

REVIEW ARTICLE

Pengaturan Dan Fungsi *Autophagy* Penyakit Metabolik

Ida Bagus Aditya Nugraha^{1,3*}, I Putu Sista Widya Utama², Wira Gotera³

¹Program Studi Pendidikan Dokter Sub Spesialis Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RS Ngoerah Bali Indonesia, ²Bagian Penyakit Dalam Rumah Sakit Semara Ratih Luwus, Tabanan, Bali, Indonesia, ³Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Endokrinologi Metabolisme dan Diabetes, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, RS Ngoerah Bali Indonesia

Email: ibadityanugraha@gmail.com

Abstrak: Autophagy atau yang dikenal dengan istilah *self eating* adalah suatu proses katabolik yang melibatkan proses degradasi konstituen sel oleh lisosom (termasuk mitokondria, peroksisom, dan retikulum endoplasma), protein intraseluler, dan patogen intraseluler. Beberapa studi asosiasi telah menemukan hubungan antara autophagy dan penyakit kardiovaskuler dan publikasi yang melaporkan walaupun autophagy mempunyai peran penting dalam menjaga keseimbangan intraseluler dan menjaga kelangsungan hidup sel namun ada hubungan yang kuat antara autophagy dan faktor resiko penyakit kardiometabolik seperti obesitas, dislipidemia, inflamasi, arterosklerosis, resistensi insulin, diabetes melitus dan *non alcoholic steatohepatitis*. Mengurangi autophagy pada jaringan adiposa mungkin menjadi pendekatan untuk mengendalikan obesitas, sedangkan peningkatan autophagy dalam sel β pankreas dan lesi arterosklerosis dapat memberikan proteksi terhadap hiperlipidemia, diabetes melitus, dan aterosklerosis.

Kata kunci: autophagy, katabolik, lisosom, jaringan adiposa

Regulation And Function Of Autophagy In Metabolic Diseases

Abstract: *Autophagy or what is known as self eating is a catabolic process that involves the degradation of cell constituents by lysosomes (including mitochondria, peroxisomes and endoplasmic reticulum), intracellular proteins and intracellular pathogens. Several association studies have found a relationship between autophagy and cardiovascular disease and publications have reported that although autophagy has an important role in maintaining intracellular balance and maintaining cell survival, there is a strong relationship between autophagy and risk factors for cardiometabolic diseases such as obesity, dyslipidemia, inflammation, atherosclerosis, insulin resistance, diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis. Reducing autophagy in adipose tissue may be an approach to control obesity, while increasing autophagy in pancreatic β cells and atherosclerotic lesions may provide protection against hyperlipidemia, diabetes mellitus, and atherosclerosis.*

Keywords: *autophagy, catabolic, lysosomes, adipose tissue*

PENDAHULUAN

Autophagy atau yang dikenal dengan istilah *self eating* adalah suatu proses katabolik yang melibatkan proses degradasi konstituen sel oleh lisosom (termasuk mitokondria, peroksisom, dan retikulum endoplasma), protein intraseluler, dan patogen intraseluler. Tujuan autophagy ini adalah proses katabolik dan pemeliharaan homeostasis seluler dan jaringan.^{1,2}

Dalam beberapa tahun terakhir kisaran substrat autophagy telah meluas hingga lipid yang disebut lipophagy dengan kata lain suatu proses degradasi lipid melalui autophagy.³ Lipophagy menggunakan *lipid droplets* (LDs) dalam intraseluler sebagai titik tangkapnya. Lipolisis dan lipophagy memiliki kesamaan dalam regulasi dan fungsi namun tidak saling terkait satu sama lain. Lipophagy selain berfungsi dalam degradasi lipid juga berperan dalam mengatur cadangan lipid intraseluler hal ini dibuktikan pada hewan coba dimana hambatan

pada lipophagy meningkatkan cadangan trigliserida di hepatosit.⁴ Mekanisme yang mengatur lipophagy, khususnya yang terkait dengan bagaimana autophagy selektif mengidentifikasi dan menghancurkan LDs masih belum diketahui dengan jelas namun beberapa penelitian menjelaskan bahwa adanya peran dari mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) dalam mengaktifkan dan menghambat proses lipophagy.^{4,5}

