

细胞自噬及其与肿瘤关系的研究进展

石 峰 王明荣*

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院肿瘤研究所, 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)

摘要 细胞自噬是一种细胞自我降解的过程, 在适应代谢应激、保护基因组完整性及维持内环境稳定方面起到重要作用。在许多人类肿瘤中存在自噬水平的改变。肿瘤发生发展的不同阶段, 自噬起到了促进和抑制的双重作用。该文综述了细胞自噬的分子机制及其与肿瘤关系的主要研究进展。

关键词 细胞自噬; 信号通路; 肿瘤; 治疗

细胞自噬(autophagy)是一种在真核细胞中高度保守的自我消化过程。自噬过程中, 自噬体(autophagosome)与溶酶体(lysosome)结合形成自噬溶酶体(autolysosome), 降解细胞之中多余或受损的大分子和细胞器, 循环利用降解产物, 从而维持细胞的内稳态^[1]。最近研究发现, 自噬在包括肿瘤在内的多种疾病的发生发展过程中发挥重要作用。本文从自噬的分子机制、调控及功能角度阐述了其与肿瘤的关系。

1 细胞自噬的分类

按照发生过程, 自噬通常分三种类型: 巨自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)。巨自噬是由细胞内双层膜结构延伸、非选择性地包裹待降解物形成自噬体, 进而与溶酶体融合降解内容物; 微自噬不形成自噬体, 由溶酶体膜直接包裹并消化待降解物; CMA是待降解蛋白与分子伴侣结合后, 转运至溶酶体中降解, 此过程有选择性且无膜结构形成^[2]。若无特殊说明, 下文所指的自噬均为巨自噬。

2 细胞自噬的发生过程

自噬的发生过程大致分为以下几个阶段: 自噬的诱导、降解物的选择、自噬体的形成、自噬溶酶体的形成及内容物的降解^[3]。其中自噬相关蛋白(autophagy-related proteins, Atg)参与了自噬发生的核心过程。

2.1 自噬的诱导

在正常情况下, 细胞自噬的水平很低, 而当细胞受到营养缺乏等刺激后, 细胞自噬水平则被明显诱导升高, 在此过程中mTOR (mammalian target of

rapamycin)起到了关键的负调控作用。在酵母体内, 饥饿或雷帕霉素处理会抑制TOR (target of rapamycin)的活性, Atg1的激酶活性被激活并增加了与Atg13和Atg17的结合能力^[4], 这促进了Atg1-Atg13-Atg17复合体的形成, 同时招募多种Atg蛋白至自噬体组装位点(phagophore assembly site, PAS)进而促进自噬体的形成^[5]。哺乳动物细胞内存在两种与Atg1同源的蛋白ULK1 (Unc-51-like kinase 1)和ULK2 (Unc-51-like kinase 2)以及一种与Atg17同源的蛋白FIP200 (the focal adhesion kinase family-interacting protein of 200 kDa)。当细胞经饥饿处理时, ULK1/2、Atg13以及FIP200形成蛋白复合体并共同定位于吞噬泡处^[6]。与酵母菌中的诱导机制不同, 哺乳动物细胞中ULKs-Atg13-FIP200复合体的稳定性是不受营养条件的调控的。在营养丰富的条件下, mTOR与上述复合体结合并使之失活; 经过饥饿或雷帕霉素处理后, mTOR受到抑制, ULK1和ULK2被激活进而磷酸化Atg13和FIP200, 引起复合体构象和定位的改变, 最终诱导了自噬的发生^[7]。

2.2 自噬体的形成

自噬体的形成是自噬过程中的核心步骤, 也是最复杂的一步。多种Atg蛋白被招募到吞噬泡处, 通过这些蛋白之间严格的相互作用从而调控自噬小体的形成过程。早期吞噬泡膜的组装需要PI3K-III (class III phosphatidylinositol 3-kinase)复合体的参

收稿日期: 2011-8-19 接受日期: 2011-09-21

教育部高等学校博士学科点基金(No.20091106110030)和国家自然科学基金(No.81021061)资助项目

*通讯作者。Tel: 010-87788425, Fax: 010-87778651, E-mail: wangmr07@gmail.com

与, 哺乳动物细胞的该复合体包括PI3K-III、Vps15、mAtg14以及Beclin 1等蛋白^[8]。其中, Beclin 1的功能受到Bcl-2的调控, 在营养丰富的情况下, Bcl-2与Beclin 1结合, 抑制自噬, 而二者的解离则会诱导自噬发生^[9]。PI3K复合体与Atg13、Atg20及Atg24等蛋白结合后, 进而招募两种泛素结合系统Atg12-Atg5-Atg16和Atg8-PE (phosphatidylethanolamine)到吞噬泡上, 此过程对于自噬小体膜的延长是不可或缺的^[10]。

