

自噬作为分子靶点用于肿瘤治疗的研究进展

张秀莉 周海红 张永东 梁涛 李海宁 苏海翔*

(甘肃省医学科学研究院, 转化医学研究中心, 兰州 730050)

摘要 细胞自噬(autophagy)是一种在进化上极度保守的代谢机制,是真核细胞利用溶酶体清除并回收折叠错误、变性、受损或衰老的蛋白质以及细胞器的过程。当机体内环境遭遇低氧、饥饿等内源、外源性刺激时,细胞通过自噬来维持内环境的稳定以及基因组的完整性。近年来,大量研究表明,细胞自噬的功能异常在肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色。该文回顾了自噬的分子机制,讨论了自噬在肿瘤发生发展中促进以及抑制的“双面作用”,并总结了近年来通过靶向自噬来治疗肿瘤的研究进展。

关键词 细胞自噬; 肿瘤; 分子靶点; 治疗

Research Progress on Autophagy As a Molecular Target for Tumor Treatment

ZHANG Xiuli, ZHOU Haihong, ZHANG Yongdong, LIANG Tao, LI Haining, SU Haixiang*

(Gansu Provincial Institute for Medical Research, Center for Translational Medicine, Lanzhou 730050, China)

Abstract Autophagy is an highly evolutionarily conserved catabolic mechanism, by which eukaryotic cells deliver cellular materials to lysosomes for degradation, leading to the breakdown and eventual turnover of the resulting macromolecules. Thus, autophagy provides the cells with a sustainable source of biomolecules and energy for the maintenance of homeostasis under stressful conditions such as tumor microenvironment. Recent progress has demonstrated that the disorder of autophagy is closely related to the formation and development of some malignant tumors. Here, molecular mechanism and regulation in tumor of autophagy are reviewed. Finally, the data from published autophagy research in tumor is discussed.

Keywords autophagy; tumor; molecular target; therapy

1974年,诺贝尔生理学与医学奖项授予了比利时科学家克里斯汀·德·迪夫(Christian de DUVE),他是溶酶体的发现者,并首次提出“自噬(autophagy)”。Autophagy来自希腊语,即为self-eating,意为自体吞噬,简称自噬。2016年,日本科学家大隅良典(Yoshinori Ohsumi)被授予诺贝尔生理学与医学奖项,奖励其在“细胞自噬机制”方面的发现。

1 自噬的概述

自噬是一种重要的胞内物质代谢分解过程,可通过溶酶体吞噬及降解自身结构蛋白及细胞器,有效清除细胞内的垃圾,使细胞进行再循环。同时自噬也可为饥饿状态下的细胞提供能量^[1]。根据包裹物质及运送方式的不同,细胞自噬可以分为3种。(1)巨自噬(macroautophagy),来源于内质网的单层膜形

收稿日期: 2019-12-07 接受日期: 2020-02-10

国家自然科学基金(批准号: 31960141)和甘肃省青年科技基金(批准号: 1107RJY031)资助的课题

通讯作者: Tel: 13909311822, E-mail: haixiangsu01@yahoo.com

Received: December 7, 2019 Accepted: February 10, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31960141) and the Science-Technology Foundation for Middle-Aged and Young Scientists of Gansu Province (Grant No.1170RJY031)

*Corresponding author. Tel: +86-13909311822, E-mail: haixiangsu01@yahoo.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5277>

成碗状结构,吞噬待降解物形成自噬体,之后与溶酶体结合,自噬体内物质被降解的过程;(2)微自噬(microautophagy),溶酶体膜直接包裹待降解物,并在溶酶体内降解的过程;(3)分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy),胞内蛋白质与分子伴侣结合后被转运到溶酶体内进行降解的过程^[2]。如果不特别说明,细胞自噬一般而言指的是巨自噬。

当机体内环境遭受到饥饿、某些激素或病原入侵等内源性或外源性刺激时,细胞接受自噬诱导信号,在被降解物的周围形成一个C形双层膜结构;这个结构不断向两端延伸,形成扁平状自噬前体;自噬前体不断延伸,将要被降解的成分如受损细胞器及营养物质卷入膜内,形成密闭的球状结构,称为自噬体(aotuphagosome);自噬体与溶酶体结合形成自噬溶酶体(autolysosome),之后自噬体中的成分也被降解。同时,较为重要的产物被运送回到胞浆中,供其他细胞重新利用并发挥作用,残渣则被排出细胞外或在细胞质中滞留^[3]。

