评述

细胞自噬与肿瘤发生关系的研究进展

崔丹蕊, 刘波, 刘伟*

浙江大学医学院生物化学与分子生物学系, 杭州 310058

* 联系人, E-mail: liuwei666@zju.edu.cn

收稿日期: 2015-04-08; 接受日期: 2015-04-15

国家自然科学基金(批准号: 31171288)和国家重点基础研究发展计划(批准号: 2011CB910101)资助项目

doi: 10.1360/N052015-00107

摘要 细胞自噬是真核生物中高度保守的依赖于溶酶体的降解过程, 在维持细胞物质代谢、内环境稳定及基因组完整性等方面起重要作用. 自噬功能紊乱与机体多种疾病的发生密切相关. 近年来, 大量的研究表明, 人类多种肿瘤中存在自噬异常, 自噬在肿瘤发生发展的各个阶段均扮演着重要角色. 本文旨在介绍近年来细胞自噬的研究进展, 重点阐述细胞自噬与肿瘤发生的关系, 及其在肿瘤治疗中的作用.

关键词细胞自噬
分子机制
肿瘤
肿瘤治疗

细胞自噬(autophagy)是细胞内重要的物质分解代谢过程, 通过双层膜结构的自噬泡(autophagosome)包裹错误蛋白或受损细胞器, 与溶酶体(lysosome)融合, 经溶酶体酸性水解酶水解作用产生氨基酸等生物分子, 并最终被细胞重新利用, 实现细胞内物质的循环^[1]. 早在 1956 年, Clark^[2]利用电子显微镜观察新生小鼠(*Mus musculus*)肾组织时发现细胞中含有大量具有膜性结构的致密体, 且其中常含有类似于线粒体等的胞质结构. 1963 年的国际溶酶体大会上, Christian de Duve 将这种细胞中存在的包裹细胞质和细胞器的膜泡发生现象定义为自噬. 直至 1993 年 Tsukada 和 Ohsumi^[3]在酵母(*Yeast*)中发现第一个自噬相关基因 *Atg*(autophagy-related gene)后, 人们对自噬的研究有了新的进展. 近年来大量的研究表明, 自噬与肿瘤的发生发展密切相关, 许多调节自噬的药物被用于临床肿瘤治疗的研究中.

1 自噬的分类

根据底物进入溶酶体的途径不同, 自噬大致分

为以下 3 种类型: 微自噬(microautophagy)、分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)和巨自噬(macroautophagy)^[4]. 微自噬是胞内物质直接通过溶酶体膜的内陷吞噬而被溶酶体降解^[5]. 分子伴侣介导的自噬是一类特异性的含有 KFERQ 模序蛋白质的降解途径, 这些含 KFERQ 模序的蛋白质可被分子伴侣 HSC70 识别并通过 LAMP2A 蛋白转运进入溶酶体被降解^[6]. 而巨自噬则是在细胞内形成特殊的双层膜结构的自噬泡包裹待降解的错误蛋白或受损细胞器, 通过自噬泡与溶酶体融合将待降解底物送至溶酶体进行降解. 目前, 关于细胞自噬的研究主要集中在巨自噬, 其机制也最为清楚, 常被人们狭义地等同为细胞自噬, 以下所指的自噬均为巨自噬^[1,4].

另外, 根据细胞所处环境和自噬发生程度的不同, 自噬还可分为基础自噬(basal autophagy)和诱导自噬(induced autophagy). 正常条件下, 细胞利用持续、低水平的基础自噬, 调控细胞内物质的更新, 维持细胞内环境的稳态^[7]. 研究表明, 小鼠肝脏中基础自噬被阻碍将导致其肝脏细胞中泛素化蛋白质聚集

引用格式: 崔丹蕊, 刘波, 刘伟. 细胞自噬与肿瘤发生关系的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 593–603

Cui D R, Liu B, Liu W. The role of autophagy in tumorigenesis. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 593–603, doi: 10.1360/N052015-00107

体的积累,从而引发肝癌^[8]。在营养、能量缺乏或受到氧胁迫等应激情况下,自噬水平在短时间内剧烈升高,触发诱导自噬。诱导自噬是细胞应对外界刺激的一种保护反应。通过自噬性降解产生的生物小分子(如氨基酸、核酸和脂肪酸等)被细胞重新利用,对细胞维持应激情况下的能量平衡有重要意义。例如,小鼠出生后早期,由于母体不再提供营养来源,幼体的细胞自噬水平明显增强,当自噬发生缺陷时,幼鼠将不能度过新生期饥饿阶段,引发新生致死^[9]。

2 自噬的分子机制

自噬发生过程大致分为以下几个阶段:自噬前体形成、降解物的选择、自噬泡的形成、自噬溶酶体形成及底物降解^[4]。其中众多自噬相关蛋白参与了自噬发生的核心过程。而 mTOR(mammalian target of rapamycin), AMPK(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase)等分子对不同外界刺激下自噬信号的精确调控至关重要。

2.1 自噬的起始信号

基础自噬与诱导自噬的发生都受到细胞的严密调节。mTOR 是控制细胞自噬的中心蛋白,能整合细胞内氨基酸缺乏、缺氧等多种信号的变化,调控自噬的发生^[10]。正常情况下, mTOR 处于活化状态,通过磷酸化自噬起始分子 ULK1(酵母中 Atg1 的同源物),抑制自噬的发生。ULK1 是自噬泡形成所必需的一种蛋白激酶,ULK1 失活时 LC3-II 不能形成,自噬发生受到阻碍^[11]。ULK1 以复合物的形式发挥功能,除了 ULK1,还包括 mAtg13, FIP200(一种与黏着斑激酶 FAK 相互作用的蛋白)和 Atg101。这些蛋白质与 ULK1 的相互作用对维持 ULK1 的稳定性和激酶活性十分重要。营养物质缺乏时, mTOR 活性被抑制, mTOR 对 ULK1 的磷酸化抑制作用减弱,使 ULK1 激活并磷酸化 mAtg13, FIP200 和 ULK1 自身,从而起始自噬^[12]。之后, ULK1 蛋白复合体从细胞质转移到内质网或其他自噬发生的特定位置,形成自噬发生的原核,从而募集下游的 PI3K 复合物、LC3 等分子产生自噬泡^[13]。

