาณเหนี่ยวนำการจำกัดไวรัสโดย interferon (IFN) อย่างไรก็ตาม พบว่าไวรัสบางชนิดสามารถพัฒนากลไกต่อต้าน autophagy เพื่อหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์ และช่วยเพิ่มจำนวนไวรัสในเซลล์โฮสต์ ในบทความนี้จะรวบรวมการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่า autophagy ป้องกันการติดเชื้อไวรัสได้อย่างไร และไวรัสมีกลไกการยับยั้งและใช้ประโยชน์จาก autophagy เพื่อทำลายการตรวจหาไวรัสโดยระบบภูมิคุ้มกันได้อย่างไร ดังนั้นการเข้าใจถึงความสัมพันธ์ระหว่าง autophagy และการติดเชื้อไวรัส จะช่วยนำสู่การพัฒนายา หรือการรักษาเพื่อต่อต้านไวรัสที่มีประสิทธิภาพ เพื่อเอาชนะโรคติดเชื้อไวรัสในมนุษย์

เนื้อหา

บทนำ

Autophagy เป็นกระบวนการย่อยสลายที่ถูกสงวนไว้ในวิวัฒนาการของสิ่งมีชีวิต มีความจำเป็นในการรักษาสมดุลของสิ่งมีชีวิต (homeostasis) และช่วยกำจัดของเสียและเชื้อโรคภายในเซลล์โดยระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์ (1)

Autophagy จึงเป็นผลจากการติดเชื้อที่เกิดจากความเครียดของเซลล์จากการติดเชื้อ และการเพิ่มจำนวนของไวรัส (2) autophagy เป็นกระบวนการที่มีความเฉพาะเจาะจงในการจดจำ และย่อยสลายสารหรือโมเลกุลที่มีความเฉพาะ ซึ่งติดตามโดย ubiquitination โดยโปรตีนในกลุ่ม E3 ligase family เช่น tripatite motif (TRIM) (3) โดยขึ้นกับสารหรือโมเลกุลที่ถูกจัดแยก สำหรับทำลายเรียกว่า selective autophagy ซึ่งสามารถแบ่งได้ดังนี้ mitophagy (ไมโตคอนเดรียที่เสียหาย), pexophagy (peroxisome), ribophagy (ribosomes), ER-phagy (ER), glucophagy (glycogen), Xenophagy (เชื้อโรค) และ lipophagy (lipid droplet) (4) โดยเฉพาะ xenophagy เป็นชนิดของ selective autophagy ที่มีความไวเฉพาะต่อเชื้อโรคภายในเซลล์ เช่น ไวรัส และนำเชื้อโรคเหล่านี้ให้ย่อยสลายโดย autophagosome

Autophagy จะทำลายส่วนประกอบของไซโตพลาสซึมในระยะเริ่มต้นของการติดเชื้อ โดยการกระตุ้นของระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด เพื่อสลายและกำจัดไวรัสที่รุกรานเซลล์ (5) และช่วยให้มีการตอบสนองของระบบ adaptive immune ต่อแอนติเจนในระยะท้ายของการติดเชื้อ (6)

ถึงแม้ autophagy จะมีวัตถุประสงค์หลักเพื่อกำจัดไวรัส แต่ไวรัสบางชนิดสามารถต้าน และพัฒนากลยุทธ์ที่หลากหลาย เพื่อยับยั้ง หลบหลีก และควบคุมขั้นตอนต่างๆ ของ autophagy เพื่อประโยชน์ในการรอดชีวิตและเพิ่มจำนวนของไวรัส โดยไวรัสเหล่านี้จะอยู่ในเยื่อหุ้มของ autophagosome ที่ป้องกันสภาพแวดล้อมภายนอก และใช้พลังงานและ metabolite ที่สร้างโดย autophagy โดยสรุปไวรัสเหล่านี้ยับยั้ง autophagy เพื่อหลีกเลี่ยงการย่อย และใช้ autophagosome เป็นที่เพิ่มจำนวน

การยับยั้ง autophagy โดยไวรัส

Autophagy ซับซ้อนแต่มีกลไกระดับเซลล์ที่สอดประสานกันได้ดีซึ่งสามารถแบ่งย่อยขั้นตอน ได้แก่ Induction, nucleation, elongation, fusion และ degradation (7) ไวรัสมีการพัฒนากลยุทธ์ต่างๆ ในการหลบหลีก และใช้ประโยชน์ autophagy เพื่อประโยชน์ในการเพิ่มจำนวนของตัวมันเอง โดยการยับยั้งขั้นตอนของ autophagy

mTOR เป็นศูนย์กลางของการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์โดยการกระตุ้นกระบวนการ anabolic-metabolic เช่น การสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์ และการยับยั้งกระบวนการ catabolic เช่น autophagy (8) ซึ่งพบว่าไวรัสบางชนิดจะกระตุ้นการทำงานของ mTORC1 นำไปสู่การกดการแสดงออกของ Beclin-1/PI3KIII complex ซึ่งนำไปสู่การยับยั้ง autophagy

HIV-1 ใช้โปรตีน envelope ในการกระตุ้น mTOR pathway ใน dendritic cells (DCs) ทำให้ยับยั้ง autophagy (9)

Kaposi’s sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) ใช้โปรตีน v-G protein-coupled receptor (v-GPCR) ซึ่งกระตุ้น mTOR pathway จึงส่งผลลบต่อการควบคุม autophagy (10) นอกไปจากการกระตุ้น mTOR, v-GPCR สามารถเลียนแบบการทำงานของ cellular homolog GPCR และลดการควบคุม autophagy โดยการยับยั้งการแสดงออกของ ATG14L (11)

