ศูนย์การศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์
Center for Continuing Pharmaceutical Education

สำหรับคณะกรรมการบริการวิชาการ
รหัส 1015-1-000-001-04-2568
หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2 หน่วยกิต
วันที่รับรองบทความ 21 เมษายน พ.ศ. 2568
วันที่หมดอายุ 20 เมษายน พ.ศ. 2569

เรื่อง

Autophagy กับ การตายของเซลล์แบบ Autophagy dependent cell death (ADCD)

ผู้เขียน

ผศ.ดร.ภญ.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบความสัมพันธ์ของกระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเองกับการตายของเซลล์แบบ autophagy dependent cell death
2. เพื่อให้ทราบกลไกการตายของเซลล์แบบ autophagy dependent cell death

3. คำสำคัญ: กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง การตายของเซลล์ที่ขึ้นกับ autophagy

Keywords: autophagy Autophagy dependent cell death (ADCD)

บทความการศึกษาต่อเนื่อง (CPE)

ชื่อเรื่อง

Autophagy กับ การตายของเซลล์แบบ Autophagy dependent cell death (ADCD)

ชื่อผู้แต่ง

ผศ.ดร.ภญ.วิภาวรรณ ศิริกุลพาณิชย์

สาขา

เภสัชวิทยาและเภสัชศาสตร์ชีวภาพ

Autophagy กับ การตายของเซลล์แบบ Autophagy dependent cell death (ADCD)

บทคัดย่อ

กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง (Autophagy) กับการตายของเซลล์มีความสอดคล้องและสัมพันธ์กัน โดย autophagy เป็นกระบวนการที่เซลล์มีการสลาย และการนำกลับมาใช้ใหม่ของโปรตีนที่เกินความต้องการ และออร์กาเนลที่เสื่อมสลายต่าง ๆ ภายในเซลล์ เพื่อรักษาสมดุลภายในเซลล์ จึงอาจกล่าวได้ว่าหน้าที่ของ autophagy คือการปกป้องเซลล์นั่นเอง การศึกษาในปัจจุบันบ่งชี้ว่าการขัดขวาง หรือการเกิดกระบวนการ autophagy ที่มากกว่าระดับปกตินั้น สามารถนำไปสู่การตายของเซลล์ได้ แม้การศึกษาในปัจจุบันยังไม่ทราบว่า autophagy มีกลไกในการควบคุมการตายของเซลล์ได้อย่างไร ในบทความนี้จะรวบรวมผลการศึกษากลไกของ autophagy ที่ควบคุมการตายของเซลล์แบบ autophagy dependent cell death (ADCD) เพราะการเข้าใจกลไกของ autophagy ในการควบคุมการตายของเซลล์มีความสำคัญอย่างยิ่งในการพัฒนายา หรือสารที่ออกฤทธิ์ผ่าน ADCD ที่อาจเป็นเป้าหมายที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคต่าง ๆ