2 自噬发生的分子机制

目前,在酵母菌和其他真核生物中鉴定出了20余种自噬相关基因(autophagy-related gene, *Atg*)^[3],其相关蛋白分别在自噬的各个阶段起到不同的作用(图1)。

2.1 自噬的启动

自噬启动于自噬信号的形成。mTORC1(mammalian target of rapamycin 1)/ULK1(unc51 like kinase 1)蛋

白激酶复合物调节自噬的起始。机体在内环境稳定的情况下,细胞内mTORC1/ULK1复合物为绑定状态,此时自噬被抑制;机体在营养缺乏、饥饿等条件下,胞内mTORC1/ULK1复合物解离,诱导了自噬信号的形成^[4]。Atg8和Atg13-FIP200(focal adhesion kinase family interacting protein of 200)参与ULK1复合体形成;AMPK通路通过感受胞内ATP水平调控mTORC1,继而抑制自噬^[5]。

2.2 自噬体的膜延伸及闭合

PI3K(phosphatidylinositol 3-kinase)复合物与Atg结合调节双层膜的形成,VPS34(vacuolar protein sorting 34)、Beclin-1、Ambra1(activating molecule in Beclin-1 regulated autophagy)及Atg9被确定为新的调控蛋白^[1-4]。其中,Beclin-1与UVRAG(ultraviolet radiation resistance-associated gene product)、Atg14L、Ambra1和VMP1(vacuole membrane protein 1)相互作用调节双层膜的延伸^[5-7]。

Atg12-Atg5结合系统与PE/LC3(PtdEth/light chain 3)脂化系统是2个泛素样蛋白结合系统,与PI3K复合物相互作用,在自噬体膜的延伸及闭合中发挥关键作用。第一类是Atg10调节Atg12和Atg7,共价结合到Atg5上,并和Atg16L1分子形成前自噬体结构^[8];第二类是LC3前体,被Atg4剪切并在多种Atg分子作用后,LC3前体分子由水溶形式(LC3-I)转化为脂溶形式(LC3-II),LC3-II可以和 newly 形成的自噬体膜结合,直到与溶酶体融合,因而LC3-II常被作为细胞自噬的标记物^[9]。

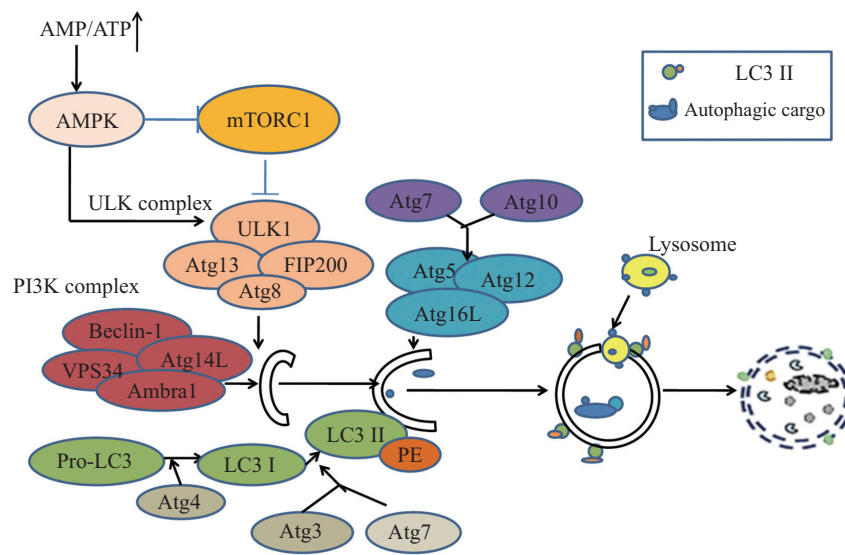


图1 自噬的分子机制

Fig.1 Molecular mechanism of autophagy

2.3 自噬溶酶体的形成及其内容物的降解

该过程由Atg15、Atg22以及一些溶酶体相关膜蛋白(lysosome associated membrane protein, LAMP, 如LAMP1、LAMP2)、UVRAG、小GTP酶Rab7等协助完成,其中UVRAG可与Beclin 1、Class III PI3K形成螯合物,调节自噬溶酶体的形成^[10]。之后,其中的内容物在各种酶的作用下被降解。

3 细胞自噬与肿瘤的发生发展

目前针对细胞自噬与肿瘤发生发展的关系有很多的观点。被广泛接受的是,自噬在肿瘤的发生发展中起到了促进和抑制的双重作用^[11-12],而且在某些情况下这两种作用可以实现相互转化。