AMPK 是细胞内能量变化的感受器,在能量代谢过程中起重要的调节作用。同时 AMPK 也是自噬重要的正调控因子。在能量缺乏情况下, AMPK 能感

受细胞内 AMP/ATP 的比例变化而激活;另外 AMP/ATP 的比例升高能够引起 LKB1 的激活,而进一步激活 AMPK。活化的 AMPK 一方面磷酸化 TSC2(tuberous sclerosis proteins,一种肿瘤抑制蛋白,可以和 Rheb GTP 酶结合,避免后者对 mTOR 的活化),加剧 TSC1/2 对 Rheb 的抑制,最终抑制 mTORC1 (mTOR 一种复合体)的活性,诱导自噬^[14];另一方面, AMPK 能直接磷酸化 Raptor(regulatory-associated protein of mTOR)并抑制其活性,导致 mTORC1 的活性下降^[15]。另外, AMPK 还可以通过磷酸化 ULK1 激活其活性,促进自噬。当营养物质充分时, mTOR 则通过磷酸化 ULK1,阻止 AMPK 对 ULK1 的磷酸化激活,使 ULK1 被抑制,从而抑制自噬发生^[16]。

2.2 自噬前体形成

自噬前体的组装需要 Vps34/PI3K-Beclin1 复合物参与。Vps34 是哺乳动物中的第Ⅲ类 PI3 Kinase。在 Vps34 复合物中, Vps34 结合 Vps15 而被激活,并进一步结合 Beclin1 形成 Vps34-Vps15-Beclin1 复合体^[17]。Vps34/PI3K-Beclin1 复合物和 Atg14 结合形成 Atg14-Vps34-Vps15-Beclin1 复合物,此复合物可以定位于自噬原核形成位置^[18]。Vps34/PI3K-Beclin1 复合物促进磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI3P)的产生, PI3P 可以组装一些含有 PX 和 FYVE 亲脂结构域的蛋白到早期自噬泡产生的位置,如 WIPI 家族蛋白(WD-repeat domain protein interacting with phosphoinositides)和 DFCP1(double FYVE-containing protein 1)^[19],促使自噬前体的形成。

2.3 自噬泡的形成

自噬泡的形成是自噬过程的核心步骤,也最为复杂。多种 Atg 蛋白被招募到自噬起始位置,通过蛋白质之间严格的相互作用调控自噬泡的形成。

自噬泡形成过程中,隔离膜的延长需要 2 种类泛素结合系统: Atg12-Atg5-Atg16 连接系统和 LC3 连接系统^[20]。在 Atg12-Atg5-Atg16 连接系统中, Atg12 首先由类 E1 泛素活化酶 Atg7 活化^[21],之后 Atg12 被传递给类 E2 泛素转移酶 Atg10^[22],最后 Atg12 被传递到 Atg5,与 Atg5 共价结合形成 Atg12-Atg5 复合物^[23]。细胞中 Atg12-Atg5 一般以复合物的形式存在, Atg12 蛋白表达完成后就会立即结合 Atg5^[23]。自噬发生时, Atg16 和 Atg12-Atg5 结合形成 Atg12-Atg5-Atg16 复合

物, 此复合物定位于隔离膜上, 参与 LC3-II 的形成过程, 从而促进自噬泡膜的延长^[24].

LC3 是酵母 Atg8 在哺乳动物中的同源物之一, 其他同源物还有 GABARAP 和 GATE-16 等. LC3, GABARAP 和 GATE16 对自噬泡膜的延长和融合发挥不同的功能, 在自噬泡形成过程中缺一不可^[25]. 目前 Atg8 同源物中, LC3 的功能属性研究得最为清楚, 常被用作自噬泡形成的一个标志蛋白. LC3 合成后, 最初以 pro-LC3 形式存在, 之后被 Atg4B 识别、在其 C 端 120 位点处发生切割暴露出甘氨酸残基形成 LC3-I^[26]. 自噬发生时, 分布于细胞质中的 LC3-I 被 Atg7 活化, 之后被传递给 Atg3^[27], 并在 Atg12-Atg5-Atg16 复合物的帮助下连接上一个 PE 分子, 形成具有膜结合能力的 LC3-II^[28]. 此外, 自噬泡外膜的 LC3-II 能被 Atg4B 识别, 并同样在 G120 位点被 Atg4B 切下 C 端的 PE, 恢复成非膜结合形式的 LC3-I 以供重新利用^[26].

目前, 关于自噬泡膜的来源依然存在很大争议, 不同的研究认为自噬泡的膜来源于不同的细胞结构, 如内质网^[29]、高尔基体^[30]、线粒体外膜^[31]和细胞膜^[32]等. Atg9 是迄今发现的唯一自噬相关基因编码的参与自噬泡形成过程的跨膜蛋白, 其可能通过影响细胞内膜泡的运输调控自噬泡的形成. 在哺乳动物中, 正常情况下 mAtg9 定位于反面高尔基体(trans-Golgi network, TGN)和晚期内体(late endosome)上. 自噬发生时, mAtg9 依赖于 PI3K 和 ULK1 的活性, 从反面高尔基体转移到晚期内体和自噬泡上, 与小 GTP 酶蛋白 Rab7, LC3 发生部分共定位, 提示 mAtg9 可能作为一个膜蛋白介导自噬相关蛋白或自噬泡膜的运输^[33]. 研究显示, 特异性沉默 mAtg9 基因能抑制自噬泡的形成、自噬性蛋白降解, 阻碍自噬的发生^[34].