บทนำ

แม้การตายคือจุดสิ้นสุดของสิ่งมีชีวิตทุกชนิด และผลการศึกษาเกี่ยวกับการตายของเซลล์ในช่วงหลาย ๆ ปีที่ผ่านมาทำให้เข้าใจการตายของเซลล์มากขึ้น แต่ขณะเดียวกันก็เพิ่มคำถามเกี่ยวกับกระบวนต่าง ๆที่ เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์ด้วยเช่นกัน โดยเฉพาะบทบาทของ autophagy กับการตายของเซลล์ แม้ในปัจจุบันกลไกของ autophagy ที่ควบคุมการตายของเซลล์จะยังไม่ชัดเจนก็ตาม จากการศึกษา autophagy พบว่ามีบทบาทในหลาย ๆโรค และการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าบทบาทของ autophagy มีทั้งผลดีและผลเสีย เช่น ในโรคมะเร็ง พบว่าในระยะแรกของมะเร็ง autophagy มีบทบาทเป็น tumor-suppessing โดยการช่วยยับยั้งการอักเสบ และกาช่วยทำลายเซลล์ ผ่านกลไกของ autophagy เองร่วมกับ reactive oxygen species(ros) pathway และกระบวนการอื่น ๆเพื่อช่วยปกป้องเซลล์ (1-2) แต่ในระยะท้ายของมะเร็งปรากฏว่า autophagy ช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหลีกการทำลายจากระบบภูมิคุ้มกันโดยการทำลาย MHC-I บนพื้นผิวของเซลล์มะเร็ง นอกจากนั้น autophagy ยังทำให้เซลล์มะเร็งเพิ่มจำนวนมากขึ้นจากการได้รับสารอาหาร (5) ดังนั้น autophagy อาจมีผลให้เซลล์รอดชีวิตหรือตายก็ได้ (8-10) โดยผลของ autophagy ต่อเนื้อเยื่อของสิ่งมีชีวิตที่แตกต่างกันพบว่าสัมพันธ์กับโรค และสุขภาพของสิ่งมีชีวิตนั้น ๆ เป็นสำคัญ และเมื่อกล่าวถึงบทบาทของ autophagy ในการตายของเซลล์สามารถแบ่งได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ การตายของเซลล์แบบ autophagy dependent cell death (ADCD) และ การตายของเซลล์แบบ autophagy mediated cell death (AMCD) ในบทความนี้จะรวบรวมผลการศึกษาเฉพาะกลไกของ autophagy ในการควบคุมการตายของเซลล์แบบ ADCD ซึ่งในปัจจุบันพบยาและสารหลายชนิดที่มีกลไกทำให้เซลล์ตายผ่าน ADCD เช่น empaglifozin ยาที่ใช้รักษาเบาหวานและ chronic kinney disease (CKD) ceramide และ sphingomyelin มีกลไกกระตุ้น mitophagy ซึ่งเป็นการตายแบบ ADCD(22, 24) ดังนั้นการศึกษากลไกที่ละเอียดและกาเศึกษาทางคลินิกของยาหรือสารที่ออกฤทธิ์ผ่าน ADCD อาจนำไปสู่การประยุกต์ใช้ยาหรือสารเหล่านี้ในการรักษาโรคต่าง ๆ ในอนาคต เช่น โรคมะเร็ง

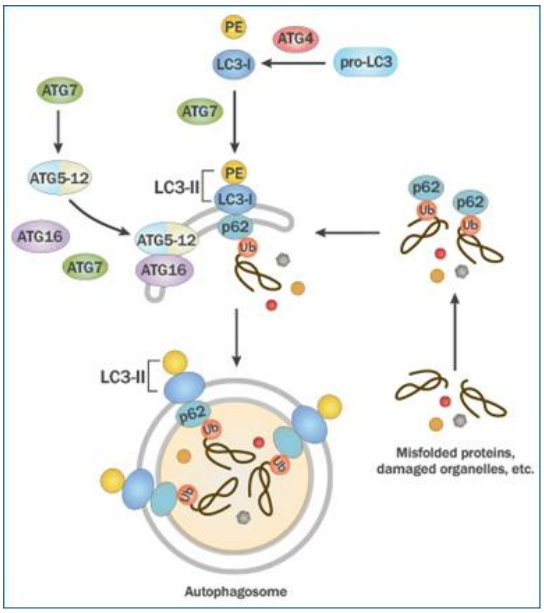
Autophagy

Autophagy เป็นกระบวนการทางเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการสลายโปรตีนและออร์กาเนลเพื่อรักษาสมดุลของเซลล์ ความบกพร่องของ autophagy ทำให้เกิดโรคต่าง ๆ เช่น มะเร็ง โรคเสื่อมของระบบประสาทและโรคที่สัมพันธ์กับความเสื่อมของเซลล์ (เช่น โรคอ้วน เบาหวาน) และโรคหลอดเลือดหัวใจ autophagy เป็นกระบวนการที่มีความเฉพาะเจาะจงในการจดจำ และย่อยสลายสาร หรือโมเลกุลที่มีความเฉพาะ โดยเอนไซม์ E3 ubiquitin ligase ของ tripartite motif (TRIM) family ที่เรียกว่า selective autophagy สามารถพบได้หลายประเภท เช่น mitophagy pexophagy ER-phagy เป็นต้น(3) แม้ autophagy จะซับซ้อนแต่มีกลไกระดับเซลล์ที่ทำงานร่วมกันได้ดี

โดยกระบวนการ autophagy เริ่มด้วย induction คือ การกระตุ้น complex kinase-kinase ULK 1/2/ATG13/ATG10/FIP200 และ nucleation คือ การกระตุ้น PI3K-III/Beclin-1 complex และ

elongation และ maturation เกิดการสร้างเป็น phagopore และ autophagosome และ fusion เป็นการรวมตัวกันระหว่าง autophagosome กับ lysosome ได้เป็น autolysosome และสุดท้าย degradation คือ การย่อยสลายสาร หรือ โมเลกุลภายใน autolysosome