自噬体膜可能来源于线粒体膜、高尔基复合体膜以及内质网膜, 但具体的形成机制并不明确^[11]。目前发现Atg9是自噬体形成过程中唯一参与的膜整合蛋白, Atg9的多聚化促进了自噬体膜的形成^[12]。在酵母细胞中, Atg11、Atg23和Atg27参与了Atg9向PAS的聚集过程^[13], 而Atg1-Atg13复合体、Atg2、Atg18及PI3K复合体促进了Atg9的解离^[14], 通过Atg9动态的自相互作用调控了吞噬泡的形成。在哺乳动物细胞的自噬过程中, mAtg9在ULK1和Atg13的协助下会从高尔基体转移到后期内涵体内, 进而促进自噬体膜的扩展^[15]。

2.3 降解物的选择

在多细胞生物体内, 自噬通常发挥着清除泛素化蛋白及体积较大的聚集蛋白的重要作用, 而这种清除过程通常是有选择性的并且受p62和SQSTM1 (sequestosome 1)的调控^[16]。p62的C末端泛素相关 (ubiquitin-associated, UBA)结构域与泛素化的靶蛋白结合, 同时结合Atg8和LC3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3)形成复合体^[17]。在LC3的介导下, 泛素化靶蛋白被包裹入自噬小体进而被降解。

2.4 自噬溶酶体的形成及内容物的降解

自噬体形成后, Atg8与PE解离, Atg8脱离自噬体外膜进入细胞质中, 而其他Atg蛋白的变化情况并不清楚。在哺乳动物细胞中, 自噬体与溶酶体的融合过程需要溶酶体膜蛋白LAMP-1和GTP酶Rab7的参与^[18]。二者融合后, 溶酶体内的多种水解酶会将自噬体内包裹的成分降解成脂肪酸、氨基酸等小分子, 返回细胞质中参与生物合成或代谢供能过程。

3 细胞自噬过程中的信号调控

3.1 PI3K-AKT-mTORC1通路

mTOR信号通路是调控细胞生长与增殖的一个关键通路, 该通路将营养、能量状态及生长因子信

号整合在一起, 并作为主要的调控因子参与细胞自噬过程。mTOR有两种不同的复合体, 即mTORC1和mTORC2。其中, mTORC1通过AKT整合上游信号, 在调控自噬方面起主要作用。酪氨酸激酶受体 (tyrosine kinase receptor, RTK)接受上游生长因子的信号后自体磷酸化激活, 进而激活两条关键通路: Ras通路与PI3K-I通路。Ras通路对自噬的作用是双重的, 其可以通过激活PI3K-AKT-mTORC1通路而抑制自噬^[19], 又可以通过Raf-1-MEK1/2-ERK1/2通路激活自噬^[20]。RTK激活PI3K-I通路后, 在细胞膜上生成第二信使PIP3, PIP3与细胞内含有PH结构域的信号蛋白AKT和磷酸肌醇依赖性蛋白激酶(phosphoinositide dependent kinase-1, PDK-1)结合, 促使PDK-1磷酸化激活AKT。哺乳动物细胞中PI3K-AKT激活会抑制下游蛋白复合体TSC1/TSC2, 激活mTORC1。TSC1/TSC2异二聚体是一种稳定的复合体, 能够整合多种上游激酶信号, 包括AKT和ERK1/2等^[21]。当AKT或ERK1/2磷酸化TSC2后, TSC2与TSC1解离, 引起mTOR的激活, 自噬受到抑制。PTEN位于PI3K-AKT通路上游, 可以通过抑制PI3K对自噬起正向调节作用。