3.1 自噬对肿瘤的抑制作用

自噬可以抑制肿瘤生长(表1),具体的分子机制尚未完全阐明,但普遍认为有以下几点。

3.1.1 自噬移除胞内致癌因素并且维持基因组的稳定性 正常生理状态下,细胞通过自噬清理受损的细胞器,从而避免了老化的细胞器尤其是线粒体产生的ROS对DNA产生损伤并影响基因的稳定性,继而避免了肿瘤的发生。前期研究发现,将大鼠的*Beclin-1*基因敲除后,大鼠的自噬能力显著下降^[13]; *Beclin-1*基因单倍体缺失的小鼠患淋巴瘤、肺癌和肝癌等恶性肿瘤的概率明显高于正常小鼠。因此, *Beclin-1*基因缺失导致的自噬能力下降是肿瘤发生的重要原因之一;在小鼠中, *Atg4C*的失活可增加致癌率^[14];此外, *Atg2B*、*Atg4*、*Atg5*、*Atg12*、*Atg9B*可以抑制肿瘤的恶变^[15-16];细胞发生自噬时,一些致癌蛋白如p62、突变的p53,以及融合基因如*PML-RARA*和*BCR-ABL1*的表达降低,导致相应信号通路受到抑制,进一步抑制肿瘤的生长^[17-18]。

3.1.2 自噬调控肿瘤细胞增殖诱导死亡 自噬被称为第3种程序性细胞死亡机制^[19];有研究表明,自噬可以通过调控细胞周期,抑制细胞增殖。例如,在胰腺癌细胞中自噬活力的增强总是伴随着细胞周期停滞在G₂/M期;在骨髓瘤细胞中,二甲双胍作用于AMPK及mTORC可以诱导自噬,并将细胞周期阻滞在G₀/G₁期,抑制细胞增殖^[20]。类似地,增强宫颈癌细胞自噬活力可以引起细胞周期阻滞在G₀/G₁期,最终引起细胞死亡^[21]。天然产物木兰脂素可以激活自噬,通过LIF/STAT-3/MCL-1(leukemia inhibitor factor/signal transducer and activator of the transcription-3/

myeloid cell leukemia-1) 通路诱导细胞周期阻滞,抑制细胞的增殖^[22]。

3.1.3 自噬能够抑制诱导应激相关反应 内质网应激及一些低氧等压力常常伴随着胞浆伴侣蛋白及p62的上调,但自噬可以降低这些蛋白的表达,抑制肿瘤细胞的转移和生长^[23]。在小鼠早期肿瘤模型中, *Atg5*的高表达或*Atg7*的低表达可诱导p62的聚集。另外,这些小鼠中p62的缺失可抑制肿瘤细胞的增殖。

3.1.4 自噬可调控免疫反应 自噬可以通过细胞因子和吞噬反应提高机体免疫力,通过潜在的免疫抗原性参与获得性的免疫^[24]。因此,自噬也被看做是肿瘤免疫反应的调控者。世界范围内10%~15%的人类癌症与病毒有关^[25],如巴尔二氏病毒和幽门螺杆菌被证明和胃癌的发生有关,人类乳头状病毒和宫颈癌有关,沙门氏菌和胃肠道癌症有关^[26-27]。通常,病毒感染会增加基因的不稳定性,有利于肿瘤的形成和发生。选择性自噬被称为异源吞噬(xenophagy),可清除相关病原体,异源吞噬是抵抗感染和刺激病原特异性免疫反应机制,包括通过自体免疫和获得性免疫移除病毒^[28-30]。因此,异源吞噬可能成为病毒相关癌症的治疗靶点。

3.2 自噬对肿瘤的促进作用

肿瘤形成后,特别是在肿瘤快速生长阶段,细胞自噬产生的物质和能量可在一定程度上供给肿瘤细胞营养和氧气,促进肿瘤细胞存活生长,也可以促进肿瘤的转移和复发^[31](表2)。目前,对细胞自噬的研究不断深入,但细胞自噬对肿瘤发生、发展保护性作用的机制研究尚未完全明确。笔者查阅大量文献后将机制总结如下。

3.2.1 自噬使肿瘤细胞抵抗失巢凋亡 失巢凋亡由细胞外基质脱离引起,是细胞与细胞外基质脱离接触时的一种程序性细胞死亡^[32],其产生的代谢压力则会进一步诱发细胞自噬,并促进肿瘤细胞在条件恶劣的情况仍能存活,进入休眠状态。