2.4 降解物的选择

细胞内环境稳定的维持依赖其质量控制系统和蛋白降解系统. 泛素-蛋白酶体系统和自噬-溶酶体系统是细胞内 2 个主要的蛋白质降解系统^[35], 2 者功能的协调统一对于细胞内环境稳态的维持至关重要. 泛素-蛋白酶体系统以待降解蛋白质的泛素化为标志, 并最终通过蛋白酶体将其分解. 此途径主要选择性地降解细胞内的短效蛋白质^[36]. 细胞内的长效大分子、蛋白聚集体及受损的细胞器则主要通过自噬途径降解. 自噬清除过程通常具有选择性, 并受 p62,

NBR1 和 Alf1 等支架蛋白的调控^[37]. 如 p62 的 C 端泛素相关(ubiquitin-associated, UBA)结构域与泛素化的靶蛋白结合, 同时 p62 含有 LC3 作用序列(LC3-interacting region, LIR)结合 LC3 形成复合体^[38]. 在 LC3 的介导下, 泛素化靶蛋白被包裹入自噬泡而被降解.

2.5 自噬溶酶体形成及底物降解

最终, 自噬泡通过胞内运输系统到达溶酶体, 与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autolysosome), 标志着自噬泡的完全成熟. 在哺乳动物细胞中, 自噬泡与溶酶体的融合过程需要溶酶体膜蛋白 LAMP1 和 Rab7 的参与^[39]. 二者融合后, 溶酶体内的多种水解酶会将自噬泡包裹的成分降解成脂肪酸、氨基酸和核酸等生物小分子, 实现物质的循环利用. 另外, 自噬底物降解完成后, 自噬溶酶体上伸出一个管状结构; 该管状结构可以从顶端断裂形成原溶酶体, 并接受新的溶酶体水解酶形成新的溶酶体, 完成溶酶体再生^[40].

3 自噬与肿瘤发生发展的关系

自噬是真核细胞的基本生命现象, 不仅维持了机体内环境的稳态, 而且与众多的生理病理过程密切相关, 如机体免疫、衰老、肥胖、神经退行性疾病、糖尿病和癌症等^[41,42]. 自噬与肿瘤发生的关系是当今自噬研究的一个重要热点问题; 目前的研究表明, 在肿瘤发生发展的不同阶段, 自噬可能起到了 2 种截然相反的作用.

3.1 自噬对肿瘤的抑制作用

1999 年 Liang 等人^[43]发现自噬基因 *Beclin1* 对人乳腺癌的抑制作用, 最早提出自噬对肿瘤发生起抑制作用. 在自噬发生过程中, *Beclin1* 通过结合激活的 Vps34, 形成 Vps34-*Beclin1* 复合体, 对自噬泡的形成发挥重要调控作用. *Beclin1* 是一个等位基因单缺失功能缺陷的抑癌基因, 40%~75% 的人卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌中存在 *Beclin1* 的单等位基因缺失^[43,44]. 在小鼠模型中 *Beclin1* 单等位基因缺失将诱发肺癌、肝癌、淋巴瘤和乳腺癌^[45,46]. 相反, 在乳腺癌细胞系中过表达 *Beclin1* 可以抑制癌细胞的生长, 降低其致癌性^[43]. 此外, Vps34-*Beclin1* 复合体正调控分子的突变或表达下调也能促进肿瘤的发生. 自噬发生中,

UVRAG(UV irradiation resistance-associated gene)和 Bif-1(Bax-binding protein-1)可促进 Beclin1 结合 Vps34, 促进自噬发生. 研究显示, 在结肠癌中 UVRAG 时常发生单等位基因缺失^[47]; Bif-1 在结肠腺癌、前列腺癌、膀胱癌和胃癌中表达明显下降^[48-50]. 相反, 原癌蛋白 Bcl-2 和 Bcl-XL 可以通过抑制 Beclin1 而抑制自噬^[51,52].

除 *Beclin1* 外, 研究报道其他自噬相关基因也与肿瘤的发生密切相关. 例如, *Atg5* 在胃癌、结肠癌和肝细胞癌病人的样本中均存在体细胞突变, 并伴有蛋白表达水平的降低^[53]. *Atg2B*, *Atg5* 和 *Atg9B* 在胃癌与结肠癌中常发生移码突变^[54]. 小鼠模型中, *Atg4C* 敲除将促进小鼠纤维肉瘤的发生^[55]; 在小鼠肝脏中条件性敲除 *Atg7* 将导致肝癌发生^[8].

p62 是一个多结构域的自噬底物衔接蛋白, 在自噬依赖的蛋白质量控制系统中发挥重要作用. p62 能够结合泛素化修饰的待降解蛋白, 通过与自噬膜泡分子 LC3 结合, 将自噬降解底物招募至自噬泡中完成降解. 早期的研究发现, 在小鼠肝脏中敲除 *Atg7* 抑制自噬发生将会导致细胞中出现大量 p62 和泛素化蛋白聚集体的积累, 其可能在自噬缺陷诱发的肿瘤发生过程中扮演重要角色^[8,56]. 另外, 在 HBV 感染的肝细胞中, HBV 能够抑制细胞自噬性降解诱发 p62 积累, 在 HBV 感染诱发的肝癌发生过程中可能发挥重要作用^[57]. 近年来, 越来越多的研究证实自噬缺陷诱发的 p62 蛋白积累参与了细胞中多种肿瘤诱导信号的起始, p62 的缺失可以明显抑制自噬缺陷引起的肿瘤发生^[58]. 自噬缺陷细胞中, p62 的积累将会诱发活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加, 引起细胞内质网应激(ER stress)和 DNA 损伤; 累积的 p62 能够调节 NF- κ B 通路及其下游基因的表达, 从而上调促肿瘤炎症反应^[58]. 此外, p62 还能够与促癌蛋白 Nrf2 的抑制因子 Keap1 结合干扰其功能, 继而激活 Nrf2 诱发肿瘤发生. 而且在该 Nrf2 激活机制中, 自噬缺失不但促进 p62 蛋白的积累, 而且明显上调细胞中磷酸化 p62 的水平; 磷酸化的 p62 与 Keap1 作用, 减弱 keap1 对 Nrf2 的抑制, 从而最终诱发 Nrf2 激活促进肿瘤发生^[59].