3.2 AMPK通路

腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是能量代谢变化的感受器, 在能量代谢过程中起重要的调节作用。在营养缺乏的情况下, ATP/AMP的比例下降引起LKB1的激活, 进而激活AMPK。与AKT通路的作用相反, AMPK可以磷酸化激活TSC1/2复合体, 进而抑制mTORC1的活性。最近发现, AMPK还可以通过直接磷酸化Raptor, 使Raptor脱离mTORC1复合体, 进而抑制mTORC1的活性^[23]。AMPK是自噬的重要正调控因子, 在压力存在的条件下, LKB1-AMPK通路磷酸化细胞周期抑制剂p27^{kip1}来激活自噬反应^[24]。细胞内游离Ca²⁺的浓度增加可以通过激活Ca²⁺/CaMKK β 和TAK1通路, 进而激活AMPK, 最终通过抑制mTOR诱导自噬的发生^[25-26]。最新的研究表明, 营养缺乏会促进AMPK与ULK1的PS结构域结合^[27], 使ULK1的Ser/Thr丰富区多位点磷酸化, 从而激活ULK1, 直接调节细胞自噬^[28-29]。

3.3 p53通路

p53是一种重要的抑癌基因, 对自噬的调控作

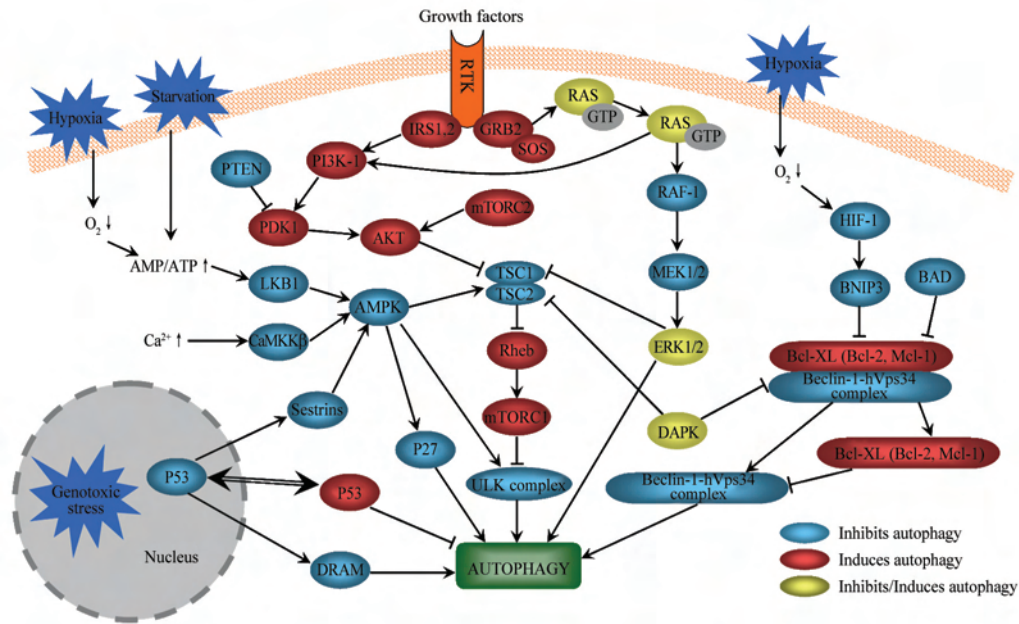


图1 哺乳细胞自噬过程中的信号调控通路(根据参考文献[22]修改)

Fig.1 Signaling pathways that regulate autophagy in mammalian cells (modified from reference [22])

用是双重的。DNA损伤促进p53表达, p53通过激活AMPK通路, 诱导了自噬的发生^[30]。p53入核后会增加DRAM (damage-regulated autophagy modulator)的转录进而促进自噬, 胞浆内p53的减少也提高了自噬的水平^[31]。然而, Tasdemir等^[32]的研究表明, 向p53^{-/-}的细胞中导入外源p53蛋白, 并且限定外源蛋白在胞浆内表达, 则自噬无法被激活; 若外源p53在核内大量存在, 则自噬被激活。因此, p53对自噬的调控是双重的, 作用取决于其在细胞内的定位, 核内的p53作为转录因子而促进自噬发生, 胞浆内p53则作为抑制因子而存在。