โดยในกระบวนการเกิด autophagy เซลล์จะถูกกระตุ้นให้สร้าง autophagosome และจากการศึกษาพบว่าเยื่อหุ้ม autophagosome มีโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบสำคัญคือ light chain 3(LC3) ซึ่งสร้างจากยีน microtubule-associated protein 1 light chain 3 (MAP1-LC3) และในมนุษย์พบโปรตีน LC3 สามชนิด ได้แก่ LC3-A, LC3-B และ LC3-C โดยสร้างจากยีน MAP1-LC3BA MAP1-LC3B และ MAP1-LC3C ตามลำดับ 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 (4) เนื่องจาก LC3-B สามารถพบได้มากที่สุดดังนั้นการศึกษาส่วนใหญ่จึงเกี่ยวข้องกับ LC3-B : ซึ่งพบได้สองแบบคือ โปรตีน LC3B-I และ โปรตีน LC3B-II โดยพบว่าโปรตีน LC3B-I (LC3-I) เปลี่ยนแปลงจากโปรตีน proLCB3 ซึ่งมีขนาด 30 kDa โดยใช้โปรตีน core-autophagy related (ATG) 4 และเมื่อเกิดการสร้าง autophagosome โปรตีน LC3-I ซึ่งอยู่ในรูป free form จะถูกกระตุ้นด้วยโปรตีน ATG7 และ ATG3 มีผลให้โปรตีน LC3-I เกิดการ conjugate กับ phosphatidylethanolamine (PE) ได้เป็นโปรตีน LC3B-II(LC3-II)โดยพบโปรตีน LC3-II ได้ทั้งภายในและภายนอกเยื่อหุ้ม autophagosome โดยในส่วนด้านในเยื่อหุ้มจะถูกย่อยด้วย hydrolase ขณะส่วนด้านนอกเยื่อหุ้มจะอยู่ในส่วน cytoplasm (รูปที่ 1) (5)



รูปที่ 1 กระบวนการเซลล์กลืนกินตัวเอง (autophagy) (5)

ATG7 เป็นโปรตีนที่มีความสำคัญในกระบวนการ autophagy โดยจะกระตุ้นการสร้าง ATG5-ATG12-ATG16 complex ซึ่งจะร่วมกับโปรตีน LC3-II มีบทบาทสำคัญในการสร้าง autophagosome ส่วน adaptor protein SQSTM1/p62 จะจับอย่างเฉพาะเจาะจงกับโปรตีนที่จำเพาะหลาย ๆ ชนิด โดยการใช้ส่วนที่เรียกว่า ubiquitin-binding domain แล้วทำให้โปรตีนเหล่านั้นจับกับโปรตีน LC3-II ซึ่งจะพบในส่วนเยื่อหุ้มด้านในของ autophagosome ผ่านบริเวณที่เรียกว่า LC3 interacting region (LIR) มีผลให้เกิดการแยกตัวของโปรตีนหรือโมเลกุลที่เฉพาะใน autophagosome และเกิดการย่อยสลายของโปรตีนหรือโมเลกุลที่เฉพาะนั้น ๆ ด้วยเอนไซม์ในไลโซโซม (5)

จากการศึกษาพบว่าเซลล์จะเกิดการเปลี่ยนแปลงต่อกระบวนการ autophagy แตกต่างกันในหลาย ๆ สภาวะ เช่น ในสภาวะที่มีสารอาหารมาก พบว่า class I PI3K จะถูกเหนี่ยวนำให้กระตุ้น mTOR และ mTOR complex 1 (mTORC1) จึงยับยั้งการกระตุ้น ATG1 มีผลยับยั้ง autophagy แต่ในสภาวะสารอาหารไม่เพียงพอ Class 3 PI3K-beclin1 complex กระตุ้นการรวมตัวของ ATG12-ATG5-ATG16L complex และ ATG8/LC3 และกระตุ้นการสร้าง autophagosome จึงกระตุ้นการเกิด autophagy (6)

Autophagy dependent cell death (ADCD)