3.2.2 自噬拮抗DNA损伤、促进DNA修复 当前临床应用电离辐射治疗肿瘤及大多数抗癌化疗药物共同的分子机制是促进肿瘤细胞DNA损伤,而当DNA损伤发生时,自噬则通过清理受损的大分子或细胞器,保护被化疗攻击或遭受电离辐射的肿瘤细胞,从而使之逃避凋亡而存活下来。因此,自噬呈现了促进肿瘤的作用。

3.2.3 自噬增强肿瘤细胞的侵袭能力 研究发现,

表1 自噬抑制肿瘤的相关蛋白

Table 1 Inhibition of autophagic proteins in tumor

蛋白 Protein	肿瘤类型 Tumor type	参考文献 Reference
Beclin-1	Lymphoma, lung cancer, liver cancer, breast cancer	[13]
Atg4C	Fibrosarcoma	[14]
Atg2B, Atg4, Atg5, Atg12, Atg9B	Gastric cancer, colorectal cancer	[15]
Atg2B, Atg4, Atg5, Atg12, Atg9B	Prostate cancer	[16]
p62, mutant p53	Liver cancer	[17]
PML-RARA, BCR-ABL1	Leukemia	[18]
AMPK, mTORC	Myeloma, pancreatic cancer	[20]

表2 自噬促进肿瘤的相关蛋白

Table 2 Promotion of autophagic proteins in tumor

蛋白 Protein	肿瘤类型 Tumor type	参考文献 Reference
Atg7, Atg12	Breast cancer	[31,35]
Beclin-1, FIP200	Melanoma, glioblastoma	[33]

自噬可以促进黑色素瘤细胞及恶性胶质瘤细胞的侵袭及转移^[33]。另有文献表明,肝癌组织中存在大量高表达LC3的中性粒细胞,同时发现,中性粒细胞自噬活性加强可以增加转移相关蛋白致瘤素M和MMP-9(matrix metalloprotein-9)的表达,有助于肿瘤细胞的转移^[34]。这说明,自噬可能是肝癌细胞在应激时侵袭能力增强的重要机制之一。同时有研究表明,自噬通过致癌基因*ras*,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[35]。

3.2.4 自噬调控肿瘤细胞中的未折叠蛋白应答(unfolded protein response, UPR) UPR是指由于缺氧、氧化应激等因素导致内质网中未折叠或错误折叠蛋白质增多,应激信号通过内质网膜传递进入细胞核中,继而引起一系列特定的靶基因转录和蛋白质翻译水平的下调,以维持细胞正常功能的一种自我保护机制。有研究表明,自噬参与肿瘤细胞UPR反应,维持肿瘤细胞生存^[36]。

4 细胞自噬与肿瘤的治疗

由于细胞自噬在肿瘤的发生、发展过程中起到重要作用,人们越来越重视细胞自噬在肿瘤治疗方面的作用,同时许多化疗药物可以诱发肿瘤细胞自噬,因此,针对细胞的自噬作用而采取相关干预策略有望成为一种新的肿瘤防治手段。

4.1 自噬抑制剂与肿瘤治疗

自噬可以增加肿瘤细胞对放化疗的抵抗,例如,

自噬增加了非小细胞肺癌细胞对吉非替尼和埃罗替尼的抗性^[37],以及结直肠癌细胞对5-FU和它莫西芬的抗性^[38]。因此,抑制自噬可以增加肿瘤细胞对放化疗的敏感性(表3)。肿瘤治疗中自噬抑制剂根据作用方式可以分为以下4类。

4.1.1 抑制自噬体形成蛋白 Class III PI3K抑制剂、3-MA(3-methyladenine)、wortmannin、LY294002等,还有最近发现的自噬抑制剂如viridiodiol都是通过抑制PI3P(phosphatidylinositol 3-phosphate, AtgA蛋白分离再聚集所必需的因子)的生成,阻止自噬体的形成而抑制自噬的^[39]。许多研究表明,通过抑制PI3P抑制自噬,可以增加肿瘤细胞放化疗的敏感性,如使用3-MA下调自噬,可以使食管鳞状上皮细胞癌细胞对X射线敏感。同样,在结肠癌以及肺癌中,3-MA抑制自噬增强了5-FU以及铂类化合物的凋亡作用^[40]。

4.1.2 抑制溶酶体酸化的蛋白 氯喹(chloroquine, CQ)、HCQ、Lys0569以及monensin阻止溶酶体的酸化,抑制自噬内容物的降解。CQ加入到传统抗癌药物中,可以增强其疗效;CQ联合贝伐单抗,对非小细胞肺癌有更好的疗效^[41];3-MA和CQ联合可以增加肿瘤细胞对射线的敏感性^[42]。