Nucleation ของ phagophore เหนี่ยวนำโดย Beclin-1/PI3KIII complex (8)

Herpes simplex virus type1 (HSV-1) ที่มี neurovirulence factor ICP34.5 ซึ่งจะจับกับ Beclin-1 และยับยั้ง autophagy (12)

HCMV ที่มี TRS1 ซึ่งจัดเป็น functional homolog ของ ICP34.5 ก็ยับยั้ง autophagy เช่นกัน (13) โดย TRS1 จะจับกับ Beclin-1 ทางด้าน N-terminal และการจับนี้จำเป็นสำหรับการยับยั้ง autophagy นอกจาก TRS1 แล้ว พบว่า IRS1 ซึ่งเป็นโปรตีนอีกชนิดหนึ่งของ HCMV พบว่ายับยั้ง autophagy โดยการจับกับ Beclin-1 เช่นเดียวกัน (14)

ไวรัสจำนวนนับไม่ถ้วนมีการสร้าง viral BCL-2 (vBCL-2) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เลียนแบบ cellular counterpart (cBCL-2) และยับยั้ง autophagy โดยการจับ

โดยตรงกับ Beclin-1(15) ผลของการจับระหว่าง cBCL-2 กับ Beclin-1 จะแยก Beclin-1 จาก autophagy initiation complex จึงต่อต้านการสร้าง autophagosome (16)

KSHV มีcellular FLICE-like inhibitor protein (FLIP หรือ ORF71) ซึ่งเรียกว่า vFLIP ช่วยป้องกัน ATG3 จากการจับกับ LC3 ใน elongation process ของ autophagosome (17) และ KSHV ยังพบ K7 ซึ่งกระตุ้น Rubicon-Beclin-1 ในการต้านการทำงานของเอนไซม์ VPS34 ซึ่งยับยั้งการรวมตัวของ autophagosomes กับ lysosomes (18)

Autophagy เป็นกลไกช่วยเพิ่มจำนวนของไวรัส

ส่วนเยื่อหุ้มสองชั้น (double – membrane vesicle) (DMVs)) ใน autophagy จะถูกใช้เป็นแหล่งเพิ่มจำนวนของไวรัส การรวมตัวจำนวนมากของ DMVs ในเซลล์จะป้องกัน RNA ของไวรัสจากการตรวจพบโดย immune sensors และการย่อยทำลาย จึงสนับสนุนการเพิ่มจำนวนของไวรัสในเซลล์

Picornavirus

หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่า DMVs เกิดหลังมีการติดเชื้อ picornavirus

RNA ไวรัสขนาดเล็กเหล่านี้อาศัยประโยชน์จาก autophagosome ที่มีการสร้าง DMVs เพื่อการรวมตัวของ RNA และการเพิ่มจำนวนของไวรัส (19, 20) และ autophagy เหนี่ยวนำให้เกิดการปลดปล่อยไวรัสแบบ non-lytic ของ picornarvirus

Picornavirus จัดเป็น non-enveloped viruses ซึ่งมีความเชื่อเดิมๆ ว่าจะออกจากเซลล์ที่ติดเชื้อโดยการทำให้เซลล์แตกออกเท่านั้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาที่มากยิ่งขึ้น แสดงให้เห็นว่า Picornaviruses รวมถึง poliovirus และ coxsackieviruses สามารถแพร่กระจายระหว่างเซลล์โดยกลไก non-lytic ผ่าน extracellular microvesicle (EMVs) ได้ รวมถึง EMVs ที่เกิดจาก autophagosome (21, 22, 23) ไวรัสเหล่านี้จำเป็นต้องหลบซ่อนภายในเยื่อหุ้มภายในเซลล์โฮสต์ เพื่อป้องกันการทำลายโดยระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์

ไวรัสชนิดแรกที่พบว่ามีการใช้กลไกนี้ คือ poliovirus โดยการศึกษาปัจจุบันพบว่า poliovirus สามารถกระตุ้นการสร้าง autophagosome-like membrane เพื่อใช้ในการเพิ่มจำนวน RNA (RNA replication), virion maturation และ non-lytic cycle ในระหว่างการแพร่กระจายของเชื้อ (19, 21, 24)

Coronaviruses (CoVs)

เมื่อติดเชื้อ Coronaviruses (CoVs) เช่น severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) จะกระตุ้นการสร้าง DMVs ในเซลล์โฮสต์ และสร้าง replication and transcription complexes (RTCs) บน DMVs (25, 26) และการศึกษาพบว่า non-structural protein (NSP6) ของไวรัส สามารกระตุ้น autophagic pathway และจำกัดการสร้าง autophagosome ในเซลล์ที่ติดเชื้อ CoVs (27)) ส่วนกลไกที่แท้จริงที่ช่วยอธิบายทำไม CoVs จำกัดการสร้าง autophagosome นั้นยังคงเป็นปริศนาอยู่

Foot-and mouth disease virus (FMDV)

การสร้าง autophagosome ซึ่งอาศัย ATG5 และการกระจายตัวของ LC3 ในบริเวณ puncta vesicle จะกระตุ้นโดย non-structural protein (NSP) 2B, 2C และ 3A ของ FMDV ซึ่งถูกพบในบริเวณเดียวกับ LC3 และ VP1 ซึ่งเป็นโปรตีน capsid ของ FMDV ซึ่งพบบริเวณเดียวกับ p62 จะสนับสนุนการสร้าง autophagosome (28)