3.4 Bcl-2蛋白家族

哺乳动物细胞中, Bcl-2家族对自噬的调控也起到了双重作用。Bcl-2、Bcl-w、Bcl-XL及Mcl-1等抗凋亡蛋白抑制自噬, 而促凋亡蛋白, 如Bad等, 又可以促进自噬发生^[33]。Bcl-2与Beclin 1的结合阻断了Beclin 1与hVPS34的结合, 抑制了Beclin 1-hVPS34-PI3K复合体的活性, 进而抑制自噬。饥饿处理激活JNK 1, 磷酸化Bcl-2, 使Beclin 1与Bcl-2解离, 形成Beclin 1-hVPS34-PI3K复合体, 促进了自噬的发生。当使用JNK 1的抑制剂或外源导入磷酸化位点突变的Bcl-2蛋白时, 自噬被抑制; 如果结构性激活JNK 1则会引起Bcl-2的多位点磷酸化, 激活自噬^[34]。

4 细胞自噬与肿瘤发生发展的关系

自噬在维持多细胞生物的细胞内稳态方面起到重要作用。自噬水平的异常可能会打破细胞原有的平衡状态, 从而引发肿瘤等疾病。目前的研究表明, 在肿瘤发生发展的不同时期, 自噬可能起到了两种截然相反的作用。在正常细胞中, 自噬抑制肿瘤的发生; 而在肿瘤侵袭转移过程中, 肿瘤细胞通过自噬逃避了凋亡, 维持其在复杂微环境中的生存^[35]。

4.1 自噬对肿瘤的抑制作用

4.1.1 自噬可以维持基因组的稳定 自噬功能缺陷的肿瘤细胞通常会发生基因组损伤和染色体的异常改变^[36]。这可能是由基因组损伤修复机制受阻或调控错误引起的, 例如细胞周期的监控机制被破坏等, 但自噬造成该状况的具体机制目前并不明确。细胞自噬功能缺陷会导致受损细胞器的积累、毒性蛋白的积聚、活性氧的产生及代谢平衡的打破, 这些都是基因组损伤的潜在原因。有研究表明, 在自噬功能缺陷的永生化上皮细胞系中, DNA双链断裂、基因扩增及非整倍体细胞的比例明显增加^[37], 而这正是原癌基因激活的重要原因。另外, 由于自噬缺陷, 细胞的生存能力明显下降, 为了适应复杂的微环境, 一些代偿机制被诱导产生, 例如基因突变率明显升高, 而突变是癌变的关键因素之一^[38]。

4.1.2 过度自噬可引起细胞死亡 过度上调的自噬可以引起细胞死亡, 即II型程序性细胞死亡, 这种形式的细胞死亡与凋亡的生物学特征有所不同, 其表现为细胞质中出现大量包裹着细胞质和细胞器的空泡结构以及溶酶体对空泡内成分的降解。自噬可在细胞无法继续维持自身生存时诱导细胞的主动性死亡。

4.1.3 自噬调控肿瘤免疫反应抑制肿瘤转移 实体肿瘤快速增长的过程中, 肿瘤血管的生长速度无法跟上肿瘤的生长速度, 造成部分肿瘤细胞缺乏营养和氧气, 当代谢压力足够大时, 肿瘤细胞无法维持自身生存则会发生坏死。坏死常引起炎症反应, 造成巨噬细胞的渗透和促炎因子的释放, 进而又促进了肿瘤的生长。自噬可以提高肿瘤细胞对代谢压力的适应能力, 抑制坏死, 减少巨噬细胞的渗透, 间接抑制了肿瘤的发展^[39]。DeNardo等^[40]的研究结果表明, 巨噬细胞的渗透是乳腺原位癌侵袭转移的必要条件并且提示预后不良。因此, 自噬可以通过降低肿瘤免疫反应进而抑制肿瘤的生长和转移。

4.2 自噬对肿瘤的促进作用

4.2.1 自噬提高肿瘤细胞抗失巢凋亡能力 细胞与细胞外基质或相邻细胞脱离接触会诱发失巢凋亡, 散播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。Fung等^[41]的研究显示, 当非恶性转化细胞脱离细胞外基质时, 自噬被激活并且保护细胞抵抗失巢凋亡, 使用RNAi敲降ATGs后, 细胞自噬受抑, 加速了脱离基质细胞的失巢凋亡过程。进一步的机制研究表明, $\beta 1$ 整合素受体的阻滞会特异性地诱导自噬发生, 从而使细胞具备失巢凋亡抗性。快速生长的肿瘤组织需要大量的能量以供代谢所需, 在能量不足的区域, 持续的自噬状态可能会增强肿瘤细胞的转移能力, 当接收到外界信号刺激后, 就会脱离基质而发生转移^[42]。因此, 不适宜的微环境会提高肿瘤细胞的自噬水平。在转移过程中, 自噬促进了肿瘤细胞的存活, 利于肿瘤的远处转移。