ADCD จัดเป็น regulated cell death (RCD) signaling และเป็นการตายของเซลล์ที่ขึ้นกับโปรตีนในกระบวนการ autophagy เท่านั้น และไม่ขึ้นกับการตายประเภทอื่น ๆ ของเซลล์ โดยการตายของเซลล์ที่สัมพันธ์กับ ADCD มีลักษณะเฉพาะดังนี้ ประการแรก autophagy flux ต้องเพิ่มขึ้นระหว่างการตายของเซลล์ ประการที่สอง กระบวนการตายของเซลล์ต้องย้อนกลับได้ผ่านการยับยั้งยีน หรือการยับยั้งทางเภสัชวิทยา เช่น สารที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง autophagy ประการที่สาม กระบวนการตายต้องขึ้นกับกลุ่มโปรตีนของ autophagy ที่สามารถยับยั้งโปรตีนอื่น ๆ ที่กระตุ้น AMCD จึงทำให้เซลล์เกิดการตายแบบ ADCD เท่านั้น และประการสุดท้าย กระบวนการตายต้องไม่เกิดร่วมกับการตายประเภทอื่น ๆ ของเซลล์ (7-8) จากการศึกษาในตัวอ่อนของหนูถีบจักรพบว่า ADCD ถูกกระตุ้นจากการยับยั้งการแสดงออกของ Bax/Bak มีผลช่วยกำจัดเซลล์ระหว่างนิ้วเท้า โดย autophagosome จะทำลายเซลล์ matrix (9) และการศึกษาใน epidermal keratin-forming cell ของผิวหนังของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมที่โตเต็มวัย พบว่า ADCD ทำให้เกิดการตายของเซลล์ โดยการย่อยออร์กาเนลล์ของเซลล์ เช่น ER หรือ ไมโตคอนเดรีย (10) และในปัจจุบันกลไกของ ADCD แบ่งเป็น 3 ประเภท ได้แก่ excessive ER-phagy mitophagy และ autosis

Excessive ER-phagy

หน้าที่หลักของ ER-phagy คือการย่อยสลายเยื่อหุ้ม ER ที่มีการขยาย เพื่อรักษาสมดุลของเซลล์ (11) โดยมีกลไกเริ่มจาก unfolded protein response (UPR) สร้างโมเลกุลที่ส่งสัญญาณกระตุ้น

autophagy ซึ่งกระตุ้น ATF4, inositol-enquiring enzyme -1 (IRE1) และโมเลกุลอื่นๆ เพื่อกระตุ้น ER-phagy (12-13)

การศึกษาพบ ER-phagy receptor จำนวน 11 receptors และมีเพียง 2 receptors ที่เกี่ยวข้องกับ ADCD คือ family with sequence similarity 134, member B (FAM134B) และ TEX264 (testes expressed gene 264) การศึกษาเซลล์ glioblastoma (GBM) ที่ใช้ loperamide พบการกระตุ้น UPR ซึ่งสามารถกระตุ้น ATF4 ขณะที่ ATF4 สามารถกระตุ้น FAM134B และ TEX264 ซึ่งเป็นตัวรับของ ER-phagy ทำให้เกิดการย่อยสลาย ER ที่ระดับสูง (excessive ER-phagy) จึงนำไปสู่การตายของเซลล์ประเภท ADCD (14)

นอกจากนี้ excessive ER-phagy สามารถพบจำนวนของ (autophagic vacuole) autophagosome เพิ่มขึ้นห้าเท่า เมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะปกติ และเพิ่มขึ้น 2 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับสภาวะความเครียดอื่น ๆ การเพิ่มขึ้นสองเท่าของ autophagosome บ่งชี้ว่าเซลล์มีความต้องการใช้พลังงานเป็นสองเท่า และ เมื่อเซลล์ใช้ ATP ไป 30-50% พบว่า autophagosome มีขนาดลดลง 70 % สภาวะที่ขาดพลังงานแต่ระดับ autophagy flux เพิ่มขึ้นและกระตุ้น ADCD พบว่าเกี่ยวข้องกับตัวรับของ ER-phagy ทั้ง FAM134B และ TEX264 โดยในสภาวะที่ขาดพลังงานจะมีการกระตุ้น transcription factor ได้แก่ TFEB และ TFE3 ซึ่งทำให้มีการแสดงออกของโปรตีน FAM 134 family และ TEX264 ซึ่งทำหน้าที่ควบคุม casein kinase 2 (CK2) ผ่านการเติมหมู่ฟอสเฟต ทำให้เพิ่มความสามารถในการจับระหว่าง autophagy receptor กับ LC3 และทั้ง FAM134B และ TEX264 ที่อยู่ระหว่างรอยต่อของ ER lamellae กับ tubule จะถูกกระตุ้นให้มีการสร้าง autophagosome จากชิ้นส่วนของ ER และยิ่งกระตุ้นให้มีการย่อยสลายสารเป็นโมเลกุลที่เล็กลง ทำให้ autophagy flux เพิ่มขึ้น (15-16)