许多影响自噬发生的信号通路在肿瘤的发生发展中也发挥重要作用. 多个 mTOR 上游的抑制因子也是抑癌蛋白. 例如, 抑癌蛋白 PTEN, TSC1 和 TSC2 可以抑制 mTOR 活性促进细胞自噬的发生. 相反,

Class I PI3K 和 Akt 能激活 mTOR 同时也是原癌蛋白, 能够抑制自噬^[60,61]. p53 是目前研究最深入的抑癌基因之一, 在大部分恶性肿瘤中均发现 p53 的基因突变或缺失. 而在 DNA 损伤细胞中, p53 表达升高, 能够激活 AMPK 促进自噬发生^[62]; p53 还可通过增加溶酶体膜蛋白 DRAM(damage-regulated autophagy, DRAM)的转录, 从而增强 DRAM 诱导的细胞自噬^[63].

目前, 大量的研究结果显示自噬对肿瘤的发生具有抑制作用, 但具体的分子机制仍不十分清楚. 其可能的机制主要集中在以下 3 个方面: (i) 自噬功能缺陷诱发 p62、蛋白质聚合体、受损的线粒体和活性氧等有害物质积累, 这些都是基因组损伤的潜在因子. 研究表明, 在自噬功能缺陷的永生上皮细胞系中, DNA 双链断裂、基因扩增和非整倍体频率增加, 而这些都是诱发原癌基因激活的重要因素^[58,64]; (ii) 自噬可能降解细胞生长所特需的细胞器或蛋白质, 对细胞生长起负调功能. 例如, 过表达 *Beclin1* 能够减缓肿瘤细胞的增殖(不影响细胞死亡), 下调细胞周期蛋白 E(cyclin E)和磷酸化视网膜神经胶质瘤蛋白(phosphorylated Rb)的表达, 抑制细胞周期进程^[43,65]; (iii) 实体瘤快速增长过程中, 肿瘤血管的生长速度无法跟上肿瘤的生长速度, 造成局部肿瘤细胞缺乏营养和氧气; 当代谢压力过大时, 肿瘤细胞无法维持自身生存而发生坏死. 坏死可引起肿瘤中的慢性炎症反应, 免疫细胞(如巨噬细胞)对炎症反应做出应答, 渗透实体瘤并释放促炎因子, 有利于肿瘤转移及肿瘤血管生成^[66]. 自噬作为细胞生存的保护机制, 能够抑制低氧等胁迫导致的细胞坏死, 减少坏死引起的免疫细胞渗透, 抑制肿瘤生长和转移^[67].

此外值得注意的是, 最近有研究揭示自噬在肿瘤免疫方面也发挥重要作用. 机体正常的天然免疫和获得性免疫应答的执行需要自噬参与. 自噬功能障碍显著降低人黑色素瘤细胞肿瘤抗原的呈递, 从而抑制免疫系统对肿瘤细胞的识别与清除^[68]. 自噬缺陷促进 T 淋巴细胞凋亡的发生, 抑制 T 淋巴细胞参与的免疫应答和肿瘤抗原的识别过程^[69]. 自噬障碍诱发慢性炎症反应, 形成利于肿瘤发生的免疫微环境. 例如, 在慢性胰腺炎和肠炎诱发的肿瘤发生过程中, 常伴有自噬功能的障碍^[70]. 此外, 在某些病毒和细菌感染诱发的肿瘤发生过程中, 自噬能够抵抗病毒和细菌感染, 抑制肿瘤发生^[71]. 例如, 能诱发宫颈癌发生的人乳头瘤病毒第 16, 18 型(human papillom-

avirus type 16, 18, HPV-16, HPV-18)可引起人结肠癌的牛链球菌(*Streptococcus bovis*)以及与胃癌发生相关的幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)^[72-74]。相反,自噬功能障碍将导致细胞更易遭受病原体侵袭;例如,在 HPV-16 和 HPV-18 感染引发的宫颈癌病人中,时常发现 Beclin1 等自噬相关蛋白水平的下调^[75];人类肠道炎症性疾病——克罗恩病(Crohn disease)的肠道样本中常发现自噬基因 *Atg16L1* 点突变(*Atg16L1* T300A),在该基因位点突变的细胞中自噬过程受到明显抑制且清除细菌的能力显著下降^[76]。

3.2 自噬对肿瘤的促进作用

虽然正常的自噬发生对肿瘤的发生具有抑制作用,但在肿瘤形成后,部分肿瘤细胞能利用自噬对抗应激环境,增强存活能力。特别在实体瘤中,需要更多的氧气和营养物质来保持快速增殖,造成细胞中营养缺乏和低氧胁迫。作为细胞应激状态下提供营养物质的重要途径,自噬可以保护肿瘤细胞,避免凋亡或坏死的发生^[67]。研究表明,在 *Kras*^{G12D}(编码持续激活形式的 KRAS)和 *Braf*^{V600E}(编码持续激活形式的 B-Raf)构建的肺癌模型中,自噬缺陷可以逆转恶性的腺瘤(adenoma)和癌(carcinoma)为良性的嗜酸细胞瘤(ncocytoma)^[77,78]。此外,自噬可能还提供一些代谢中间产物来满足肿瘤细胞特殊的代谢需求^[79];并且多种类型肿瘤细胞系在营养充足条件下也具有高水平的基础自噬^[80]。

自噬还可以减少细胞失巢凋亡(anoikis)的发生,提高肿瘤细胞的转移能力。细胞与细胞外基质或相邻细胞脱离接触会诱发失巢凋亡,扩散的肿瘤细胞必须具备抗失巢凋亡的能力才能脱离原发灶并在转移过程中存活。研究发现,细胞脱离细胞外基质时,自噬被激活而帮助细胞抵抗凋亡;用 RNA 干扰技术敲低 *Atg5* 或 *Atg7* 的表达,抑制细胞自噬,能促进肿瘤细胞的失巢凋亡^[81]。

化疗、放疗后,肿瘤细胞会产生大量受损的蛋白质和细胞器等有害成分,此时自噬活性提高,及时清除有害物质并提供应急的原料和能量,为 DNA 损伤修复提供条件,导致肿瘤治疗预后较差。而放、化疗时结合自噬抑制药物能起到更好的抑癌效果^[82]。