4.1.3 抑制自噬溶酶体的融合 空泡ATPase抑制剂,如巴弗罗霉素的各种制剂BafA1、BafB1、BafC1以及spautin-1等,阻碍自噬体和溶酶体的融合^[43]。BafA1联合3-MA同样可以增加鼻咽癌细胞对铂类化

表3 自噬抑制剂与肿瘤治疗
Table 3 Autophagy inhibitor and tumor therapy

抑制剂 Inhibitor	靶标 Target	肿瘤类型 Tumor type	作用 Effect	参考文献 Reference
3-MA, wortmannin, LY294002, viridio	PI3P	Esophagus cancer Colorectal cancer, lung cancer	Enhanced radiation sensitization Enhanced chemosensitivity	[39-40]
Chloroquine, HCQ, Lys0569, monensin	Lysosomal pH	Non-small cell lung cancer, glioblastoma	Enhanced chemosensitivity and antitumor effect	[40]
Aflomycin A1	Vacuolar-ATPase	Nasopharynx cancer, gastric carcinoma, osteosarcoma	Enhanced chemosensitivity	[19,43-45]
Spautin-1	Vacuolar-ATPase	Myelomatosis	Enhanced chemosensitivity	[43]
siRNAs	Autophagic pro- teins mRNA	Liver cancer, bladder cancer	Enhanced antitumor effect	[46-47]

表4 自噬促进剂与肿瘤治疗
Table 4 Autophagy promoter and tumor therapy

促进剂 Promoter	靶标 Target	肿瘤类型 Tumor type	作用 Effect	参考文献 Reference
Rapamacin	mTORC1 inhibitors	Glioblastoma	Enhanced radiation sensitization	[48]
Temsirolimus, Everolimus	Akt pathway	Thyroid cancer, renal cell carci- noma, mesothelioma of pleura	Enhanced antitumor	[49-51]
Imatinib	Tyrosine kinase inhibi- tors	Chronic myelocytic leukemia, gastrointestinal stromal tumor	Enhanced antitumor	[52]
Gefitinib, lapa- tinib, vandetanib	Tyrosine kinase inhibi- tors	Liver cancer	Enhanced antitumor	[52]
Varinostat	Deacetylase inhibitors	Beast cancer	Inducing apoptosis	[53]
Arsenic trioxide	Toxin	Myeloma	Inducing necrosis	[54]

合物的敏感性^[19]。在胃癌细胞骨肉瘤细胞中, BafA1 可以增加其对化疗药物的敏感性^[44-45]。

4.1.4 沉默自噬相关的蛋白转录水平或表达的小分子RNA 利用siRNA或miRNA沉默或敲除自噬相关基因的表达, 抑制自噬活性。利用siRNA下调Atg5的表达, 抑制自噬可以增强去甲基化诱导的肝癌细胞死亡^[46]。在膀胱癌的体内体外实验中敲除Atg7, 引起G₂/M期的阻滞, 促进p27的表达^[47]。

4.2 自噬促进剂与肿瘤治疗

自噬是肿瘤细胞凋亡缺陷下的另一种细胞程序性死亡机制, 所以诱导自噬也可以促进肿瘤细胞死亡(表4)。在肿瘤治疗中自噬促进剂根据作用方式可以分为以下几组。

4.2.1 mTOR抑制剂 雷帕霉素(rapamacin)可以增加多种肿瘤细胞的辐射敏感性^[48], 并且抑制恶性胶质瘤细胞的增殖, 但是rapamacin的溶解度低和稳定性差, 导致其临床应用受到限制。rapamacin的第一代衍生物有temsirolimus、everolimus和ridaforoli-

mus, 其中temsirolimus和everolimus通过下调Akt通路诱导自噬, 进而诱导肾细胞癌、甲状腺癌和间皮瘤等多种肿瘤的细胞死亡^[49-51]。

4.2.2 酪氨酸激酶抑制剂 Imatinib是慢性骨髓性白血病及胃肠间质瘤中常用的药物, 它的机制可能是和下调的BCR/ABL相互作用, 诱导自噬发生^[52]。另一种酪氨酸激酶抑制剂gefitinib可以使非小细胞肺癌患者及肺腺癌患者的肿瘤组织明显缩小。还有一些其他酪氨酸激酶抑制剂如gefitinib、lapatinib和vandetanib可以延长肝癌患者的存活率^[52]。Erlotinib是另一种广泛应用于不同癌症包括非小细胞肺癌的酪氨酸激酶抑制剂, 可以诱导肿瘤细胞自噬。