การศึกษาพบว่าFAM134B และ TEX264 สามารถกระตุ้นการย่อยสลายชิ้นส่วน ER ได้มากกว่า 50% ภายในเวลา 15 นาที (15,17) ซึ่งทำให้เกิดสมดุลของการใช้พลังงานอย่างมีประสิทธิภาพ นอกจากนี้ยังพบว่า FAM134B ช่วยลดความเสียหายของไมโตคอนเดรียในสภาวะที่มีความเครียดสูงโดยการยับยั้งแคลเซียม และการสร้าง reactive oxygen species (ROS) โดยยับยั้งการนำเข้าของแคลเซียมเข้าสู่ mitochondria-associated ER membrane (MAM) โดยผ่าน VDAC complex (VDAC และ IP3R) ซึ่งเป็น Ca2+ channel ที่เป็นส่วนโครงสร้างของ MAM แต่กลไกยังไม่ทราบแน่ชัด

นอกจากนี้ FAM134B ยังเหนี่ยวนำการเกิด ER-phagy โดยการย่อยสลาย calmodulin และ CNX โดยตรงซึ่งทำให้ไมโตคอนเดรียไม่ถูกทำลายโดยแคลเซียม (18-19) มีการศึกษาโดยการยับยั้ง FAM134B โดยตรงพบว่ามีผลลดปริมาตรของ Golgi apparatus ได้ 40% โดยไม่เปลี่ยนแปลงปริมาตรของเซลล์ ผลการศึกษานี้สนับสนุนว่า FAM134B มีบทบาทในการช่วยควบคุมปริมาตรของออร์กาเนลล์ของเซลล์ในระหว่างเกิด excessive ER-phagy เพื่อรักษาหน้าที่ทางสรีรวิทยาของเซลล์ไว้ ดังนั้นการศึกษาที่ค้นหากลไกที่ควบคุมระหว่างออร์กาเนลล์ต่าง ๆ ในระหว่างเกิด excessive ER-phagy นั้นอาจช่วยนำสู่การพัฒนายาใหม่ที่มีเป้าหมายที่ ADCD ได้มากยิ่งขึ้น

Mitophagy

ไมโตคอนเดรียเกี่ยวข้องกับการสร้าง ATP และ ROS และทำหน้าที่เสมือนเป็นแหล่งสร้างสารต่าง ๆ ของเซลล์ และควบคุม regulated cell death (RCD) signaling (20) ไมโตคอนเดรียมีกลไกภายในที่มีประสิทธิภาพในการกำจัดไมโตคอนเดรียที่เสียหาย หรือไม่ทำหน้าที่ให้สมดุลกับไมโตคอนเดรียที่มีการสร้างขึ้นใหม่ ดังนั้น excessive mitophagy จึงนำสู่การเสียหน้าที่ของไมโตคอนเดรีย และการตายของเซลล์ได้(20,21)