Beberapa studi asosiasi telah menemukan hubungan antara autophagy dan penyakit kardiovaskuler dan publikasi yang melaporkan walaupun autophagy mempunyai peran penting dalam menjaga keseimbangan intraseluler dan menjaga kelangsungan hidup sel namun ada hubungan yang kuat antara autophagy dan faktor resiko penyakit kardiometabolik seperti obesitas, dislipidemia, inflamasi, arterosklerosis, resistensi insulin, diabetes melitus dan *non alcoholic steatohepatitis*.⁴ Pada tinjauan kepustakaan ini akan dibahas

bagaimana disregulasi autophagy pada beberapa kondisi yang dapat meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler dan metabolik, serta bagaimana manipulasi autophagy dengan hambatannya pada mTORC1 sebagai target terapi dapat mengembalikan kelainan metabolisme yang terjadi dan mengontrol faktor resiko tersebut.

Pengaturan proses autophagy

Proses pengaturan autophagy dijalankan oleh mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) yang mana merupakan inti dari mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR sendiri adalah suatu molekul protein yang mengandung dua inti fungsional dengan kompleks multimerik yaitu mTORC1 dan mTORC2 (berfungsi dalam metabolisme sel terutama dalam pengaturan sitoskeleton). Di sisi lain mTORC1 memiliki fungsi untuk mengintegrasikan dan mengontrol sintesis protein, pengaturan proses anabolik dan katabolik, pertumbuhan seluler dan jaringan. Kompleks mTORC1 terdiri dari *raptor scaffolding protein*, *kinase inhibitor DEPTOR* (bagian dari mTOR yang

berikatan dengan protein, PRAS40 (*proline-rich Akt substrate 40 kDa*), mLST8 (*mTOR associated protein*) dan protein kinase mTOR.⁵

Aktivitas mTORC1 diatur oleh ketersediaan nutrisi intraseluler, energi, oksigen dan *growth factor*.⁶ Dalam kondisi kaya nutrisi mTORC1 akan berinteraksi dengan kompleks ULK1-Atg13-FIP200 dan memfosforilasi ULK1 dan Atg13 yang akan menghambat autophagy. Setelah inaktivasi mTORC1, ULK1 dan Atg13 terdefosforilasi yang akan mengurangi penghambatan autophagy. Mekanisme kedua adalah terjadi fosforilasi mTORC1 dan menginaktivasi DAP1 (*death associated protein-1*) yang akan mengurangi aktivitas autophagy. Mekanisme ketiga mTORC1 memfosforilasi TFEB (*transcription factor EB*) yang mana akan mencegah translokasi inti sel sehingga tidak terjadi transkripsi untuk mengaktifkan autophagy. Mekanisme terakhir yang dapat menghambat proses autophagy adalah melalui jalur *mTORC dependent post-transcriptional regulatory pathway* dimana terjadi banyak transkripsi

ATG mRNA ke kompleks Dcp2 sehingga terjadi degradasi mRNA dan menghambat proses autophagy. Sementara *starvation-dependent dephosphorylation of Dcp2* akan membalikkan proses di atas.⁷ Secara ringkas dalam kondisi kaya nutrisi maka akan terjadi fosforilasi mTORC1 yang akan menghambat proses autophagy. Sedangkan untuk aktivasi dari mTORC1 itu sendiri dikerjakan oleh asam amino intraseluler, aktivasi *AMP-dependent kinase* (AMPK) yang dipengaruhi rendahnya tingkat ATP intraseluler, dan pembentukan kompleks ULK1 yang secara langsung merangsang terjadinya biogenesis autophagosome. Semua proses ini sebagian besar terjadi pada proses puasa jangka panjang atau kurangnya nutrisi dalam intraseluler.^{5,6}

Peran Autophagy pada Metabolisme Lipid

Lipophagy adalah suatu proses degradasi lisosomal pada cadangan lipid dan termasuk ke dalam macroautophagy. Target lipophagy adalah cadangan lipid yang dalam hal ini berbentuk *lipid droplets* (LDs)