การศึกษาปัจจุบันระบุว่า การแสดงออกของ VP2 ซึ่งเป็น โปรตีน capsid ของ FMDV สามารถเหนี่ยวนำ autophagy ผ่าน EIF2S1-ATF4-AKT-mTor cascade โดย VP_2 จะจับกับ HSPB1 (heat shock protein beta-1) และช่วยเพิ่มสัญญาณ EIF2S1-ATP4 นำสู่การเกิด autophagy และเพิ่มจำนวน FMDV (29)

Hepatitis C virus (HCV)

ไวรัสตับอักเสบ C (HCV) เหนี่ยวนำ autophagy โดยกระตุ้นการรวมตัวของ autophagosome และ ใช้ประโยชน์จากเยื่อหุ้ม autophagosome ซึ่งเป็นบริเวณที่ไวรัสใช้เพิ่มจำนวน RNA (30, 31) อย่างไรก็ตาม ก็ยังมีข้อโต้แย้งว่า HCV สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการรวมตัวระหว่าง autophagosome และ lysosomes

แต่การศึกษาส่วนใหญ่มุ่งเน้นไปที่ HCV เหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง

autophagosome แต่ขัดขวางการรวมตัวกับ lysosomes เพื่อประโยชน์ในการเพิ่มจำนวนของไวรัส และป้องกันการย่อยสลายของไวรัส ยกตัวอย่างเช่น Sir และ คณะ แสดงให้เห็นว่า HCV เหนี่ยวนำการรวมตัวของ Autophagosome โดยไม่ทำให้เกิดการสลายโปรตีนโดย autophagy ภายในเซลล์ และการเหนี่ยวนำขึ้นกับ UPR (32) Dreux และคณะ เสนอว่า autophagy pathway มีความจำเป็นสำหรับการสร้างโปรตีน (translation) ของ HCV RNA แต่ไม่มีผลต่อการเพิ่มจำนวนไวรัส (33) ในทางตรงกันข้าม Ke และคณะ พบว่ากระบวนการ autophagy ทั้งหมด ทำให้เกิด autophagosome โดยสมบูรณ์ซึ่งจำเป็นสำหรับการเพิ่มจำนวน HCV RNA (34) แต่ถึงอย่างไรในระยะเริ่มต้นของการติดเชื้อโปรตีน NS5B ของ HCV จะจับกับ ATG5 ซึ่งเป็น proviral factor ช่วยเพิ่มจำนวน HCV ดังนั้น การลด autophagy ผ่านการยับยั้ง ATG5 จะขัดขวางการเพิ่มจำนวน HCV (16)

HCV ยังสามารถควบคุม autophagy โดยเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของโปรตีนที่ควบคุม autophagy (autophagy regulator protein) ได้แก่ untraviolet radiation resistance-associated gene protein (UVRAG) และ Rubicon โดยการเหนี่ยวนำการแสดงออก Rubicon ของ HCV ในระยะเริ่มต้น จะยับยั้งการรวมตัวกันระหว่าง autophagosome และ lysosome จนมีผลให้เกิดการรวมตัวของ autophagosome และทำให้เพิ่มจำนวน HCV (35)

เมื่อมีการติดเชื้อ HCV, immunity-related GTPase family M protein (IRGM) ซึ่งเป็นเอนไซม์ GTPase ที่เหนี่ยวนำโดย IFOU พบว่าควบคุม autophagy และมีผลต่อการสร้างเยื่อหุ้มของส่วนต่างๆ ภายในเซลล์ (36) โดย IRGM จับกับ Golgi apparatus-specific brefeldin A-resistance guanine nucleotide exchange factor1 (GBF1) และช่วยเติมหมู่ phosphate ให้กับ AMPK-mediated GBF1 ซึ่งกระตุ้น GTPase ADB ribosylation factor1 (ARF1) ทำให้เกิดการกระจายตัวของ golgi apparatus ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มจำนวนไวรัส (37) จากผลการศึกษาทั้งหมดสรุปว่า HCV จะปรับเปลี่ยน autophagy เพื่อสนับสนุนการเพิ่มจำนวนไวรัส

Dengue Virus (DEN)

Lipophagy คือ หนึ่งในลักษณะที่พบของ autophagy มีหน้าที่ควบคุมการสะสมของไขมันในเซลล์ โดยการย่อยสลายด้วยไลโซโซม (38,39) ขณะเซลล์อดอาหาร lipophagy จะสลายเป็น lipid droplets (LD_s) ซึ่งเซลล์ยูคาริโอตจะสะสมไขมันเพื่อให้กรดไขมันแก่ไมโตครอนเดรีย ซึ่งจะถูก oxidized เพื่อสร้างเป็น Acetyl-CoA (38)

จำนวนของ LDs จะเพิ่มขึ้นในเซลล์ที่มีการติดเชื้อ DEN และในทางกลับกันการยับยั้งการสร้าง LDs จะมีผลทำลายการเพิ่มจำนวนของโปรตีน capsid ของ DEN ซึ่งเป็นส่วนประกอบของ LDs หมายความว่า LD ที่ถูกสร้างโดย DEN จะถูกนำไปสร้างเป็น nucleocapsid เช่นเดียวกับการเพิ่มจำนวนไวรัส ดังนั้น Lipophagy ถูกกระตุ้นในเซลล์ที่ติดเชื้อ DEN โดยพบความบกพร่องของการสะสมไตรกลีเซอไรด์ ขณะที่ β-oxidation และการสร้างพลังงานเพิ่มขึ้นในกระบวนการนี้ ซึ่งช่วยเพิ่มจำนวนไวรัส นอกจากนี้ DEN ยังเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์ AMPK Kinase ซึ่งยับยั้ง mTORC1 จึงเพิ่ม lipophagy ที่เกิดจากการเหนี่ยวนำโดยไวรัส (40)