การศึกษาพบว่าการแสดงออกของโปรตีน short mitochondria ARF (smARF)(p19) ในระดับสูง ทำให้เยื่อหุ้มไมโตคอนเดรียเกิดความผิดปกติ ทำให้เกิด mitophagy จนนำไปสู่การตายของเซลล์ประเภท ADCD (21) การศึกษาโดยใช้เซลล์ A549 non-small cell lung cancer(NSCLC) กับ resveratrol พบการยับยั้งการแสดงออกของ GCase โดย GCase มีหน้าที่เปลี่ยน glucose ceramide ให้เป็น glucose และ lysosomal ceramide เฉพาะ lysosomal ceramide จะเปลี่ยนเป็น ceramide อีกครั้งใน ER หลังจากมีการสลายของ lysosome และภายใต้สภาวะความเครียด Dynamin-related protein1 (Drp1) ซึ่งเป็นโมเลกุลของไมโตคอนเดรียจะถูกเติมไนโตรเจน ที่ตำแหน่ง C644 แล้วปลดปล่อย protein 17-ER-mitochondria trafficking (p17/PERMIT) โดย p17/PERMIT จะเคลื่อนเข้าใกล้ ER และจับกับ CerS1 ใน ER ผ่าน outer mitochondrial membrane (MOM) ทำให้เกิด mitophagy (22,23) ดังนั้นการกระตุ้น Drp1 และ ceramide จะเหนี่ยวนำ excessive mitophagy(24) และมีการศึกษาพบว่าการยับยั้งยีน GBA1 ที่สร้าง GCase มีผลชะลอการสลายส่วน midgut ของ Drosophila lavae ดังนั้นการกระตุ้น GBA1 สามารถเหนี่ยวนำการเกิด ADCD (25) และการศึกษาในปัจจุบัน แสดงให้เห็นว่า sphingolipid เป็นโมเลกุลที่สำคัญในการเหนี่ยวนำการตายจาก mitophagy ซึ่งมีผลต่อความคงตัวของ autophagolysosome และการเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึมของไขมันอาจทำให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างการปกป้องเซลล์โดย lysophagy และการตายจาก mitophagy (26)

Autosis

Autosis เป็นรูปแบบการตายของ ADCD ที่พบการเพิ่มขึ้นของ autophagy vacuole และการบวมรอบนิวเคลียส โดยการตายของเซลล์เกี่ยวข้องกับการทำงานของ Na+, K+ -ATPase (26) Autosis ถูกค้นพบครั้งแรกจากการใช้ Hela cell กับ Tat-Beclin1 ซึ่งเป็น autophagic-specific activator จากผลการศึกษาพบการตายของเซลล์ที่มีความเฉพาะแตกต่างจากการตายของเซลล์ชนิดอื่น ๆ และไม่ใช่ลักษณะการกินตัวเอง การทำ ischemia-reperfusion(I/R) สามารถเหนี่ยวนำ autosis ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของหนูถีบจักร โดยพบการเปลี่ยนแปลงของ autophagy flux เพิ่มขึ้นในระยะแรก และลดลงในระยะท้ายของกระบวนการ autopahgy แต่ทั้งสองระยะสนับสนุน autosis ของเซลล์ และยังพบ transcription factor EB (Tfeb) ถูกกระตุ้นทั้งสองระยะ และการยับยั้งระยะท้ายของ autophagy มาจากกลไกการกระตุ้น Rubicon (27-28) โดย Rubicon ยับยั้ง autophagy ด้วยการจับกับ Beclin1

ขณะที่Beclin1 จับกับ Na+, K+ -ATPase โดยตรง และ Rubicon อาจมีบทบาทอื่นใน autosis เช่นเดียวกับ Beclin1 ดังนั้นการเข้าใจความสัมพันธ์ระหว่าง Rubicon, Becline1, Na+, K+ -ATPase ใน autosis จะช่วยให้ทราบกลไกที่เกิดขึ้นของ autosis มากขึ้นได้ จากการศึกษาพบว่าสามารถลดการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจจากการขาดเลือดโดยการยับยั้ง excessive autophagy และ autosis ด้วย EMPA(empagliflozin) ซึ่งเป็น Sodium-glucose transporter 2 (SGLT2) inhibitor โดยมีกลไกลดการทำงานของ Na/hex exchanger1(NHE1) (29) ดังนั้นการกระตุ้น autophagy ในกล้ามเนื้อหัวใจภายใต้สภาวะความเครียดจึงเหนี่ยวนำทั้ง apoptosis และ autosis (30,31,32) ถึงตอนนี้ยังไม่ทราบกลไกที่แท้จริงของ autosis ที่ทำให้เซลล์ตายยแต่อาจมีความเกี่ยวข้องกับจำนวนเยื่อหุ้มออร์กาเนลล์ที่ไม่เพียงพอจากความบกพร่องของเมตาบอลิซึมของคอเลสเตอรอลในเยื่อหุ้มออร์กาเนลล์ที่อยู่ภายนอกนิวเคลียส เช่น ER

บทสรุป

ADCD เป็น programed cell death ที่ไม่ขึ้นกับ caspase จากการศึกษาผลทางเภสัชวิทยาเมื่อมีการเหนี่ยวนำ ADCD พบว่าส่งผลต่อออกาเนลล์ของเซลล์ เช่น ER หรือ mitochondria ทำให้ออร์แกเนลล์เสียหายและสูญเสียหน้าที่ โดยผ่านกลไก ER-phagy และ mitophagy ซึ่งจัดเป็น selective autophagy จึงอาจกล่าวได้ว่า ADCD ทำให้เซลล์ตายจากการกระตุ้น selective autophagy นั่นเอง และ ADCD ยังพบกลไก autosis ในการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ(29,32)