yang terletak di sitoplasma. *Lipid Droplets* pada dasarnya adalah suatu organel sel yang tersusun dari inti lipid trigliserid netral dan kolesterol ester yang dibatasi oleh monolayer fosfolipid serta dibungkus oleh suatu selubung protein yang disebut *perlipin* (PLINs).⁸ Ukuran rata-rata LDs berkisar 0,1-10 μm namun pada jaringan lemak ukurannya 10-100 kali lebih besar dari ukuran rata-rata. Pada proses pemenuhan nutrisi akan lemak maka akan terjadi pelepasan dari beberapa LD yang diperantarai oleh *Adipose Triglycerida Lipase* (ATGL), *Hormone Sensitive Lipase* (HSL), dan *Monoacylglycerol Lipase* (MGL). Namun pada proses pemenuhan nutrisi kronis seperti kondisi puasa dan malnutrisi maka akan terjadi proses lipolisis atau pemecahan sel-sel lemak terutama pada jaringan lemak itu sendiri.⁸ Proses lipophagy berperan disini dimana terjadi aktivasi protein kinase A yang menyebabkan fosforilasi dan degradasi *proteasomal perlipin-1* (PLIN1). Hal ini menyebabkan pelepasan *comparative gene identification-58* (CGI-58) yang kemudian mengaktifkan ATGL dan

menginisiasi penghancuran trigliserida. Secara bersamaan inti LD akan dihancurkan oleh enzim lipase. Secara ringkas kondisi puasa akan memulai proses aktivasi dari lipolisis dan autophagy.^{7,9}

Mekanisme yang mengatur lipophagy, khususnya yang terkait dengan bagaimana autophagy selektif mengidentifikasi dan menghancurkan LD masih belum diketahui dengan jelas.⁹ Pada proses lipophagy terjadi konsumsi LD oleh autophagosome sedikit demi sedikit hingga lengkap dimana kondisi lapar yang timbul dalam jangka waktu yang cepat/akut akan menggunakan LDs untuk mensuplai mitokondria dengan asam lemak untuk β -oksidasi (penghancuran asam lemak untuk menghasilkan asetil-CoA). Aktivasi lipase menariknya diperlukan untuk suplai asam lemak dari LDs ke mitokondria.¹⁰ Proses autophagy yang timbul dalam skala besar terlibat dalam pergeseran asam lemak yang berasal dari membran sel ke dalam sitoplasma yang mana akan berperan sebagai LDs dan kemudian dimobilisasi ke mitokondria untuk metabolisme oksidatif. Secara lokal

akan terbentuk asam lemak bebas yang oleh enzim lipase akan dioksidasi membentuk LD sehingga kadar LD akan tetap seimbang dalam sel walaupun terjadi proses lipophagy.¹¹

Peran Lipophagy pada Penyakit Metabolik

Seperti yang telah dibahas sebelumnya bahwa aktivasi autophagy berfungsi mengurangi LDs dengan memasukkannya lebih cepat ke dalam inti sel. Sebaliknya dalam kondisi pemberian lipid yang lama akan menyebabkan penekanan fungsi autophagy dan lipophagy yang ditandai dengan peningkatan LDs, penurunan degradasi LDs, penurunan *Atg7*, dan penurunan enzim *E1-like ligase*. Sedangkan pada kondisi obesitas akan menyebabkan hiperaktivasi sinyal mTORC1 yang merupakan inhibitor potent autophagy.¹² Kondisi lain yang terjadi akibat penekanan proses autophagy adalah hambatan dalam penggabungan autophagosome dan lisosom dan juga menghambat CMA. Seperti yang telah diketahui bahwa CMA memiliki peran selektif dalam

degradasi atau penghancuran LD, sehingga bila terjadi penghambatan yang bersifat kronis pada lipophagy dan CMA akan mengakibatkan hambatan pada penghancuran LDs. Secara ringkas bahwa penghambatan pada proses autophagy dan lipophagy akibat diet tinggi lemak yang lama akan menyebabkan akumulasi lipid dan meningkatkan resiko untuk terjadi penyakit metabolik.^{13,14}

1. Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai peningkatan massa jaringan lemak dalam tubuh dan merupakan salah satu faktor resiko untuk terjadinya penyakit metabolik lain. Ada dua jenis jaringan lemak dalam tubuh, yang pertama adalah jaringan lemak putih (*White Adipose Tissue/WAT*) dan jaringan lemak coklat (*Brown Adipose Tissue/BAT*). Jaringan lemak putih berfungsi untuk menyimpan energi dengan pengambilan asam lemak bebas dan sintesis trigliserida yang mana akan dihidrolisis menjadi asam lemak yang digunakan sebagai bahan bakar metabolisme jaringan lain selama puasa atau aktivitas fisik. Sedangkan jaringan lemak coklat memiliki kapasitas yang rendah untuk

penyimpanan lipid, namun β -oksidasi pada BAT cukup tinggi.¹⁵ Autophagy berperan dalam timbulnya obesitas melalui beberapa proses dalam adipogenesis. Percobaan yang dilakukan pada hewan coba menunjukkan bahwa aktivasi poses autophagy dengan 3-metiladenin atau hambatan di ATG 7 pada adiposit dapat mengurangi akumulasi TG dan hambatan ekspresi *transcriptional factors* seperti *Peroxisome Activated Receptor Gamma* (PPAR- γ) dan *CCAAT-enhancer-binding protein* yang mana terlibat pada diferensiasi adiposit. aktivasi pada autophagy juga dikaitkan dengan penurunan marker dari differensiasi adiposit seperti *fatty acid synthase*, *stearoyl-coenzyme A desaturase 1* dan *glucose transporter 4*. Selain itu terjadi penurunan massa WAT, peningkatan *uncoupling protein* di mitokondria, dan peningkatan enzim mitokondria.¹⁶ Sedangkan beberapa studi terkait aktivasi autophagy pada jaringan lemak manusia menyebabkan penurunan WAT dan peningkatan BAT sehingga akan timbul β -oksidasi yang lebih besar dengan hasil akhir keseimbangan

antara WAT dan BAT yang akan mengurangi obesitas dan beberapa kelainan dalam bidang metabolik.¹⁷

2. Inflamasi dan arterosklerosis

Inflamasi adalah respon pertama dari sistem kekebalan tubuh pada infeksi atau cedera jaringan. Meskipun inflamasi pada tahap awal menguntungkan, namun bila terjadi pada keadaan yang berkepanjangan cenderung akan bersifat merugikan dan memainkan peranan pada beberapa penyakit kronis salah satunya adalah arterosklerosis.¹⁵ Lesi arterosklerosis dimulai saat terjadi regulasi metabolisme lipid yang buruk sehingga menyebabkan terjadinya infiltrasi lipoprotein ke dinding pembuluh darah yang diikuti oleh makrofag sehingga akan membentuk suatu formasi *foam cell* dengan kandungan inti kolesterol ester (CE) yang banyak mengandung LDs. Hidrolisis dari *foam cell* sangat diperlukan untuk mobilisasi kolesterol keluar dari sel ini. Dalam penelitian terbaru menunjukkan bahwa mengaktifkan autophagy pada makrofag akan membuat membawa LDs ke lisosom untuk lipolisis. Hal

ini memungkinkan mobilisasi kolesterol dari LDs dengan ikatannya pada *adenosine-5'-triphosphate binding cassette transporter-mediated* dan mencegah transportasi kembali kolesterol ke makrofag. Hal yang penting adalah inhibisi pada makrofag lisosom tidak membawa pengaruh pada sel normal atau hanya mempengaruhi keluarnya kolesterol dari simpanan lipid dengan kata lain menunjukkan peran spesifik dari proses degradasi lisosom pada *foam cells*. Pada penelitian ini juga mengamati bahwa pada simpanan lemak di Atg5 makrofag terjadi penurunan keluarnya kolesterol tetapi penghambatan pada *lysosomal acid lipase* tidak berpengaruh terhadap pengeluaran kolesterol. Hal ini menunjukkan bahwa penurunan autophagy dari Ces oleh lisosom adalah penyebab penurunan dari pengeluaran kolesterol.^{15,17} Tambahan dua studi mendukung hasil ini yang menunjukkan bahwa aktivasi makrofag oleh autophagy dapat mencegah akumulasi CE dan meningkatkan resistensi untuk pembentukan *foam cells* dan arterosklerosis.¹⁷