มีการศึกษาพบว่า DENV เหนี่ยวนำการเกิด lipophagy โดยการจับระหว่าง unmodified AUP1 ซึ่งเป็น lipid droplet-localized type-III membrane protein กับ non-structural protein NS4A และ NS4B ของ DEN ในเซลล์ที่ติดเชื้อ DEN ซึ่งกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ acyltransferase ของ AUP1 สร้างเป็น phospholipids ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มที่จำเป็นสำหรับการสร้าง lipophagy จึงมีผลต่อการเพิ่มจำนวนไวรัส (41)

Human deficiency virus (HIV)

HIV ใช้ HIV Gag-derived protein ซึ่งพบการแสดงออกในบริเวณเดียวกับ LC3 และจับกับ LC3 ด้วย โดย autophagy สนับสนุนการสร้าง Gag ในระยะแรกๆ และ nondegradative stage ของ autophagy จะช่วยเพิ่มจำนวนของ HIV และเมื่อ autophagy เข้าสู่ระยะ maturation, โปรตีน Nef ของ HIV จะทำหน้าที่เป็น ตัวยับยั้ง autophagy maturation โดยการจับกับ Beclin-1 ดังนั้นจึงป้องกัน HIV จากการถูกย่อยสลาย (42)

Influenza A virus (IAV)

โปรตีน metrix 2 (M2) ion-channel ของ IAV จับกับ LC3 และทำให้ LC3 เคลื่อนสู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งจะยับยั้งการรวมตัวระหว่าง autophagosome กับ lysosome ซึ่งทำให้เกิดการรวมตัวของ autophagosome ดังนั้น การขัดขวางการจับระหว่าง M2 กับ LC3 จะลดการปลดปล่อย และความคงตัวของไวรัส (43)

การศึกษา avian H5N1 strain ของ IAV พบว่าสามารถกระตุ้น autophagy โดยการยับยั้ง mTOR (44)

Rotavirus (RV)

ในเซลล์ที่ติดเชื้อ rotavirus (RV), โปรตีน NSP4 ของไวรัสจะแสดงออกโดยขึ้นกับระดับแคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่งจะอยู่บริเวณเดียวกับ LC3 ภายใน viroplasm ซึ่งเป็นบริเวณที่เพิ่มจำนวนสารพันธุกรรมของไวรัส และการรวมตัวของ immuture particle (45) การศึกษาที่มากขึ้นพบว่าโปรตีน NSP4 กระตุ้นการปลดปล่อยของแคลเซียมจาก ER เข้าสู่ไซโตพลาสซึม ซึ่งเหนี่ยวนำสัญญาณของเอนไซม์ calcium/calmodulin -dependent kinase kinase -β(CaMKK-β) เพื่อกระตุ้น autophagy (46,47)

นอกจากสัญญาณจาก CaMKK-β แล้ว ในระยะเริ่มต้นของการติดเชื้อ RV พบ RV-vsRNA1755 เป็น small RNA ซึ่งสร้างจากยีน NSP4 ของ RV จับคู่กับ IGFIR ของเซลล์โฮสต์ซึ่งเป็นส่วนของ PI3K/Ak1/mTOR signaling pathway กลไกการจับคู่นี้ ขัดขวางการเหนี่ยวนำ mTOR pathway จึงกระตุ้น autophagy (48)

Hepatitis B Virus (HBV)

Hepatitis B x protein (HBx) ของ HBV ซึ่งเกี่ยวข้องกับ autophagy ในหลายเส้นทาง เช่น ความสัมพันธ์กับ PI3KC3 หรือ การเหนี่ยวนำเอนไซม์ death associated protein kinase (DAPK) ซึ่งเกี่ยวข้องกับ Beclin-1 (49) หรือแม้แต่การกระตุ้นโดยตรงต่อการแสดงออกของ Beclin-1 (50) มีผลกระตุ้น autophagy

HBx ที่ระยะเริ่มต้นของการดำเนินไปของ autophagy จะจับกับ C-myC ซึ่งมีอิทธิพลต่อ miR-192-3p-XIAP ซึ่งควบคุม Beclin-1 จึงกระตุ้น autophagy (51)

ในระยะท้ายของ autophagy, HBx เหนี่ยวนำการสร้าง autolysosomes ขณะมีหลักฐานแสดงว่า HBx จะทำลายความสามารถในการย่อยสลายโดย lysosome ได้ด้วย (52)

การยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัสโดย autophagy

Autophagy จะกำหนดส่วนของไวรัสสำหรับการย่อยสลายซึ่งจะเรียกว่า virophagy (53) virophagy มีเป้าหมายสำคัญในการย่อยสลายส่วนประกอบที่สร้างขึ้นมาใหม่ของไวรัส ขณะที่ xenophagy มีเป้าหมายที่อนุภาคไวรัสทั้งหมด (54)