การศึกษาในเซลล์มะเร็งพบว่าเมื่อให้ยาหรือสาร เช่น plant-derived flavonoid พบการตายของเซลล์แบบ ADCD โดยพบการเพิ่มขึ้นของ autopahgic flux ที่ระดับสูงมีผลกระตุ้น selective autophagy เช่น ER-phagy และ mitophagy จนทำให้เซลล์ตาย(33) และการเหนี่ยวนำ ADCD ด้วยกลไกที่แตกต่างจากการตายแบบอื่น ๆ เช่น apoptosis อาจเกิดประโยชน์กับการรักษาเซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ apoptosis ซึ่งยารักษาโรคมะเร็งโดยส่วนใหญ่ทำให้เซลล์มะเร็งตายจากการกระตุ้น apoptosis ดังนั้นการค้นหาโมเลกุลที่ไวต่อ autophagic flux หรือกลไกของการเกิด autophagy ที่เกี่ยวข้องกับ ADCD ตลอดจนเมตาบอลิซึมของโมเลกุลต่าง ๆ หรือกระบวนการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับ ADCD จะช่วยเพิ่มโอกาสในการพัฒนายา หรือสารต่าง ๆ เช่น ceramide ที่มีเป้าหมายผ่าน ADCD ด้วยการกระตุ้น mitophagy(24) หรือ สารจากธรรมชาติ ในการรักษาโรคต่าง ๆ เช่น มะเร็ง (33)

เอกสารอ้างอิง

1. Barnard RA, Regan DP, Hansen RJ, Maycotte P, Thorburn A, Gustafson DL. Autophagy inhibition delays early but not late-stage metastatic disease. J Pharm Exp Ther. 2016;358:282–93.

2. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. Cell. 2008;132:27–42.

3. Janku, F., McConkey, D.J., Hong, D.S., and Kurzrock, R. (2011) Autophagy as a target for anticancer therapy. Nat Rev Clin Oncol. 8: 528–539.

4. Nigro, J., Osman, N., Dart, A. M., and Little, P. J. (2006). Insulin resistance and atherosclerosis. Endocr. Rev. 27, 242–259. doi: 10.1210/er.2005-0007

5. Komatsu, M., Waguri, S., Chiba, T., Murata, S., Iwata, J., Tanida, I., et al. (2006) Loss of autophagy in the central nervous system causes neurodegeneration in mice. Nature.15;441(7095)

6. Shao, B. Z., Han, B. Z., Zeng, Y. X., Su, D. F., and Liu, C. (2016). The roles of macrophage autophagy in atherosclerosis. Acta Pharmacol. Sin. 37, 150–156. doi: 10.1038/aps.2015.87

7. Denton D, Kumar S. Autophagy-dependent cell death. Cell Death Differ. 2019;26:605–16.

8. Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell Death Differ. 2018;25:486–541.

9. Arakawa S, Tsujioka M, Yoshida T, Tajima-Sakurai H, Nishida Y, Matsuoka Y, et al. Role of Atg5-dependent cell death in the embryonic development of Bax/Bak double-knockout mice. Cell Death Differ. 2017;24:1598–608.

10. Koenig U, Robenek H, Barresi C, Brandstetter M, Resch GP, Gröger M, et al. Cell death induced autophagy contributes to terminal differentiation of skin and skin appendages. Autophagy. 2020;16:932–45.

11. Mochida K, Nakatogawa H. ER-phagy: selective autophagy of the endoplasmic reticulum. EMBO Rep. 2022;23:e55192.

12. Kim TW, Cheon C, Ko SG. SH003 activates autophagic cell death by activating ATF4 and inhibiting G9a under hypoxia in gastric cancer cells. Cell Death Dis. 2020;11:717.