Beberapa studi *in vitro* juga menunjukkan autophagy dapat distimulasi lesi arterosklerosis melalui oksidasi lipid, *reactive oxygen species*, stress pada retikulum endoplasma, inflamasi dan metabolik stress. Walaupun stimulasi awal dari autophagy dapat sebagai ateroprotektif pada makrofag, namun autophagy juga tidak dapat bekerja dengan baik pada kondisi arterosklerosis berat dan keadaan ini akan memperberat kondisi arterosklerosis melalui aktivasi dari inflammasome.¹⁸ Kehilangan fungsi dari autophagy juga dikaitkan dengan induksi dan aktivasi dari inflammasome dan interleukin-1 β yang dibentuk di makrofag, mungkin melalui salah satu hilangnya penekanan autophagy pada akumulasi spesies reaktif atau berkurangnya *clearance* dari molekul yang mengaktifkan inflammasome. Akhirnya berkurangnya fungsi autophagy pada makrofag telah membuktikan peningkatan lesi dan nekrosis pada plak arterosklerosis yang karena terganggunya proses efferocytosis pada makrofag.¹⁹ Autophagy mempunyai peran penting dalam memproses bahan-bahan yang

diperlukan untuk efferocytosis dimana bila terjadi defisiensi akan memicu produksi *nitric oxide* dan mengurangi akumulasi *reactive oxygen species* yang mana sangat erat kaitannya dalam proses aterogenesis.²⁰

3. Resistensi Insulin dan Diabetes Melitus

Insulin merupakan salah satu hormon anabolik mayor yang diproduksi oleh sel β pankreas dan berguna dalam keseimbangan kadar glukosa darah dan metabolisme protein dan lemak. Pengikatan insulin dengan reseptor transmembran distimulasi oleh aktivitas *intrinsic tyrosin kinase receptor*, yang mana akan memfosforilasi protein target seperti *insulin receptor substrat 1-4* untuk menginduksi dua jalur mayor yaitu jalur pembentukan PI3K dan jalur *mitogen activated protein kinase*.¹⁶ Seseorang dengan resistensi insulin memiliki kadar insulin dalam plasma yang tinggi sebagai hasil dari peningkatan produksi insulin yang diperlukan untuk mengkompensasi kebutuhan insulin relatif di hepar, jaringan adiposa, dan jaringan otot. Resistensi insulin dikaitkan dengan

peningkatan berat badan, jarang olahraga, penuaan, inflamasi, diabetes melitus tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler.¹⁸

Fakta bahwa respon terhadap insulin dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti akumulasi lipid, peningkatan produksi *reactive oxygen species*, inflamasi, stress pada retikulum endoplasma, dan pergantian (*turnover*) mitokondria menunjukkan adanya respon insulin dan jalur autophagy.¹⁸ Selama kekurangan nutrisi glukagon menyebabkan peningkatan regulasi autophagy, sedangkan pada kondisi kelebihan status gizi akan menyebabkan *downregulation* melalui *insulin signalling*. Penurunan autophagy dikaitkan dengan penurunan *insulin signalling* dan peningkatan ER stress. Defisiensi autophagy selektif di sel β pankreas menunjukkan penurunan konversi dari LC3I menjadi LC3II, akumulasi P62, dan penumpukan agregat protein dalam sitosol dari sel. Pada kondisi diet tinggi lemak akan terjadi penurunan tingkat autophagy basal diikuti dengan akumulasi organel- organel sel yang rusak, terutama menurunnya fungsi

mitokondria sehingga memunculkan peningkatan *reactive oxygen species* dan penurunan sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa.^{16,18}

Dengan pertimbangan bahwa kondisi hiperinsulinemia dapat menurunkan autophagy dan dengan turunnya autophagy dapat mengganggu proses *insulin signalling*, jelas bahwa autophagy dan *insulin signalling* berkontribusi dalam mekanisme umpan balik keseimbangan kadar insulin. Dasar molekular untuk umpan balik ini adalah *insulin signalling-mediated activation* dari mTORC1 selama ketersediaan substrat masih memadai dan mTORC1 akan menghambat *insulin signalling* selama ketersediaan substrat menurun. Meskipun autophagy juga dapat melindungi fungsi sel β pankreas, proses autophagy yang berlebihan juga terlibat dalam kematian sel β pankreas dalam kondisi khusus.¹⁹