เมื่อติดเชื้อ Sindbis Virus (SINV), Beclin-1 และ Atg5 ช่วยป้องกันโฮสต์จากภาวะสมองอักเสบจากการติดเชื้อ SINV ขณะการกดการแสดงออกของ p26 หรือยีนที่เกี่ยวข้องกับ autophagy จะเพิ่มการรวมตัวของโปรตีน capsid ของไวรัส และเกิดการตายของเซลล์จากไวรัสมากขึ้น โดยไม่มีผลต่อการเพิ่มจำนวนไวรัส (55)

เอนไซม์ E3-ubiquitin ligase, SMURF1 มีความสำคัญในการกำหนดการจับระหว่างโปรตีน capsid ของ SINV กับ p62 ซึ่งการจับนี้ทำให้เกิด virophagy โดยช่วยย้ายโปรตีน capsid ของ SINV เข้าสู่ autophagosome (53)

และมีการศึกษาพบว่า Fanconi anemia group C protein (FANCC) สามารถจับกับโปรตีน capsid ของ SINV และเพิ่ม virophagy (56)

SMURF1 และ FANCC เป็นเป้าหมายของ HSV-1 สำหรับ virophagy เช่นเดียวกัน โปรตีนเหล่านี้จึงทำหน้าที่เสมือนตัวกระตุ้นการเกิด virophagy นั่นเอง (57)

มีการศึกษาพบว่า IFN-β-inducible SCOTIN (ER - resident protein หรือ SHISA5) ซึ่งมีหน้าที่นำโปรตีน NS5A ของ HCV ให้มีการย่อยสลายโดย autophagosome ดังนั้นจึงยับยั้งการเพิ่มจำนวน HCV (58)

ในการเอาชนะระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดของโฮสต์, virion infectivity factor (Vif) ของ HIV-1 จะเหนี่ยวนำการสลายของ APOBEC3G ที่จำกัดจำนวนไวรัส จึงช่วยเพิ่มจำนวนไวรัส (59) แต่มีการศึกษาพบว่า histone deacetylate 6 (HDAC6) จะจับกับ APOBEC3G และกระตุ้นการสลายของ Vif โดย autophagy จึงลดการเพิ่มจำนวนของ HIV-1 (60) และ ใน $CD4^+$ T cell, transactivator Tat ซึ่งเป็นโปรตีนช่วยในการถอดรหัสพันธุกรรมของไวรัส จะมีการย่อยสลายโดย autophagy จึงลดการเพิ่มจำนวนHIV-1 (61)

Picornaviruses จะไวต่อ galectin8 โดยเมื่อ poliovirus ออกจากเยื่อหุ้ม endosome และปลดปล่อยสารพันธุกรรมของไวรัสเข้าสู่ไซโตพลาสซึม

พบว่า β-galactoside จะกระตุ้น galectin8 ซึ่งจำกัดการเพิ่มจำนวนไวรัส โดยการสลาย RNA ของไวรัสโดย autophagy (62)

Autophagy ยังมีความสามารถในการต้านไวรัสโดยไม่ได้ขึ้นกับหน้าที่ในการย่อยสลาย เช่น การศึกษาการติดเชื้อ mouse norovirus (MNV) ใน in vivo พบว่าATG5/ATG12/ATG16L1 complexes ที่มีบทบาทสำคัญในการสร้าง autophagosome และมีความจำเป็นในการต่อต้านไวรัสโดย IFN-gamma ผ่าน GTPase ซึ่งทำลาย MNV replication complexes จึงยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส (63)

บทสรุป

Autophagy เป็นกระบวนการทางสรีรวิทยาและการเกิดโรคที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา ในทางหนึ่ง autophagy ทำลายไวรัส ควบคุมการตอบสนองต่อการอักเสบ และกระตุ้นการแสดงออกของแอนติเจน ส่วนอีกทางหนึ่งไวรัสพยายามทุกทางที่จะหลบหลีกระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์ ทั้งการทำลายหรือใช้ประโยชน์จาก autophagy โดยจากการศึกษาพบว่าไวรัสต่างชนิดจะใช้กลยุทธ์เฉพาะของตัวเองในการอยู่รอดจากการย่อยสลายโดย autophagy และใช้เยื่อหุ้มของ autophagosome เพื่อเพิ่มจำนวนและปลดปล่อยไวรัสจากเซลล์ที่ติดเชื้อ

โดยสรุป autophagy และการติดเชื้อไวรัสมีความเกี่ยวข้องกันในระดับสูงและมีความซับซ้อน อีกทั้งยังหลากหลายตามชนิดของไวรัส ดังนั้นความต่อเนื่องในการศึกษาวิจัยถึงบทบาทของ autophagy กับการติดเชื้อไวรัสชนิดต่างๆ จึงมีความจำเป็น และจะยิ่งมีการศึกษาที่กว้างขวางมากขึ้นในอีกหลายๆ ปีข้างหน้า และด้วยความรู้เหล่านี้จะนำสู่การพัฒนายา หรือวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ เพื่อต่อต้านการติดเชื้อไวรัสในมนุษย์

เอกสารอ้างอิง

1. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. Cell. 2008;132:27–42. doi: 10.1016/j.cell.2007.12.018.

2. Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. Nat Cell Biol. 2010;12:823–830. doi: 10.1038/ncb0910-823.

3. van Gent M, Sparrer KMJ, Gack MU. TRIM proteins and their roles in antiviral host defenses. Annu Rev Virol. 2018;5:385–405. doi:

10.1146/annurev-virology-092917-043323.