13. Kim TW, Lee SY, Kim M, Cheon C, Ko SG. Kaempferol induces autophagic cell death via IRE1-JNK-CHOP pathway and inhibition of G9a in gastric cancer cells. Cell Death Dis. 2018;9:875.
14. Zielke S, Kardo S, Zein L, Mari M, Covarrubias-Pinto A, Kinzler MN, et al. ATF4 links ER stress with reticulophagy in glioblastoma cells. Autophagy. 2021;17:2432–48.
15. An H, Ordureau A, Paulo JA, Shoemaker CJ, Denic V, Harper JW. TEX264 is an endoplasmic reticulum-resident ATG8-Interacting protein critical for ER remodeling during nutrient stress. Mol Cell. 2019;74:891–908.e10.
16. Cinque L, De Leonibus C, Iavazzo M, Krahmer N, Intartaglia D, Salierno FG, et al. MiT/TFE factors control ER-phagy via transcriptional regulation of FAM134B. EMBO J. 2020;39:e105696.
17. Shiozaki Y, Miyazaki-Anzai S, Keenan AL, Miyazaki M. MEF2D-NR4A1-FAM134B2-mediated reticulophagy contributes to amino acid homeostasis. Autophagy. 2022;18:1049–61.
18. Guo YX, Han B, Yang T, Chen YS, Yang Y, Li JY, et al. Family with sequence similarity 134 member B-mediated reticulophagy ameliorates hepatocyte apoptosis induced by dithiothreitol. World J Gastroenterol. 2022;28:2569–81.
19. Wang C, Li Y, Li Y, Du L, Zhang J, Li N, et al. FAM134B-mediated ER-Phagy in Mg(2+)-free solution-induced mitochondrial calcium homeostasis and cell death in epileptic hippocampal neurons. Neurochem Res. 2021;46:2485–94.
20. Porporato PE, Filigheddu N, Pedro JMB, Kroemer G, Galluzzi L. Mitochondrial metabolism and cancer. Cell Res. 2018;28:265–80.
21. Reef S, Zalckvar E, Shifman O, Bialik S, Sabanay H, Oren M, et al. A short mitochondrial form of p19ARF induces autophagy and caspase-independent cell death. Mol Cell. 2006;22:463–75.
22. Dasari SK, Bialik S, Levin-Zaidman S, Levin-Salomon V, Merrill AH Jr., Futerman AH, et al. Signalome-wide RNAi screen identifies GBA1 as a positive mediator of autophagic cell death. Cell Death Differ. 2017;24:1288–302.
23. Oleinik N, Kim J, Roth BM, Selvam SP, Gooz M, Johnson RH, et al. Mitochondrial protein import is regulated by p17/PERMIT to mediate lipid metabolism and cellular stress. Sci Adv. 2019;5:eaax1978.
24. Dasari SK, Schejter E, Bialik S, Shkedy A, Levin-Salomon V, Levin-Zaidman S, et al. Death by over-eating: The Gaucher disease associated gene GBA1, identified in a

screen for mediators of autophagic cell death, is necessary for developmental cell death in Drosophila midgut. Cell Cycle. 2017;16:2003–10.

25. Sentelle RD, Senkal CE, Jiang W, Ponnusamy S, Gencer S, Selvam SP, et al. Ceramide targets autophagosomes to mitochondria and induces lethal mitophagy. Nat Chem Biol. 2012;8:831–8.

26. Liu Y, Shoji-Kawata S, Sumpter RM Jr., Wei Y, Ginet V, Zhang L, et al. Autosis is a Na+,K+-ATPase-regulated form of cell death triggered by autophagy-inducing peptides, starvation, and hypoxia-ischemia. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:20364–71.

27. Nah J, Zhai P, Huang CY, Fernández ÁF, Mareedu S, Levine B, et al. Upregulation of Rubicon promotes autosis during myocardial ischemia/reperfusion injury. J Clin Invest. 2020;130:2978–91.

28. Fernández ÁF, Liu Y, Ginet V, Shi M, Nah J, Zou Z, et al. Interaction between the autophagy protein Beclin 1 and Na+,K+-ATPase during starvation, exercise, and ischemia. JCI Insight. 2020;5:e133282.

29. Jiang K, Xu Y, Wang D, Chen F, Tu Z, Qian J, et al. Cardioprotective mechanism of SGLT2 inhibitor against myocardial infarction is through reduction of autosis. Protein Cell. 2022;13:336–59.

30. Yin R, Wang H, Li C, Wang L, Lai S, Yang X, et al. Induction of apoptosis and autosis in cardiomyocytes by the combination of homocysteine and copper via NOX-mediated p62 expression. Cell Death Discov. 2022;8:75.