4. *Fatty Liver dan Non Alcoholic Steato Hepatitis*

Penekanan autophagy yang diinduksi oleh diet tinggi lemak dikaitkan dengan inflamasi pada hepatosit dan stress pada retikulum

endoplasmik, sementara ekspresi yang berlebihan dari Atg7 yang spesifik di hepar akan mengembalikan proses autophagy dan kondisi steatosis di hepar.²⁰ Pada suatu penelitian mengungkapkan bahwa hepatosit yang kekurangan proses autophagy dan lipophagy sekaligus sangat rentan terhadap kematian oleh oksidasi stress. Hal ini dikarenakan lipophagy menghasilkan substrat lemak yang teroksidasi untuk menghasilkan energi dan mencegah kematian sel. Selain itu akumulasi lemak dan proses inflamasi pada hepatosit akan menghasilkan TNF- α yang justru akan memperberat proses inflamasi itu sendiri. Penghambatan proses autophagy akan meningkatkan predisposisi hepatotoksisitas yang berat akibat TNF- α dan galaktosaminase. Lipophagy memiliki peran untuk mengekspresikan komponen untuk mencegah hepatotoksisitas seperti *class III PI3K complex* dan *Beclin1*.^{19,21} Mekanisme yang lain lipophagy menghilangkan *cytotoxic lipid species* seperti sphingolipid dan ceramide yang dihasilkan pada

kondisi obesitas. Dengan demikian kerusakan autophagy adalah dasar terjadinya kondisi steatosis hati yang mana nantinya akan berkembang menjadi *non alcoholic steatohepatitis*. Hal ini merupakan konsep baru bahwa autophagy khususnya lipophagy dapat menjadi pendekatan strategi baru terhadap penyakit hati yang disebabkan oleh obesitas dan pengembangannya menjadi steatohepatitis.²¹ Pentingnya lipophagy dalam menjaga keseimbangan lemak hati (*hepatic lipo-homeostasis*) adalah suatu fakta bahwa hati tetap rentan terhadap proses steatosis karena peran sentralnya dalam menangani *lipid flux* dan karena ATGL (*Adipose Triglyceride Lipase*) dan HSL (*Hormone Sensitive Lipase*) yang mengendalikan lipolisis di jaringan adiposa jumlahnya sangat sedikit sehingga tidak berperan cukup efektif pada hati dalam keadaan steatosis. Kurangnya ATGL dan HSL menyebabkan berkurangnya proses lipophagy, tapi kurangnya asam lemak bebas untuk produksi energi dapat dikompensasi dengan peningkatan autophagy.^{19,20,21}

Autophagy sebagai target potensial pada terapi penyakit metabolik

Dari bahasan sebelumnya menunjukkan bahwa pengaturan autophagy dapat menjadi sasaran yang berguna untuk mencegah atau bahkan mengendalikan beberapa kelainan metabolik yang berhubungan dengan penyakit kardiovaskular atau aterosklerosis.²⁰ Suatu penelitian eksperimental menunjukkan bahwa hambatan pada jalur yang menstimulasi autophagy terutama di jaringan adiposa dapat mengurangi WAT dan meningkatkan β oksidasi yang pada akhirnya dapat menurunkan obesitas dan gangguan metabolisme terkait. Hal penting yang harus dievaluasi dalam setiap upaya untuk menghambat proses autophagy untuk mencegah dan atau mengobati obesitas adalah terlebih dahulu menjawab pertanyaan apakah hambatan pada proses autophagy juga mempengaruhi mitophagy (proses penghancuran mitokondria yang rusak melalui autophagy) di jaringan adiposa yang matang serta efek sistemik yang dapat muncul oleh hambatan ini.^{13,21} Aktivator

autophagy seperti rapamycin dan analognya yaitu everolimus dan sirolimus dengan mekanisme kerja hambatan pada mTOR memberikan efek terapi yang cukup signifikan pada penyakit jantung koroner. Penggunaan inhibitor mTOR ini secara rutin digunakan pada pasien jantung koroner dengan pemasangan stent karena dapat mengurangi perkembangan arterosklerosis, mengurangi sifat atrogenik dari vaskuler dan mengurangi kolesterol pada arkus aorta. Selain itu *celarance* selektif makrofag yang telah mengalami lesi dan kenaikan apolipoprotein A1 dan HDL menunjukkan mekanisme lainnya dari mTOR inhibitor. Meskipun hambatan farmakologis dari mTOR dapat meningkatkan kadar plasma dari LDL kolesterol dan trigliserida serta sitokin proinflamasi seperti interleukin-6, TNF- α , *monosit chemoattractant protein-1*.^{5,6,21}