4. Sharma V, Verma S, Seranova E, Sarkar S, Kumar D. Selective autophagy and xenophagy in infection and disease. Front Cell Dev Biol. 2018;6:147. doi: 10.3389/fcell.2018.00147.

5. Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. Nat Rev Immunol. 2013;13:722–737. doi: 10.1038/nri3532.

6. Choi Y, Bowman JW, Jung JU. Autophagy during viral infection—a double-edged sword. Nat Rev Microbiol. 2018;16:341–354. doi: 10.1038/s41579-018-0003-6.

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. Kim J, Guan KL. mTOR as a central hub of nutrient signalling and cell growth. Nat Cell Biol. 2019;21:63–71. doi: 10.1038/s41556-018-0205-1.

9. Blanchet FP, Moris A, Nikolic DS, Lehmann M, Cardinaud S, Stalder R, Garcia E, Dinkins C, Leuba F, Wu L, et al. Human immunodeficiency virus-1 inhibition of immunoamphisomes in dendritic cells impairs early innate and adaptive immune responses. Immunity. 2010;32:654–669. doi: 10.1016/j.immuni.2010.04.011.

10. Bhatt AP, Damania B. AKTivation of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway by KSHV. Front Immunol. 2012;3:401.

11. Zhang T, Dong K, Liang W, Xu D, Xia H, Geng J, Najafov A, Liu M, Li Y, Han X, et al. G-protein-coupled receptors regulate autophagy by ZBTB16-mediated ubiquitination and proteasomal degradation of Atg14L. Elife. 2015;4:e06734. doi: 10.7554/eLife.06734.

12. Orvedahl A, Alexander D, Talloczy Z, Sun Q, Wei Y, Zhang W, Burns D, Leib DA, Levine B. HSV-1 ICP34.5 confers neurovirulence by targeting the Beclin 1 autophagy protein. Cell Host Microbe. 2007;1:23–35. doi: 10.1016/j.chom.2006.12.001.

13. Chaumorcel M, Lussignol M, Mouna L, Cavignac Y, Fahie K, Cotte-Laffitte J, Geballe A, Brune W, Beau I, Codogno P, et al. The human cytomegalovirus protein TRS1 inhibits autophagy via its interaction with Beclin 1. J Virol. 2012;86:2571–2584. doi: 10.1128/JVI.05746-11.

14. Mouna L, Hernandez E, Bonte D, Brost R, Amazit L, Delgui LR, Brune W, Geballe AP, Beau I, Esclatine A. Analysis of the role of autophagy inhibition by two complementary human cytomegalovirus BECN1/Beclin 1-binding proteins. Autophagy. 2016;12:327–342. doi: 10.1080/15548627.2015.1125071

15. Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, Packer M, Schneider MD, Levine B. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. Cell. 2005;122:927–939. doi: 10.1016/j.cell.2005.07.002.

16. Guevin C, Manna D, Belanger C, Konan KV, Mak P, Labonte P. Autophagy protein ATG5 interacts transiently with the hepatitis C virus RNA polymerase (NS5B) early during infection. Virology. 2010;405:1–7. doi: 10.1016/j.virol.2010.05.032.

17. Lee JS, Li Q, Lee JY, Lee SH, Jeong JH, Lee HR, Chang H, Zhou FC, Gao SJ, Liang C, et al. FLIP-mediated autophagy regulation in cell death control. Nat Cell Biol. 2009;11:1355–1362. doi: 10.1038/ncb1980.

18. Liang Q, Chang B, Brulois KF, Castro K, Min CK, Rodgers MA, Shi M, Ge J, Feng P, Oh BH, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus K7 modulates Rubicon-mediated inhibition of autophagosome maturation. J Virol. 2013;87:12499–12503. doi: 10.1128/JVI.01898-13.

19. Jackson WT, Giddings TH, Jr, Taylor MP, Mulinyawe S, Rabinovitch M, Kopito RR, Kirkegaard K. Subversion of cellular autophagosomal machinery by RNA viruses. PLoS Biol. 2005;3:e156. doi: 10.1371/journal.pbio.0030156.

20. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, Ekchariyawat P, Neyret A, Luplertlop N, Perera-Lecoin M,

Surasombatpattana P, Talignani L, Thomas F, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. J Virol. 2015;89:8880–8896. doi: 10.1128/JVI.00354-15.

21. Bird SW, Maynard ND, Covert MW, Kirkegaard K. Nonlytic viral spread enhanced by autophagy components. Proc Natl Acad Sci USA. 2014;111:13081–13086. doi: 10.1073/pnas.1401437111.

22. Chen YH, Du W, Hagemeijer MC, Takvorian PM, Pau C, Cali A, Brantner CA, Stempinski ES, Connelly PS, Ma HC, et al. Phosphatidylserine vesicles enable efficient en bloc transmission of enteroviruses. Cell. 2015;160:619–630. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.032.

23. Feng Z, Hensley L, McKnight KL, Hu F, Madden V, Ping L, Jeong SH, Walker C, Lanford RE, Lemon SM. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. Nature. 2013;496:367–371. doi: 10.1038/nature12029.

24. Richards AL, Jackson WT. Intracellular vesicle acidification promotes maturation of infectious poliovirus particles. PLoS Pathog. 2012;8:e1003046. doi: 10.1371/journal.ppat.1003046.

25. de Haan CA, Reggiori F. Are nidoviruses hijacking the autophagy machinery? Autophagy. 2008;4:276–279. doi: 10.4161/auto.5241.