综上所述,自噬与肿瘤发生的关系可能是双重的:(i)在肿瘤发生发展的不同阶段,自噬的作用可能不同。肿瘤发生的早期阶段,自噬障碍可以增加基

因组的不稳定性,促进癌变过程;肿瘤快速生长和转移阶段,自噬可以抵抗应激条件以及抑制失巢凋亡,维持肿瘤细胞的生存;(ii)自噬对于单个细胞和整个肿瘤组织的作用可能不同。自噬缺陷的肿瘤细胞易于坏死,但是坏死所引起的炎症反应反而会促进肿瘤的生长与侵袭。从某种意义上讲,无论对于哪种类型的细胞而言,自噬都可以看作是一种保护机制。自噬一方面能够保护正常细胞,防止癌化的发生;另一方面又能够增强肿瘤细胞的生存能力,在应激条件下对其起到保护作用。自噬与肿瘤之间的关系是复杂多样的,仍需大量的深入研究来阐明自噬和肿瘤发生间的清晰联系。

4 自噬在肿瘤治疗中的应用

4.1 自噬诱导药物

(1) 雷帕霉素及其衍生物。雷帕霉素(rapamycin)是 mTOR 的抑制剂,其通过抑制 mTOR 激酶活性而诱导自噬。雷帕霉素最初被用作抗生素,近年来,随着研究加深,雷帕霉素及其衍生物被用于临床上恶性肿瘤的治疗。雷帕霉素可抑制恶性胶质瘤、非小细胞肺癌和乳腺癌等肿瘤细胞生长并诱导死亡。另外,雷帕霉素亦可通过增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性而抑制肿瘤。研究发现,10~15 nmol/L 雷帕霉素即可显著增强胰腺癌细胞的放疗敏感性^[83]。此外雷帕霉素衍生物 RAD001 可增强前列腺癌细胞对放疗的敏感性,促进自噬引起的细胞死亡(即 II 型程序性细胞死亡),抑制肿瘤发展^[84]。

(2) 三氧化二砷。三氧化二砷(As_2O_3)俗称砒霜,是最古老的毒药之一。现代研究发现,三氧化二砷也可在肿瘤细胞中诱导自噬,被广泛用于治疗急性早幼粒细胞白血病和骨肉瘤^[85]。此外,三氧化二砷与其他化学药物或放射治疗联用对肿瘤的抑制具有明显的协同效果。例如, RAD001 与三氧化二砷联用,能增加化疗对卵巢癌细胞的毒性,抑制肿瘤生长^[86]。三氧化二砷与放疗联用,能通过诱导细胞自噬与凋亡,从而抑制肿瘤细胞的增殖^[87]。

4.2 自噬抑制药物

(1) 氯喹及类似物。氯喹(chloroquine, CQ)是溶酶体抑制剂,可通过抑制溶酶体酸化来抑制自噬性

图1 自噬在肿瘤发生中的作用

降解^[88]。近来众多研究显示, CQ 不仅发挥直接的抗癌作用, 还可增强化疗及放疗对肿瘤的敏感性. CQ 通过抑制自噬, 可使小鼠 B 细胞淋巴瘤细胞的增殖受到抑制^[89]. CQ 能够抑制托泊替康(topotecan, TPT)诱导的细胞自噬, 增强肺癌 A549 细胞系对 TPT 的敏感性^[90]; CQ 与 DNA 烷化剂环磷酰胺结合治疗显著抑制肿瘤复发^[91]. CQ 通过抑制放疗诱导的保护性自噬, 增强神经胶质瘤干细胞和乳腺癌 ZR-75-1 细胞对放疗的敏感性^[92,93].

羟氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)是经过美国食品药品监督管理局批准的治疗药物, 与 CQ 功能相似, 其在临床治疗研究中发挥积极作用. 近年来, 大量临床 I~II 期研究显示, HCQ 能够安全有效地提高放疗和多种化学药物治疗的效果^[94,95]. 虽然 HCQ 在目前的肿瘤临床研究中作用显著, 但其在肿瘤病人中缺乏相关研究, 以及何种化学药物与 HCQ 联用效果最佳仍需深入探究. 此外, HCQ 和 CQ 的特异性差, 2 者可通过致死的溶酶体紊乱等自噬非依赖方式发挥抗肿瘤作用^[96]. 因此, CQ 和 HCQ 作为自噬抑制剂在抗肿瘤治疗中的应用前景仍需大量的研究证明.

(2) 巴弗洛霉素 A1. 巴弗洛霉素 A1(bafilomycin A1, BafA1)是囊泡型-ATP 酶(V-ATPase)的抑制剂, 能干扰自噬泡与溶酶体的融合, 抑制自噬性降解. 与氯喹相似, BafA1 亦可通过抑制自噬来增强肿瘤细

胞对化疗的敏感性. 研究表明, BafA1 与抗肿瘤药物硼替佐米(bortezomib, BZ)联用, 能增强 U266 骨髓瘤细胞对 BZ 的敏感性^[97]; BafA1 还能提高抗肿瘤药物替莫唑胺(temozolomide, TMZ)对神经胶质瘤细胞的促凋亡效果^[98].

(3) 3-甲基腺嘌呤. 3-甲基腺嘌呤(3-MA)是常用的细胞自噬抑制剂, 能够通过抑制 Vps34 活性, 在早期阻断自噬泡的形成. 在 TMZ 治疗神经胶质瘤过程中, 3-MA 与 BafA1 相比有相反的效果, 即反而抑制癌细胞凋亡^[98]. 这提示抑制自噬早期或晚期阶段对细胞凋亡及肿瘤治疗可能有完全相反的作用. 然而, 3-MA 与抗肿瘤药物顺铂(cisplatin, CDDP)联合作用时, 肿瘤细胞自噬水平降低, 凋亡发生增强, 对顺铂的敏感性显著提高^[99]. 这些研究提示, 3-MA 对于肿瘤的治疗效果依赖于不同的肿瘤类型和不同的联用药物. 3-MA 作为自噬抑制剂在肿瘤治疗中的应用前景, 仍需大量的科研探索.