Tabel 1. Pengaruh memodifikasi autophagy pada faktor risiko kardiovaskular²⁰

Faktor Resiko	Target	Efek metabolik
Obesitas	Peningkatan autophagy	Penurunan Triglisericid dalam plasma Penurunan kolesterol dalam plasma Penurunan akumulasi lipid Peningkatan β -oksidasi asam lemak Peningkatan resistensi obesitas
Fatty Liver	Peningkatan autophagy	Penurunan Triglisericid dalam hepar Penurunan kolesterol dalam plasma Penurunan akumulasi lipid Penurunan oksidasi lipoprotein densitas rendah Peningkatan β -oksidasi asam lemak Peningkatan mobilisasi protein
Inflamasi	Peningkatan autophagy	Penurunan proses inflamasi Penurunan formasi foam sel Penurunan akumulasi kolesterol ester Peningkatan <i>Nitric Oxyde</i> Peningkatan transport kolesterol Peningkatan lipophagy
Resistensi insulin	Peningkatan autophagy	Penurunan kerusakan organel Penurunan kerusakan miokondria Penurunan <i>reactive protein species</i> Peningkatan aktivitas retikulum endoplasmik Peningkatan sekresi glukosa yang distimulasi insulin Peningkatan sensitivitas insulin

Fungsi mTOR inhibitor pada penyakit metabolik

mTOR adalah pusat pengatur metabolisme lipid yang tidak hanya mengatur lipolisis dan lipogenesis tetapi juga adipogenesis. Perkembangan terbaru menunjukkan mTORC2 berfungsi sebagai salah satu pengendali utama pada metabolisme lipid yang mengatur lipogenesis di hati, lipolisis di

jaringan lemak putih (WAT) dan mengendalikan adipogenesis.⁵ Dari penggunaan secara klinis rapamycin awalnya digunakan sebagai antijamur dan agen immunosupresif, dalam perkembangannya berfungsi sebagai penghambat hiperaktivasi sinyal mTORC1 pada kondisi obesitas, resistensi insulin dan sindrom metabolik.⁶

Menariknya dalam penelitian terbaru menunjukkan bahwa lama pengobatan rapamycin memiliki efek yang berbeda pada metabolik. Penggunaan rapamycin jangka pendek (2 minggu) dapat menyebabkan hiperlipidemia, resistensi insulin dan meningkatkan glukoneogenesis hepatic. Sementara penggunaan rapamycin jangka panjang (20 minggu) memberikan efek terapi pada metabolik yang menguntungkan yaitu mengurangi jumlah jaringan adiposa, meningkatkan sensitivitas insulin, meningkatkan profil lipid dan menghasilkan energi dalam bentuk ATP lebih banyak. Namun penggunaan rapamycin lebih lama (> 52 minggu) justru akan menginduksi terjadinya diabetes melitus. Hal ini disebabkan penggunaan rapamycin jangka pendek atau kronis menyebabkan berkurangnya adiposit sehat, mengurangi jumlah sel β pankreas, dan merusak integritas mTORC2 dan mengganggu perannya dalam fosforilasi Akt dan menghambat proses glukoneogenesis di hati yang menyebabkan terganggunya sensitivitas insulin di

seluruh tubuh sehingga timbul resistensi insulin (5,6). Uji coba yang dilakukan dengan mengkombinasi mTOR inhibitor dengan agen penurunan lipid dan anti inflamasi dapat membantu untuk mencegah efek buruk *drug induced autophagy* (efek autophagy yang disebabkan oleh obat) tanpa mempengaruhi kemampuan agen ini dalam mengurangi jumlah lipid dan jumlah makrofag dalam plak aterosklerosis.^{6,8,11}

KESIMPULAN

Autophagy pada dasarnya merupakan suatu proses protektif yang berperan dalam daur ulang konstituen seluler dan mempertahankan homeostasis sel. Ada tiga jenis autophagy yaitu makroautophagy, mikroautophagy, dan *chaperone-mediated autophagy* (CMA). Lipophagy adalah salah satu jenis autophagy dengan substrat lemak yang tergolong ke dalam makroautophagy.

Proses pengaturan autophagy dijalankan oleh mTORC1 dimana Aktivitas mTORC1 diatur oleh ketersediaan nutrisi intraseluler,

energi, oksigen dan *growth factor*. Penghambatan pada proses autophagy dan lipophagy akibat diet tinggi lemak yang lama akan menyebabkan akumulasi lipid dan meningkatkan resiko untuk terjadi penyakit metabolik seperti obesitas, inflamasi dan arterosklerosis, resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2, dan *non alcoholic steatohepatitis*.