4.2.3 脱乙酰化酶抑制剂 Varinostat是脱乙酰化酶抑制剂之一, 可以通过激活p38/MAPK通路诱导乳腺癌细胞凋亡^[53]。

4.2.4 三氧化二砷(As₂O₃) As₂O₃是中国传统药物中提取的毒素, 在治疗不同类型的恶性肿瘤, 特别是骨髓瘤和骨髓增生异常综合征中有一定的疗效。

As₂O₃通过MEK/ERK(MAP kinase kinase/extracellular regulated protein kinases)通路或Akt/mTOR诱导白血病细胞系自噬性死亡^[54]。

4.3 癌症治疗中的联合运用

肿瘤的特征是异质性、不规则性以及其周围丰富的血管网络,单一的运用一种药物很难对癌症起到一定的治疗效果。将一些自噬抑制剂、自噬促进剂以及其他药物联合运用,是自噬应用于癌症治疗的另一种思路。研究表明,纳米药物在被递呈到化疗特定靶点以及控制药物释放进入肿瘤细胞中有很大的优势,甚至一些纳米材料可以调节肿瘤细胞的自噬活力。在肝脏或脾脏中,纳米颗粒联合CQ衍生物,可以增加CQ的效果,促进药物的分布以及靶点的定位^[55]。C60纳米颗粒可以提高自噬相关的化疗敏感性。

芯金壳的纳米粒子通过诱导ROS以及自噬抑制口腔癌细胞的生长^[56]。类似地,壳聚糖纳米颗粒传递miRNA-34a,诱导自噬降低前列腺癌细胞在骨骼里的增殖^[57]。

5 问题与展望

自噬作为真核细胞的一种高度保守机制,对人类正常细胞的生长分化以及生理病理过程有重要意义。近年来自噬与肿瘤的发生发展关系引起了广泛的关注,但是对于不同的组织来源细胞,自噬的作用效应可能不同;相同的细胞在不同的外部因素作用下,自噬作用可能不同;在肿瘤发生的不同阶段,自噬的作用也不尽相同,人们对于自噬的发生机制、调节机制以及自噬与凋亡的关系、自噬与肿瘤的转移与耐药等诸多问题尚不能给出较清晰的解释。

未来的研究着重于在分子层面上探讨自噬与肿瘤的关系的同时,还应将细胞自噬研究应用于临床诊断与治疗,期望可以深入了解自噬在肿瘤的发生发展中的作用机制,通过调控细胞的自噬水平、靶向性药物及自噬基因的靶向治疗控制肿瘤的发展,为肿瘤的治疗开辟新的前景,从而为人类健康服务。

参考文献 (References)