5 展望

作为真核细胞中重要的分解代谢过程, 自噬的分子细胞机理和生理病理意义正在被逐渐认识和分析. 然而, 有关自噬相关基因的功能和自噬发生机制

还有很多问题有待澄清, 如自噬泡膜的来源、降解底物的识别以及自噬泡与溶酶体的融合机制等. 加深自噬机制的研究不仅具有深刻的理论意义, 同时具有非常重要的应用价值, 尤其在肿瘤的临床治疗中. 自噬在肿瘤发生发展中的作用尚无清晰的定论; 随着对自噬作用机制的研究深入, 期待对自噬更深层次的理解, 并为肿瘤发病机制的研究和肿瘤治疗提供新的思路. 虽然作用于自噬过程的抗肿瘤药物的

研究有了初步的进展, 但目前大部分药物的作用靶点缺乏选择性, 对肿瘤细胞自噬的干扰缺乏特异性; 寻找能够直接作用于自噬过程, 且特异性强的药物将是未来抗肿瘤研究的新方向. 此外, 到目前为止虽然激活细胞自噬来预防肿瘤发生的直接临床依据稍显不足, 但自噬在肿瘤早期发生过程中的抑制作用已被广泛证实, 因此适当地提高基础自噬水平可能成为未来肿瘤预防的重要措施.

参考文献

- 1 Yorimitsu T, Klionsky D J. Autophagy: molecular machinery for self-eating. *Cell Death Differ*, 2005, 12: 1542–1552
- 2 Clark S J. Cellular differentiation in the kidneys of newborn mice studies with the electron microscope. *J Biophys Biochem Cytol*, 1957, 3: 349–362
- 3 Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett*, 1993, 333: 169–174
- 4 Yang Z, Klionsky D J. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 814–822
- 5 Marzella L, Ahlberg J, Glaumann H. Autophagy, heterophagy, microautophagy and crinophagy as the means for intracellular degradation. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 1981, 36: 219–234
- 6 Kaushik S, Bandyopadhyay U, Sridhar S, et al. Chaperone-mediated autophagy at a glance. *J Cell Sci*, 2011, 124: 495–499
- 7 Mizushima N. The pleiotropic role of autophagy: from protein metabolism to bactericide. *Cell Death Differ*, 2005, 12: 1535–1541
- 8 Inami Y, Waguri S, Sakamoto A, et al. Persistent activation of Nrf2 through p62 in hepatocellular carcinoma cells. *J Cell Biol*, 2011, 193: 275–284
- 9 Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*, 2004, 432: 1032–1036
- 10 Jung C H, Ro S H, Cao J, et al. mTOR regulation of autophagy. *FEBS Lett*, 2010, 584: 1287–1295
- 11 Jung C H, Jun C B, Ro S H, et al. ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1992–2003
- 12 Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, et al. Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1981–1991
- 13 Itakura E, Mizushima N. Characterization of autophagosome formation site by a hierarchical analysis of mammalian Atg proteins. *Autophagy*, 2010, 6: 764–776
- 14 Corradetti M N, Inoki K, Bardeesy N, et al. Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome. *Genes Dev*, 2004, 18: 1533–1538
- 15 Gwinn D M, Shackelford D B, Egan D F, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell*, 2008, 30: 214–226
- 16 Kim J, Kundu M, Viollet B, et al. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol*, 2011, 13: 132–141
- 17 Yan Y, Flinn R J, Wu H, et al. hVps15, but not Ca²⁺/CaM, is required for the activity and regulation of hVps34 in mammalian cells. *Biochem J*, 2009, 417: 747–755
- 18 Itakura E, Kishi C, Inoue K, et al. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG. *Mol Biol Cell*, 2008, 19: 5360–5372
- 19 Simonsen A, Tooze S A. Coordination of membrane events during autophagy by multiple class III PI3-kinase complexes. *J Cell Biol*, 2009, 186: 773–782
- 20 Suzuki K, Kubota Y, Sekito T, et al. Hierarchy of Atg proteins in pre-autophagosomal structure organization. *Genes Cells*, 2007, 12: 209–218
- 21 Tanida I, Mizushima N, Kiyooka M, et al. Apg7p/Cvt2p: a novel protein-activating enzyme essential for autophagy. *Mol Biol Cell*, 1999, 10: 1367–1379
- 22 Shintani T, Mizushima N, Ogawa Y, et al. Apg10p, a novel protein-conjugating enzyme essential for autophagy in *Yeast*. *EMBO J*, 1999, 18: 5234–5241
- 23 Mizushima N, Noda T, Yoshimori T, et al. A protein conjugation system essential for autophagy. *Nature*, 1998, 395: 395–398