Mengurangi autophagy pada jaringan adiposa mungkin menjadi pendekatan untuk mengendalikan obesitas, sedangkan peningkatan autophagy dalam sel β pankreas dan lesi arterosklerosis mungkin dapat memberikan proteksi terhadap hiperlipidemia, diabetes melitus, dan arterosklerosis.

Aktivator autophagy seperti rapamycin dan analognya yaitu everolimus dan sirolimus dengan mekanisme kerja penghambat hiperaktivasi sinyal mTORC1 pada kondisi kelainan metabolik seperti obesitas, resistensi insulin dan sindrom metabolik. Salah satu strategi untuk mengurangi efek samping ini adalah dengan mengkombinasikan mTOR inhibitor

dengan agen penurun lipid dan anti inflamasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih kepada seluruh team penulis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Todde V, Veenhuis M, Klei V. Autophagy: principle and significance in health and disease. *Biochemistry et Biophysica Acta*. 2009; 1792: 3-13.
2. Singh R, Cuervo A. Autophagy in cellular energetic balance. *Cell metabolic*. 2011; 13: 495-504.
3. Levine B, Klionsky D. Developmental by self digestion: molecular mechanism and biological functions of autophagy. *Dev cell*. 2014; 6: 463-477.
4. Meijer A, Codogno P. Autophagy: Regulation and role in disease. *Clinical laboratory sciences*. 2009; 46(4): 210-240.
5. Lamming D, Sabatini D. A central role for mTOR in lipid homeostasis. *Cell metabolism*. 2013; 1: 1-5.

6. Duvel K, Yecies J, Menon S, Raman P, Lipovsky A, Souza A, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1. *Molecular cell*. 2010; 39: 171-183
7. Komatsu M. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient. *Journal cell biology*. 2015; 169: 425-434.
8. Maixter N, Kovsan J, Harman I, Bluher M, Bashan N, Rudich A. Autophagy in adipose tissue. *The european journal of obesity*. 2012; 5: 710-721.
9. Singh R, Kaushik S, Wang Y, Xiang Y, Novak I, Komatsu M, et al. Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*. 2009; 458 (7242): 1131-1135.
10. Cingolani F, Czaja M. Regulation and functions of autophagic lipolysis. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2016; 1159: 1-10.
11. Oimet M, Levine B. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell metabolic*. 2011; 13: 655-667.
12. Mizushima N, Levine B, Cuervo A, Klionsky D. Autophagy fights disease through cellular self digestion. *Nature*. 2008; 451: 1069-1075.
13. Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell*. 2008; 132: 27-42.
14. Nedelsky N, Todd P, Taylor J. Autophagy and the ubiquitin-protease system. *Biochemistry et Biophysica Acta*. 2008; 1782: 691-699.
15. Choi A. Autophagy in human health and disease. *New England Journal Medicine*. 2013; 368: 651-662.
16. Goossens G. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiology Behavior*. 2008; 94: 206-218.
17. Stienstra R, Haim Y, Riahi Y, Netea M, Rudich A, Leibowitz G. Autophagy in adipose tissue and the beta cell: implications for obesity and diabetes.

- Diabetologia. 2014; 57: 1505-1516.
18. Zhang H, Huang J, Duvel K, Boback B, Wu S, Squillance R, et al. Insulin stimulates adipogenesis through the Akt-TSC2-mTORC1 pathway. *Journal of biology and chemistry*. 2010; 14: 21-32.
 19. Jocken J, Goossens G, Blaak E. Targeting adipose tissue lipid metabolism to improve glucose metabolism in cardiometabolic disease. *EMJ Diabet*. 2014; 2: 73-82.
 20. Juan G, Rojas J, Soffer G, Donna C, Ginsberg H. Autophagy and cardiometabolic disorder. *Endocrinology Metabolic Disorder*. 2014; 15: 307-315.
 21. Ward C, Martinez L, Otten G, Carrol B, Maetel D, Singh R, et al. Autophagy, lipophagy, and lysosomal lipid storage disorders. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2016; 1861(4): 269-284.