26. Gosert R, Kanjanahaluethai A, Egger D, Bienz K, Baker SC. RNA replication of mouse hepatitis virus takes place at double-membrane vesicles. J Virol. 2002;76:3697–3708. doi: 10.1128/JVI.76.8.3697-3708.2002.

27. Cottam EM, Maier HJ, Manifava M, Vaux LC, Chandra-Schoenfelder P, Gerner W, Britton P, Ktistakis NT, Wileman T. Coronavirus nsp6 proteins generate autophagosomes from the endoplasmic reticulum via an omegasome intermediate. Autophagy. 2011;7:1335–1347. doi: 10.4161/auto.7.11.16642.

28. O'Donnell V, Pacheco JM, LaRocco M, Burrage T, Jackson W, Rodriguez LL, Borca MV, Baxt B. Foot-and-mouth disease virus

utilizes an autophagic pathway during viral replication. Virology. 2011;410:142–150. doi: 10.1016/j.virol.2010.10.042.

29. Sun P, Zhang S, Qin X, Chang X, Cui X, Li H, Zhang S, Gao H, Wang P, Zhang Z, et al. Foot-and-mouth disease virus โปรตีน capsid VP2 activates the cellular EIF2S1-ATF4 pathway and induces autophagy via HSPB1. Autophagy. 2018;14:336–346. doi: 10.1080/15548627.2017.1405187.

30. Dreux M, Chisari FV. Autophagy proteins promote hepatitis C virus replication. Autophagy. 2009;5:1224–1225. doi: 10.4161/auto.5.8.10219.

31. Shrivastava S, Raychoudhuri A, Steele R, Ray R, Ray RB. Knockdown of autophagy enhances the innate immune response in hepatitis C virus-infected hepatocytes. Hepatology. 2011;53:406–414. doi: 10.1002/hep.24073.

32. Sir D, Chen WL, Choi J, Wakita T, Yen TS, Ou JH. Induction of incomplete autophagic response by hepatitis C virus via the unfolded protein response. Hepatology. 2008;48:1054–1061. doi: 10.1002/hep.22464.

33. Dreux M, Gastaminza P, Wieland SF, Chisari FV. The autophagy machinery is required to initiate hepatitis C virus replication. Proc Natl Acad Sci USA. 2009;106:14046–14051. doi: 10.1073/pnas.0907344106.

34. Ke PY, Chen SS. Activation of the unfolded protein response and autophagy after hepatitis C virus infection suppresses innate anti-viral immunity in vitro. J Clin Invest. 2011;121:37–56. doi: 10.1172/JCI41474.

35. Wang L, Tian Y, Ou JH. HCV induces the expression of Rubicon and UVRAG to temporally regulate the maturation of autophagosomes and viral replication. PLoS Pathog. 2015;11:e1004764. doi: 10.1371/journal.ppat.1004764.

36. Gregoire IP, Richetta C, Meyniel-Schicklin L, Borel S, Pradezynski F,

Diaz O, Deloire A, Azocar O, Baguet J, Le Breton M, et al. IRGM is a common target of RNA viruses that subvert the autophagy network. PLoS Pathog. 2011;7:e1002422. doi: 10.1371/journal.ppat.1002422.

37. Hansen MD, Johnsen IB, Stiberg KA, Sherstova T, Wakita T, Richard GM, Kandasamy RK, Meurs EF, Anthonsen MW. Hepatitis C virus triggers Golgi fragmentation and autophagy through the immunity-related GTPase M. Proc Natl Acad Sci USA. 2017;114:E3462–E3471. doi: 10.1073/pnas.1616683114.

38. Liu K, Czaja MJ. Regulation of lipid stores and metabolism by lipophagy. Cell Death Differ. 2013;20:3–11. doi: 10.1038/cdd.2012.63.

39. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, Tanaka K, Cuervo AM, Czaja MJ. Autophagy regulates lipid metabolism. Nature. 2009;458:1131–1135. doi: 10.1038/nature07976.

40. Samsa MM, Mondotte JA, Iglesias NG, Assuncao-Miranda I, Barbosa-Lima G, Da Poian AT, Bozza PT, Gamarnik AV. Dengue virus โปรตีน capsid usurps lipid droplets for viral particle formation. PLoS Pathog. 2009;5:e1000632. doi: 10.1371/journal.ppat.1000632.

41. Cao B, Parnell LA, Diamond MS, Mysorekar IU. Inhibition of autophagy limits vertical transmission of Zika virus in pregnant mice. J Exp Med. 2017;214:2303–2313. doi: 10.1084/jem.20170957.

42. Kyei GB, Dinkins C, Davis AS, Roberts E, Singh SB, Dong C, Wu L, Kominami E, Ueno T, Yamamoto A, et al. Autophagy pathway intersects with HIV-1 biosynthesis and regulates viral yields in macrophages. J Cell Biol. 2009;186:255–268. doi: 10.1083/jcb.200903070.

43. Gannage M, Dormann D, Albrecht R, Dengjel J, Torossi T, Ramer PC, Lee M, Strowig T, Arrey F, Conenello G, et al. Matrix protein 2 of influenza A virus blocks autophagosome

fusion with lysosomes. Cell Host Microbe. 2009;6:367–380. doi: 10.1016/j.chom.2009.09.005.

44. Ma J, Sun Q, Mi R, Zhang H. Avian influenza A virus H5N1 causes autophagy-mediated cell death through suppression of mTOR signaling. J Genet Genomics. 2011;38:533–537. doi: 10.1016/j.jgg.2011.10.002.