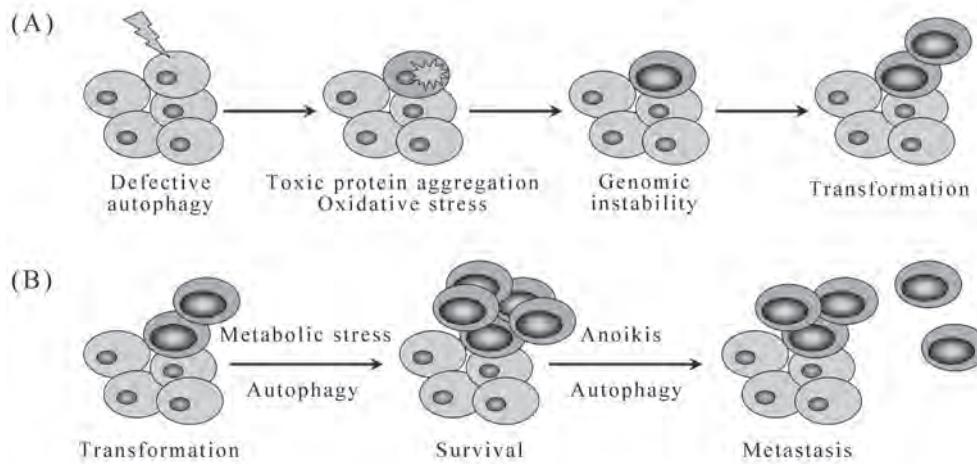
4.2.2 自噬有助于肿瘤休眠细胞的生存 休眠是恶性肿瘤的细胞生物学特征之一, 肿瘤休眠细胞的存在是导致肿瘤复发和远处转移的主要原因, 而自噬可能是维持肿瘤休眠细胞生存的重要机制。对自发乳腺癌模型MMTV-PyMT小鼠的研究表明, 抑制 $\beta 1$ 整合素信号, 自噬水平升高, 促进肿瘤细胞休眠^[43]。当散播的肿瘤细胞无法稳定存在于新的微环境中时,

受损的整合素信号刺激自噬的发生, 保证细胞的生存并维持休眠。自噬还可以协助休眠肿瘤细胞抵抗外界凋亡信号的刺激。乳腺癌骨转移过程中, 散播的肿瘤细胞可能会被骨髓微环境中高表达的TRAIL诱导凋亡, 只有能抵抗TRAIL攻击的肿瘤细胞才能在这种微环境中生存^[44]。自噬可以协助细胞逃避TRAIL诱导的凋亡, 因此自噬很可能会促进休眠肿瘤细胞在骨髓微环境中的生存^[45]。在p27^{Kip1}诱导周期阻滞的情况下, 自噬可以促进乳腺癌细胞的生存^[24]。Lu等^[46]在卵巢癌中发现了自噬与肿瘤细胞休眠相关的直接证据, 抑癌基因ARHI诱导了自噬, 促进了休眠肿瘤细胞在肿瘤微环境中的生存。

4.2.3 自噬促进肿瘤细胞对低氧环境的适应 肿瘤的快速生长需要大量的营养和氧气, 在缺乏肿瘤血管的区域内, 低氧可能会诱导细胞抗凋亡、抗药、抗放射线并增强转移能力。Degenhardt等^[39]证实, 低氧会特异性地诱导肿瘤细胞自噬的发生。进一步的研究揭示了低氧环境与自噬之间的分子机制。低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)是细胞低氧应激反应中的关键调控因子, 在缺氧肿瘤细胞中高表达, 而HIF-1 α 同时又能够诱导自噬的发生^[47]。HIF-1 α 的下游分子Bcl-2/BNIP3能够诱导线粒体自噬, 防止受损线粒体释放促凋亡蛋白, 促进细胞生存、抑制细胞凋亡^[48]。在缺氧细胞中BNIP3和BNIP3L破坏了Beclin-1/Bcl-2复合体, 将Beclin 1释放出来, 激活自噬通路, 诱导自噬发生^[49]。缺氧是肿瘤代谢抑制的重要原因, 自噬通过多种方式协助肿瘤细胞应对代谢压力, 增强肿瘤细胞对低氧环境的适应能力。