- 24 Mizushima N, Kuma A, Kobayashi Y, et al. Mouse Apg16L, a novel WD-repeat protein, targets to the autophagic isolation membrane with the Apg12-Apg5 conjugate. *J Cell Sci*, 2003, 116: 1679–1688
- 25 Weidberg H, Shpilka T, Shvets E, et al. LC3 and GATE-16 N termini mediate membrane fusion processes required for autophagosome biogenesis. *Dev Cell*, 2011, 20: 444–454
- 26 Tanida I, Sou Y S, Ezaki J, et al. HsAtg4b/HsApg4B/autophagin-1 cleaves the carboxyl termini of three human Atg8 homologues and delipidates microtubule-associated protein light chain 3- and GABAA receptor-associated protein-phospholipid conjugates. *J Biol Chem*, 2004, 279: 36268–36276
- 27 Tanida I, Tanida-Miyake E, Komatsu M, et al. Human Apg3p/Aut1p homologue is an authentic E2 enzyme for multiple substrates, GATE-16, GABRAP, and MAP-LC3, and facilitates the conjugation of hApg12p to hApg5p. *J Biol Chem*, 2002, 277: 13739–13744
- 28 Kabeya Y, Mizushima N, Ueno T, et al. LC3, a mammalian homologue of yeast Apg8p, is localized in autophagosome membranes after processing. *EMBO J*, 2000, 19: 5720–5728
- 29 Axe E L, Walker S A, Manifava M, et al. Autophagosome formation from membrane compartments enriched in phosphatidylinositol 3-phosphate and dynamically connected to the endoplasmic reticulum. *J Cell Biol*, 2008, 182: 685–701
- 30 Geng J, Klionsky D J. The Golgi as a potential membrane source for autophagy. *Autophagy*, 2010, 6: 950–951
- 31 Hailey D W, Rambold A S, Satpute-Krishnan P, et al. Mitochondria supply membranes for autophagosome biogenesis during starvation. *Cell*, 2010, 141: 656–667
- 32 Ravikumar B, Moreau K, Jahreiss L, et al. Plasma membrane contributes to the formation of pre-autophagosomal structures. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 747–757
- 33 Young A R, Chan E Y, Hu X W, et al. Starvation and ULK1-dependent cycling of mammalian Atg9 between the TGN and endosomes. *J Cell Sci*, 2006, 119: 3888–3900
- 34 Orsi A, Razi M, Dooley H C, et al. Dynamic and transient interactions of Atg9 with autophagosomes, but not membrane integration, are required for autophagy. *Mol Biol Cell*, 2012, 23: 1860–1873
- 35 Shaid S, Brandts C H, Serve H, et al. Ubiquitination and selective autophagy. *Cell Death Differ*, 2013, 20: 21–30
- 36 Herskho A, Ciechanover A. The ubiquitin system for protein degradation. *Annu Rev Biochem*, 1992, 61: 761–807
- 37 Kirkin V, Mcewan D G, Novak I, et al. A role for ubiquitin in selective autophagy. *Mol Cell*, 2009, 34: 259–269
- 38 Pankiv S, Clausen T H, Lamark T, et al. p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem*, 2007, 282: 24131–24145
- 39 Jager S, Bucci C, Tanida I, et al. Role for Rab7 in maturation of late autophagic vacuoles. *J Cell Sci*, 2004, 117: 4837–4848
- 40 Yu L, McPhee C K, Zheng L, et al. Termination of autophagy and reformation of lysosomes regulated by mTOR. *Nature*, 2010, 465: 942–946
- 41 Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. *Nat Cell Biol*, 2010, 12: 823–830
- 42 Klionsky D J. The autophagy connection. *Dev Cell*, 2010, 19: 11–12
- 43 Liang X H, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature*, 1999, 402: 672–676
- 44 Aita V M, Liang X H, Murty V V, et al. Cloning and genomic organization of *beclin 1*, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. *Genomics*, 1999, 59: 59–65
- 45 Qu X, Yu J, Bhagat G, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the *beclin 1* autophagy gene. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1809–1820
- 46 Yue Z, Jin S, Yang C, et al. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 15077–15082
- 47 Liang C, Feng P, Ku B, et al. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol*, 2006, 8: 688–699
- 48 Coppola D, Khalil F, Eschrich S A, et al. Down-regulation of Bax-interacting factor-1 in colorectal adenocarcinoma. *Cancer*, 2008, 113: 2665–2670
- 49 Coppola D, Oliveri C, Sayegh Z, et al. Bax-interacting factor-1 expression in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 2008, 6: 117–121
- 50 Kim S Y, Oh Y L, Kim K M, et al. Decreased expression of Bax-interacting factor-1 (Bif-1) in invasive urinary bladder and gallbladder cancers. *Pathology*, 2008, 40: 553–557
- 51 Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 2005, 122: 927–939
- 52 Maiuri M C, Le Toumelin G, Criollo A, et al. Functional and physical interaction between Bcl-X(L) and a BH3-like domain in Beclin-1. *EMBO J*, 2007, 26: 2527–2539
- 53 An C H, Kim M S, Yoo N J, et al. Mutational and expressional analyses of Atg5, an autophagy-related gene, in gastrointestinal cancers. *Pathol Res Pract*, 2011, 207: 433–437

- 54 Kang M R, Kim M S, Oh J E, et al. Frameshift mutations of autophagy-related genes *ATG2B*, *ATG5*, *ATG9B* and *ATG12* in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability. *J Pathol*, 2009, 217: 702–706
- 55 Marino G, Salvador-Montoliu N, Fueyo A, et al. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in *Atg4C/autophagin-3*. *J Biol Chem*, 2007, 282: 18573–18583
- 56 Komatsu M, Waguri S, Ueno T, et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in *Atg7*-deficient mice. *J Cell Biol*, 2005, 169: 425–434
- 57 Liu B, Fang M, Hu Y, et al. Hepatitis B virus X protein inhibits autophagic degradation by impairing lysosomal maturation. *Autophagy*, 2014, 10: 416–430
- 58 Mathew R, Karp C M, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell*, 2009, 137: 1062–1075
- 59 Ichimura Y, Waguri S, Sou Y S, et al. Phosphorylation of p62 activates the Keap1-Nrf2 pathway during selective autophagy. *Mol Cell*, 2013, 51: 618–631
- 60 Cully M, You H, Levine A J, et al. Beyond PTEN mutations: the PI3K pathway as an integrator of multiple inputs during tumorigenesis. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 184–192
- 61 Schwartz R A, Fernandez G, Kotulska K, et al. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57: 189–202
- 62 Feng Z, Zhang H, Levine A J, et al. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 8204–8209
- 63 Crighton D, Wilkinson S, O'prey J, et al. DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis. *Cell*, 2006, 126: 121–134
- 64 Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, et al. Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev*, 2007, 21: 1367–1381
- 65 Koneri K, Goi T, Hirono Y, et al. *Becclin 1* gene inhibits tumor growth in colon cancer cell lines. *Anticancer Res*, 2007, 27: 1453–1457
- 66 Leek R D, Lewis C E, Whitehouse R, et al. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer Res*, 1996, 56: 4625–4629
- 67 Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, et al. Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell*, 2006, 10: 51–64
- 68 Li Y, Wang L X, Yang G, et al. Efficient cross-presentation depends on autophagy in tumor cells. *Cancer Res*, 2008, 68: 6889–6895
- 69 Walsh C M, Edinger A L. The complex interplay between autophagy, apoptosis, and necrotic signals promotes T-cell homeostasis. *Immunol Rev*, 2010, 236: 95–109
- 70 Reuter S, Gupta S C, Chaturvedi M M, et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*, 2010, 49: 1603–1616
- 71 Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13: 722–737
- 72 Griffin L M, Cicchini L, Pyeon D. Human papillomavirus infection is inhibited by host autophagy in primary human keratinocytes. *Virology*, 2013, 437: 12–19
- 73 Nakagawa I, Amano A, Mizushima N, et al. Autophagy defends cells against invading group A *Streptococcus*. *Science*, 2004, 306: 1037–1040
- 74 Zhang L, Sung J J, Yu J, et al. Xenophagy in *Helicobacter pylori*- and Epstein-Barr virus-induced gastric cancer. *J Pathol*, 2014, 233: 103–112
- 75 Wang H Y, Yang G F, Huang Y H, et al. Reduced expression of autophagy markers correlates with high-risk human papillomavirus infection in human cervical squamous cell carcinoma. *Oncol Lett*, 2014, 8: 1492–1498
- 76 Lassen K G, Kuballa P, Conway K L, et al. *Atg16L1 T300A* variant decreases selective autophagy resulting in altered cytokine signaling and decreased antibacterial defense. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 7741–7746
- 77 Strohecker A M, Guo J Y, Karsli-Uzunbas G, et al. Autophagy sustains mitochondrial glutamine metabolism and growth of *BrafV600E*-driven lung tumors. *Cancer Discov*, 2013, 3: 1272–1285
- 78 Wei H, Wei S, Gan B, et al. Suppression of autophagy by *FIP200* deletion inhibits mammary tumorigenesis. *Genes Dev*, 2011, 25: 1510–1527
- 79 Hirayama A, Kami K, Sugimoto M, et al. Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Cancer Res*, 2009, 69: 4918–4925
- 80 Yang S, Wang X, Contino G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev*, 2011, 25: 717–729
- 81 Fung C, Lock R, Gao S, et al. Induction of autophagy during extracellular matrix detachment promotes cell survival. *Mol Biol Cell*, 2008, 19: 797–806