- [1] FENG Y, BACKUES S K, BABA M, et al. Phosphorylation of Atg9 regulates movement to the phagophore assembly site and the rate of autophagosome formation [J]. *Autophagy*, 2016, 12(4): 648-58.
- [2] PAPINSKI D, KRAFT C. Atg1 kinase organizes autophagosome formation by phosphorylating Atg9 [J]. *Autophagy*, 2014, 10(7): 1338-40.
- [3] PETHERICK K J, CONWAY O J, MPAMHANGA C, et al. Pharmacological inhibition of ULK1 kinase blocks mammalian target of rapamycin (mTOR)-dependent autophagy [J]. *Biol Chem*, 2015, 290(48): 28726.
- [4] RUSSELL R C, TIAN Y, YUAN H, et al. ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase [J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(7): 741-50.
- [5] MATSUNAGA K, SAIOH T, TABATA K, et al. Two Beclin 1-binding proteins, Atg14L and Rubicon, reciprocally regulate autophagy at different stages [J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(4): 385-96.
- [6] YAZDANKHAH M, FARIOLIVECCHIOLI S, TONCHEY A B, et al. The autophagy regulators Ambra1 and Beclin 1 are required for adult neurogenesis in the brain subventricular zone [J]. *Cell Death Dis*, 2014, 5: e1403.
- [7] MOLEJON M I, ROPOLLO A, RE A L, et al. The VMP1-Beclin 1 interaction regulates autophagy induction [J]. *Sci Rep*, 2013, 3: 1055.
- [8] TSUBOYAMA K, KOYAMA-HONDA I, SAKAMAKI Y, et al. The ATG conjugation systems are important for degradation of the inner autophagosomal membrane [J]. *Science*, 2016, 354(6315): 1036-41.
- [9] MIZUSHIMA N. Autophagy: process and function [J]. *Genes Dev*, 2007, 21(22): 2861-73.
- [10] REGGION F, KLIONSKY D J. Autophagy in the eukaryotic cell [J]. *Eukaryot Cell*, 2002, 1(1): 11-21.
- [11] XU Y, XIA X, PAN H. Active autophagy in the tumor micro-environment: a novel mechanism for cancer metastasis [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(2): 411-6.
- [12] CHOI A M, RYTER S W, LEVINE B. Autophagy in human health and disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1845-6.
- [13] LIANG X H, JACKSON S, SEAMAN M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1 [J]. *Nature*, 1999, 402(6762): 672-6.
- [14] MARINO G, SALLYADOR-MONTOLIU N, FUEYO A, et al. Tissue-specific autophagy alterations and increased tumorigenesis in mice deficient in Atg4C/autophagin-3 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(25): 18573-183.
- [15] AN C H, KIM M S, YOO N J, et al. Mutational and expressional analyses of ATG5, an autophagy-related gene, in gastrointestinal cancers [J]. *Pathol Res Pract*, 2011, 207(7): 433-7.
- [16] KIM M S, SONG S Y, LEE J Y, et al. Expressional and mutational analyses of ATG5 gene in prostate cancers [J]. *APMIS*, 2011, 119(11): 802-7.
- [17] CHU Y L, HO C T, CHUNG J G, et al. Allicin induces p53-mediated autophagy in Hep G2 human liver cancer cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(34): 8363-71.
- [18] GOUSSETIS D J, GOUNARIS E, WU E J, et al. Autophagic degradation of the BCR-ABL oncoprotein and generation of antileukemic responses by arsenic trioxide [J]. *Blood*, 2012, 120(17): 3555-62.
- [19] LIU Y, LEVINE B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 22(3): 367-76.
- [20] ZHU Y, BU S. Curcumin induces autophagy, apoptosis, and cell cycle arrest in human pancreatic cancer cells [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 5787218.
- [21] GAO J, YU H, GUO W, et al. The anticancer effects of ferulic acid is associated with induction of cell cycle arrest and autophagy in cervical cancer cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18: 102.
- [22] YU H, YIN S, ZHOU S, et al. Magnolin promotes autophagy and