4.3 自噬对肿瘤具有双重作用

自噬与肿瘤的关系可能是双重的: (1) 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Ras诱导的自噬抑制可以增加基因组的不稳定性, 促进癌变过程; 肿瘤快速生长阶段, 由于肿瘤血管不足, 部分肿瘤细胞缺乏营养和氧气, 癌细胞通过自噬能够维持能量供应^[50]; (2) 自噬对单个细胞和对整个肿瘤组织的作用可能不同: 自噬功能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^[39]。从某种意义上来说, 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性行为: 自噬一方面能够保护正常细胞, 防止其恶性转化; 另一方面又能够增强恶性转化细胞的生存能力, 起到保护作用(图2)。肿瘤与自噬之间的关系是复杂多样的, 需要大量的研究进一步揭示。



A: 自噬功能缺失引起毒性蛋白积累、活性氧的产生等,进而造成基因组不稳定,最终导致细胞恶性转化; B: 自噬增强恶性转化细胞对代谢压力的适应能力,并可协助肿瘤细胞抵抗失巢凋亡,促进肿瘤转移。

A: defective autophagy induces aggregation of toxic proteins and oxidative stress, resulting in genomic instability and ultimately malignant transformation; B: autophagy enhances survival of cancer cells in response to metabolic stress, protecting them from anoikis and promotes tumor metastasis.

图2 自噬的保护性作用(根据文献[51]修改)

Fig.2 Protective role of autophagy for both normal and transformation cells (modified from reference [51])

5 细胞自噬与肿瘤治疗

5.1 抑制自噬——增强肿瘤放化疗敏感性

前已记述,细胞自噬水平升高是细胞应对外界压力的重要方式。在多种肿瘤放化疗的过程中,可以观察到肿瘤细胞的自噬水平明显升高^[52]。这一现象提示,自噬可能是肿瘤细胞放化疗耐受的一种机制。抑制肿瘤细胞的自噬,可能会增强肿瘤细胞对放化疗的敏感性。近来确有大量研究显示,自噬抑制剂可以增强恶性胶质瘤、多发性骨髓瘤、乳腺癌、结直肠癌及前列腺癌等多种肿瘤对放化疗的敏感性^[51]。因此,自噬抑制剂与常规治疗的联合应用可能是提高疗效的潜在手段。

5.2 诱导自噬——促进肿瘤细胞死亡

自噬可以引起细胞死亡,即II型程序性细胞死亡。细胞无法继续维持自身生存时,诱导细胞主动性死亡。现有证据表明,在某些肿瘤中自噬性死亡可能是肿瘤细胞死亡的重要方式。三氧化二砷(As_2O_3)可以通过上调Beclin 1的表达,诱导细胞自噬性死亡,从而缓解淋巴细胞性白血病和多发性骨髓瘤的病情^[53]。促自噬类药物,如替莫唑胺,可以选择性地杀灭具有凋亡抗性的恶性胶质瘤细胞^[54]。Elgendy等^[55]的研究表明,抑制H-Ras活性可以诱导Beclin 1的表达,促进了噬性细胞死亡。上述结果提

示,诱导肿瘤细胞过度自噬,也可能是抗肿瘤治疗的重要思路。

6 结语

自噬是一种普遍而重要的生命现象,广泛参与多种生理和病理过程。虽然近年来在自噬分子机制和调控以及与肿瘤关系等方面的研究取得了众多进展,但自噬信号转导途径、自噬对肿瘤的作用等尚无定论。根据现有的研究结果,自噬与肿瘤之间可能存在着双重关系:在不同肿瘤以及肿瘤发生发展的不同时期,自噬的作用可能不同;自噬对单个细胞的作用与对整个肿瘤的作用可能不同。随着对自噬作用机制的研究深入,我们期望对自噬有更深层次的理解,并为肿瘤发病机制的研究和肿瘤治疗提供新思路。

参考文献 (References)

- 1 Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: A history of macroautophagy. *Nat Cell Biol* 2010; 12(9): 814-22.
- 2 Wang C, Wang Y, McNutt MA, Zhu WG. Autophagy process is associated with anti-neoplastic function. *Acta Biochim Biophys Sin* 2011; 43(6): 425-32.
- 3 He C, Klionsky DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009; 43: 67-93.