- 82 Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, et al. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 726–734
- 83 Dai Z J, Gao J, Kang H F, et al. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) enhances radiosensitivity in pancreatic carcinoma cells. *Drug Des Devel Ther*, 2013, 7: 149–159
- 84 Cao C, Subhawong T, Albert J M, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin or apoptotic pathway induces autophagy and radiosensitizes pten null prostate cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66: 10040–10047
- 85 Miller W J, Schipper H M, Lee J S, et al. Mechanisms of action of arsenic trioxide. *Cancer Res*, 2002, 62: 3893–3903
- 86 Liu N, Tai S, Ding B, et al. Arsenic trioxide synergizes with everolimus (Rad001) to induce cytotoxicity of ovarian cancer cells through increased autophagy and apoptosis. *Endocr Relat Cancer*, 2012, 19: 711–723
- 87 Chiu H W, Lin W, Ho S Y, et al. Synergistic effects of arsenic trioxide and radiation in osteosarcoma cells through the induction of both autophagy and apoptosis. *Radiat Res*, 2011, 175: 547–560
- 88 Glaumann H, Ahlberg J. Comparison of different autophagic vacuoles with regard to ultrastructure, enzymatic composition, and degradation capacity-formation of crinosomes. *Exp Mol Pathol*, 1987, 47: 346–362
- 89 Poole B, Ohkuma S. Effect of weak bases on the intralysosomal pH in mouse peritoneal macrophages. *J Cell Biol*, 1981, 90: 665–669
- 90 Wang Y, Peng R Q, Li D D, et al. Chloroquine enhances the cytotoxicity of topotecan by inhibiting autophagy in lung cancer cells. *Chin J Cancer*, 2011, 30: 690–700
- 91 Amaravadi R K, Yu D, Lum J J, et al. Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma. *J Clin Invest*, 2007, 117: 326–336
- 92 Firat E, Weyerbrock A, Gaedicke S, et al. Chloroquine or chloroquine-PI3K/Akt pathway inhibitor combinations strongly promote gamma-irradiation-induced cell death in primary stem-like glioma cells. *PLoS One*, 2012, 7: e47357
- 93 Wilson E N, Bristol M L, Di X, et al. A switch between cytoprotective and cytotoxic autophagy in the radiosensitization of breast tumor cells by chloroquine and vitamin D. *Horm Cancer*, 2011, 2: 272–285
- 94 Barnard R A, Wittenburg L A, Amaravadi R K, et al. Phase I clinical trial and pharmacodynamic evaluation of combination hydroxychloroquine and doxorubicin treatment in pet dogs treated for spontaneously occurring lymphoma. *Autophagy*, 2014, 10: 1415–1425
- 95 Wolpin B M, Robinson D A, Wang X, et al. Phase II and pharmacodynamic study of autophagy inhibition using hydroxychloroquine in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Oncologist*, 2014, 19: 637–638
- 96 Maycotte P, Aryal S, Cummings C T, et al. Chloroquine sensitizes breast cancer cells to chemotherapy independent of autophagy. *Autophagy*, 2012, 8: 200–212
- 97 Kawaguchi T, Miyazawa K, Moriya S, et al. Combined treatment with bortezomib plus bafilomycin A1 enhances the cytotoxic effect and induces endoplasmic reticulum stress in U266 myeloma cells: crosstalk among proteasome, autophagy-lysosome and ER stress. *Int J Oncol*, 2011, 38: 643–654
- 98 Kanzawa T, Germano IM, Komata T, et al. Role of autophagy in temozolomide-induced cytotoxicity for malignant glioma cells. *Cell Death Differ*, 2004, 11: 448–457
- 99 Liu D, Yang Y, Liu Q, et al. Inhibition of autophagy by 3-MA potentiates cisplatin-induced apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma cells. *Med Oncol*, 2011, 28: 105–111

The Role of Autophagy in Tumorigenesis

CUI DanRui, LIU Bo & LIU Wei

Department of Biochemistry and Molecular Biology, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Autophagy, a highly conserved lysosome-dependent degradation pathway in eukaryotes, is crucial for cellular metabolism, homeostasis and genomic integrity. Autophagy dysfunction has been associated with a variety of human diseases. Recently, accumulating evidences show that autophagy is deregulated in diverse human tumors, and plays important roles at different stages of tumorigenesis and cancer progression. This review aims to summarize the recent achievements in autophagy by focusing on the relationship between autophagy and tumorigenesis and its application in tumor therapy.

autophagy, molecular mechanism, tumor, tumor therapy

doi: 10.1360/N052015-00107