- cell cycle arrest via blocking LIF/Stat3/Mcl-1 axis in human colorectal cancers [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(6): 702.
- [23] UMEMURA A, HE F, TANIGUCHI K, NAKAGAWA H, et al. p62, upregulated during preneoplasia, induces hepatocellular carcinogenesis by maintaining survival of stressed HCC-initiating cells [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(6): 935-48.
- [24] PULESTON D J, SIMON A K. Autophagy in the immune system [J]. *Immunology*, 2014, 141(1): 1-8.
- [25] CHEN H, CHEN X Z, WATERBOER T, et al. Viral infections and colorectal cancer: a systematic review of epidemiological studies [J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(1): 12-24.
- [26] DE R T, ALMEIDA M C A, KHAYAT A S, et al. Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(43): 4928-38.
- [27] MUGHINI-GRAS L, SCHAAPYELD M, KRAMERS J, et al. Increased colon cancer risk after severe *Salmonella* infection [J]. *PLoS One*, 2018, 13(1): e0189721.
- [28] GAO Y, CHEN Y, ZHAN S, et al. Comprehensive proteome analysis of lysosomes reveals the diverse function of macrophages in immune responses [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5): 7420-40.
- [29] ZHAO C, WANG M, CHENG A, et al. Programmed cell death: the battlefield between the host and alpha-herpesviruses and a potential avenue for cancer treatment [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(55): 30704-19.
- [30] MAO K, KLIONSKY D J. Xenophagy: a battlefield between host and microbe, and a possible avenue for cancer treatment [J]. *Autophagy*, 2017, 13(2): 223-4.
- [31] VERA-RAMIREZ L, VODNALA S K, NINI R, et al. Autophagy promotes the survival of dormant breast cancer cells and metastatic tumour recurrence [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1944.
- [32] WANG M, ZHAO J, ZHANG L, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis [J]. *J Cancer*, 2017, 8(5): 761-73.
- [33] MOWERS E E, SHARIFI M N, MACLEOD K F. Autophagy in cancer metastasis [J]. *Oncogene*, 2017, 36(12): 1619-30.
- [34] LI X F, CHEN D P, OUYANG F Z, et al. Increased autophagy sustains the survival and pro-tumourigenic effects of neutrophils in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2015, 62(1): 131-9.
- [35] LOCK R, KENIFIC C M, LEIDAL A M, et al. Autophagy-dependent production of secreted factors facilitates oncogenic RAS-driven invasion [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(4): 466-79.
- [36] NAGELKERKE A, BUSSINK J, SWEEP F C, et al. The unfolded protein response as a target for cancer therapy [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1846(2): 277-84.
- [37] JIANG X, LU W, SHEN X, et al. Repurposing sertraline sensitizes non-small cell lung cancer cells to erlotinib by inducing autophagy [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(11): e98921.
- [38] WU Y, ZHANG Z, CENCIANINI M E, et al. Tamoxifen resistance in breast cancer is regulated by the EZH2-ERalpha-GREB1 transcriptional Axis [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(3): 671-84.
- [39] DEL BEL M, ABELA A R, NG J D, et al. Enantioselective chemical syntheses of the furanosteroids (-)-Viridin and (-)-Viridio I [J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 39(20): 6819-22.
- [40] LIU F, LIU D, YANG Y, et al. Effect of autophagy inhibition on chemotherapy-induced apoptosis in A549 lung cancer cells [J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(4): 1261-5.
- [41] SELVAKUMARAN M, AMARAVADI R K, VASILEYSKAYA I A, et al. Autophagy inhibition sensitizes colon cancer cells to antiangiogenic and cytotoxic therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(11): 2995-3007.
- [42] CEMIGLIA G J, KARAR J, TYAGI S, et al. Inhibition of autophagy as a strategy to augment radiosensitization by the dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor NVP-BEZ235 [J]. *Mol Pharmacol*, 2012, 82(6): 1230-40.
- [43] SHAO S, LI S, QIN Y, et al. Spautin-1, a novel autophagy inhibitor, enhances imatinib-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia [J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(5): 1661-8.
- [44] LI L Q, XIE W J, PAN D, et al. Inhibition of autophagy by bafilomycin A1 promotes chemosensitivity of gastric cancer cells [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(1): 653-9.
- [45] XIE Z, XIE Y, XU Y, et al. Bafilomycin A1 inhibits autophagy and induces apoptosis in MG63 osteosarcoma cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2): 1103-7.
- [46] XIONG X, WU M, ZHANG H, et al. Atg5 siRNA inhibits autophagy and enhances norcantharidin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4): 1321-8.
- [47] ZHU J, LI Y, TIAN Z, HUA X, et al. ATG7 overexpression is crucial for tumorigenic growth of bladder cancer *in vitro* and *in vivo* by targeting the ETS2/miRNA196b/FOXO1/p27 axis [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 299-313.
- [48] CHEONG H, LU C, LINDSTEN T, et al. Therapeutic targets in cancer cell metabolism and autophagy [J]. *Nat Biotechnol*, 2012, 30(7): 671-8.
- [49] WAGLE N, GRABINER B C, VAN AIIEN E M, et al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(15): 1426-33.
- [50] CHOUERI T K, ESCUDIER B, POWLES T, et al. Cabozantinib versus Everolimus in advanced renal cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(19): 1814-23.
- [51] PIGNOCHINO Y, DELLAGLIO C, INGHILLERI S, et al. The combination of sorafenib and everolimus shows antitumor activity in preclinical models of malignant pleural mesothelioma [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 374.
- [52] ESTFAN B, BYME M, KIM R. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: hypertension as a potential surrogate marker for efficacy [J]. *Am J Clin Oncol*, 2013, 36(4): 319-24.
- [53] UEHARA N, KANEMATSU S, MIKI H, et al. Requirement of p38 MAPK for a cell-death pathway triggered by vorinostat in MDA-MB-231 human breast cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(2): 112-21.
- [54] GOUSSETIS D J, ALTMAN J K, GLASER H, et al. Autophagy is a critical mechanism for the induction of the antileukemic effects of arsenic trioxide [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(39): 29989-97.
- [55] PELT J, BUSATTO S, FERRARI M, et al. Chloroquine and nanoparticle drug delivery: a promising combination [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 191: 43-9.
- [56] WU Y N, WU P C, YANG L X, et al. The anticancer properties of iron core-gold shell nanoparticles in colorectal cancer cells [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 3321-31.
- [57] GAUR S, WEN Y, SONG J H, et al. Chitosan nanoparticle-mediated delivery of miRNA-34a decreases prostate tumor growth in the bone and its expression induces non-canonical autophagy [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29161-77.