45. Berkova Z, Crawford SE, Trugnan G, Yoshimori T, Morris AP, Estes MK. Rotavirus NSP4 induces a novel vesicular compartment regulated by calcium and associated with viroplasms. J Virol. 2006;80:6061–6071. doi: 10.1128/JVI.02167-05.

46. Crawford SE, Estes MK. Viroporin-mediated calcium-activated autophagy. Autophagy. 2013;9:797–798. doi: 10.4161/auto.23959.

47. Crawford SE, Hyser JM, Utama B, Estes MK. Autophagy hijacked through viroporin-activated calcium/calmodulin-dependent kinase kinase-beta signaling is required for rotavirus replication. Proc Natl Acad Sci USA. 2012;109:E3405–E3413. doi: 10.1073/pnas.1216539109.

48. Zhou Y, Geng P, Liu Y, Wu J, Qiao H, Xie Y, Yin N, Chen L, Lin X, Liu Y, et al. Rotavirus-encoded virus-like small RNA triggers autophagy by targeting IGF1R via the PI3K/Akt/mTOR pathway. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864:60–68. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.09.028.

49. Zhang HT, Chen GG, Hu BG, Zhang ZY, Yun JP, He ML, Lai PB. Hepatitis B virus x protein induces autophagy via activating death-associated protein kinase. J Viral Hepat. 2014;21:642–649. doi: 10.1111/jvh.12191.

50. Tang H, Da L, Mao Y, Li Y, Li D, Xu Z, Li F, Wang Y, Tiollais P, Li T, et al. Hepatitis B virus X protein sensitizes cells to starvation-induced autophagy via up-regulation of beclin 1 expression. Hepatology. 2009;49:60–71. doi: 10.1002/hep.22581.

51. Yamamoto K, Ichijo H, Korsmeyer SJ. BCL-2 is phosphorylated and inactivated by an ASK1/Jun N-terminal protein kinase pathway normally activated at G(2)/M. Mol Cell Biol. 1999;19:8469–8478. doi: 10.1128/MCB.19.12.8469.

52. Liu B, Fang M, Hu Y, Huang B, Li N, Chang C, Huang R, Xu X, Yang Z, Chen Z, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal maturation. Autophagy. 2014;10:416–430. doi: 10.4161/auto.27286.

53. Orvedahl A, Sumpter R, Jr, Xiao G, Ng A, Zou Z, Tang Y, Narimatsu M, Gilpin C, Sun Q, Roth M, et al. Image-based genome-wide siRNA screen identifies selective autophagy factors. Nature. 2011;480:113–117. doi: 10.1038/nature10546.

54. Ma Y, Galluzzi L, Zitvogel L, Kroemer G. Autophagy and cellular immune responses. Immunity. 2013;39:211–227. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.017.

55. Orvedahl A, MacPherson S, Sumpter R, Jr, Talloczy Z, Zou Z, Levine B. Autophagy protects against Sindbis virus infection of the central nervous system. Cell Host Microbe. 2010;7:115–127. doi: 10.1016/j.chom.2010.01.007.

56. Sumpter R, Jr, Levine B. Selective autophagy and viruses. Autophagy. 2011;7:260–265. doi: 10.4161/auto.7.3.14281.

57. Sumpter R, Jr, Sirasanagandla S, Fernandez AF, Wei Y, Dong X, Franco L, Zou Z, Marchal C, Lee MY, Clapp DW, et al. Fanconi anemia proteins function in mitophagy and immunity. Cell. 2016;165:867–881. doi: 10.1016/j.cell.2016.04.006.

58. Kim N, Kim MJ, Sung PS, Bae YC, Shin EC, Yoo JY. Interferon-inducible protein SCOTIN interferes with HCV replication through the autolysosomal degradation of NS5A. Nat Commun. 2016;7:10631. doi: 10.1038/ncomms10631.

59. Marin M, Rose KM, Kozak SL, Kabat D. HIV-1 Vif protein binds the

editing enzyme APOBEC3G and induces its degradation. Nat Med. 2003;9:1398–1403. doi: 10.1038/nm946.

60. Valera MS, de Armas-Rillo L, Barroso-Gonzalez J, Ziglio S, Batisse J, Dubois N, Marrero-Hernandez S, Borel S, Garcia-Exposito L, Biard-Piechaczyk M, et al. The HDAC6/APOBEC3G complex regulates HIV-1 infectiveness by inducing Vif autophagic degradation. Retrovirology. 2015;12:53. doi: 10.1186/s12977-015-0181-5.

61. Sagnier S, Daussy CF, Borel S, Robert-Hebmann V, Faure M, Blanchet FP, Beaumelle B, Biard-Piechaczyk M, Espert L. Autophagy restricts HIV-1 infection by selectively degrading Tat in CD4+ T lymphocytes. J Virol. 2015;89:615—625. doi: 10.1128/JVI.02174-14.

62. Staring J, von Castelmur E, Blomen VA, van den Hengel LG, Brockmann M, Baggen J, Thibaut HJ, Nieuwenhuis J, Janssen H, van Kuppeveld FJ, et al. PLA2G16 represents a switch between entry and clearance of Picornaviridae. Nature. 2017;541:412–416. doi: 10.1038/nature21032.

63. Biering SB, Choi J, Halstrom RA, Brown HM, Beatty WL, Lee S, McCune BT, Dominici E, Williams LE, Orchard RC, et al. Viral replication complexes are targeted by LC3-guided interferon-inducible GTPases. Cell Host Microbe. 2017;22(74–85):e