- 4 Kamada Y, Funakoshi T, Shintani T, Nagano K, Ohsumi M, Ohsumi Y. Tor-mediated induction of autophagy via an Apg1 protein kinase complex. *J Cell Biol* 2000; 150(6): 1507-13.
- 5 Kawamata T, Kamada Y, Kabeya Y, Sekito T, Ohsumi Y. Organization of the pre-autophagosomal structure responsible for autophagosome formation. *Mol Biol Cell* 2008; 19(5): 2039-50.
- 6 Jung CH, Jun CB, Ro SH, Kim YM, Otto NM, Cao J, *et al.* ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol Biol Cell* 2009; 20(7): 1992-2003.
- 7 Hosokawa N, Hara T, Kaizuka T, Kishi C, Takamura A, Miura Y, *et al.* Nutrient-dependent mTORC1 association with the ULK1-Atg13-FIP200 complex required for autophagy. *Mol Biol Cell* 2009; 20(7): 1981-91.
- 8 Itakura E, Kishi C, Inoue K, Mizushima N. Beclin 1 forms two distinct phosphatidylinositol 3-kinase complexes with mammalian Atg14 and UVRAG. *Mol Biol Cell* 2008; 19(12): 5360-72.
- 9 Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, Hibshoosh H, *et al.* Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature* 1999; 402(6762): 672-6.
- 10 Suzuki K, Kubota Y, Sekito T, Ohsumi Y. Hierarchy of Atg proteins in pre-autophagosomal structure organization. *Genes Cells* 2007; 12(2): 209-18.
- 11 Juhasz G, Neufeld TP. Autophagy: A forty-year search for a missing membrane source. *PLoS Biol* 2006; 4(2): e36.
- 12 He C, Baba M, Cao Y, Klionsky DJ. Self-interaction is critical for Atg9 transport and function at the phagophore assembly site during autophagy. *Mol Biol Cell* 2008; 19(12): 5506-16.
- 13 He C, Song H, Yorimitsu T, Monastyrska I, Yen WL, Legakis JE, *et al.* Recruitment of Atg9 to the preautophagosomal structure by Atg11 is essential for selective autophagy in budding yeast. *J Cell Biol* 2006; 175(6): 925-35.
- 14 Reggiori F, Tucker KA, Stromhaug PE, Klionsky DJ. The Atg1-Atg13 complex regulates Atg9 and Atg23 retrieval transport from the pre-autophagosomal structure. *Dev Cell* 2004; 6(1): 79-90.
- 15 Young AR, Chan EY, Hu XW, Kochl R, Crawshaw SG, High S, *et al.* Starvation and ULK1-dependent cycling of mammalian Atg9 between the TGN and endosomes. *J Cell Sci* 2006; 119(Pt 18): 3888-900.
- 16 Pankiv S, Clausen TH, Lamark T, Brech A, Bruun JA, Outzen H, *et al.* p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy. *J Biol Chem* 2007; 282(33): 24131-45.
- 17 Kim PK, Hailey DW, Mullen RT, Lippincott-Schwartz J. Ubiquitin signals autophagic degradation of cytosolic proteins and peroxisomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(52): 20567-74.
- 18 Jager S, Bucci C, Tanida I, Ueno T, Kominami E, Saftig P, *et al.* Role for Rab7 in maturation of late autophagic vacuoles. *J Cell Sci* 2004; 117(Pt 20): 4837-48.
- 19 Furuta S, Hidaka E, Ogata A, Yokota S, Kamata T. Ras is involved in the negative control of autophagy through the class I PI3-kinase. *Oncogene* 2004; 23(22): 3898-904.
- 20 Pattingre S, Bauvy C, Codogno P. Amino acids interfere with the ERK1/2-dependent control of macroautophagy by controlling the activation of Raf-1 in human colon cancer HT-29 cells. *J Biol Chem* 2003; 278(19): 16667-74.
- 21 Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signalling. *Nat Cell Biol* 2002; 4(9): 648-57.
- 22 Rosenfeldt MT, Ryan KM. The role of autophagy in tumour development and cancer therapy. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e36.
- 23 Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, Mihaylova MM, Mery A, Vasquez DS, *et al.* AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell* 2008; 30(2): 214-26.
- 24 Liang J, Shao SH, Xu ZX, Hennessy B, Ding Z, Larrea M, *et al.* The energy sensing LKB1-AMPK pathway regulates p27(kip1) phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis. *Nat Cell Biol* 2007; 9(2): 218-24.
- 25 Hoyer-Hansen M, Bastholm L, Szyniarowski P, Campanella M, Szabadkai G, Farkas T, *et al.* Control of macroautophagy by calcium, calmodulin-dependent kinase kinase-beta, and Bcl-2. *Mol Cell* 2007; 25(2): 193-205.
- 26 Decuypere JP, Bultynck G, Parys JB. A dual role for Ca(2+) in autophagy regulation. *Cell Calcium* 2011; doi: 10.1016/j.ceca.2011.04.001.
- 27 Lee JW, Park S, Takahashi Y, Wang HG. The association of AMPK with ULK1 regulates autophagy. *PLoS One* 2010; 5(11): e15394.
- 28 Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nat Cell Biol* 2011; 13(2): 132-41.
- 29 Egan DF, Shackelford DB, Mihaylova MM, Gelino S, Kohnz RA, Mair W, *et al.* Phosphorylation of ULK1 (hATG1) by AMP-activated protein kinase connects energy sensing to mitophagy. *Science* 2011; 331(6016): 456-61.
- 30 Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(23): 8204-9.
- 31 Crighton D, Wilkinson S, O'Prey J, Syed N, Smith P, Harrison PR, *et al.* DRAM, a p53-induced modulator of autophagy, is critical for apoptosis. *Cell* 2006; 126(1): 121-34.
- 32 Tasdemir E, Maiuri MC, Galluzzi L, Vitale I, Djavaheri-Mergny M, D'Amelio M, *et al.* Regulation of autophagy by cytoplasmic p53. *Nat Cell Biol* 2008; 10(6): 676-87.
- 33 Levine B, Sinha S, Kroemer G. Bcl-2 family members: Dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy* 2008; 4(5): 600-6.
- 34 Wei Y, Pattingre S, Sinha S, Bassik M, Levine B. JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 regulates starvation-induced autophagy. *Mol Cell* 2008; 30(6): 678-88.

- 35 Roy S, Debnath J. Autophagy and tumorigenesis. *Semin Immunopathol* 2010; 32(4): 383-96.
- 36 Karantza-Wadsworth V, Patel S, Kravchuk O, Chen G, Mathew R, Jin S, *et al.* Autophagy mitigates metabolic stress and genome damage in mammary tumorigenesis. *Genes Dev* 2007; 21(13): 1621-35.
- 37 Mathew R, Kongara S, Beaudoin B, Karp CM, Bray K, Degenhardt K, *et al.* Autophagy suppresses tumor progression by limiting chromosomal instability. *Genes Dev* 2007; 21(11): 1367-81.
- 38 Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007; 448(7155): 767-74.
- 39 Degenhardt K, Mathew R, Beaudoin B, Bray K, Anderson D, Chen G, *et al.* Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer Cell* 2006; 10(1): 51-64.
- 40 DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, *et al.* CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009; 16(2): 91-102.
- 41 Fung C, Lock R, Gao S, Salas E, Debnath J. Induction of autophagy during extracellular matrix detachment promotes cell survival. *Mol Biol Cell* 2008; 19(3): 797-806.
- 42 Lock R, Debnath J. Extracellular matrix regulation of autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 2008; 20(5): 583-8.
- 43 White DE, Kurpios NA, Zuo D, Hassell JA, Blaess S, Mueller U, *et al.* Targeted disruption of beta1-integrin in a transgenic mouse model of human breast cancer reveals an essential role in mammary tumor induction. *Cancer Cell* 2004; 6(2): 159-70.
- 44 Zhang XH, Wang Q, Gerald W, Hudis CA, Norton L, Smid M, *et al.* Latent bone metastasis in breast cancer tied to Src-dependent survival signals. *Cancer Cell* 2009; 16(1): 67-78.
- 45 Han J, Hou W, Goldstein LA, Lu C, Stolz DB, Yin XM, *et al.* Involvement of protective autophagy in TRAIL resistance of apoptosis-defective tumor cells. *J Biol Chem* 2008; 283(28): 19665-77.
- 46 Lu Z, Luo RZ, Lu Y, Zhang X, Yu Q, Khare S, *et al.* The tumor suppressor gene ARHI regulates autophagy and tumor dormancy in human ovarian cancer cells. *J Clin Invest* 2008; 118(12): 3917-29.
- 47 Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nat Rev Cancer* 2008; 8(12): 967-75.
- 48 Zhang H, Bosch-Marce M, Shimoda LA, Tan YS, Baek JH, Wesley JB, *et al.* Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem* 2008; 283(16): 10892-903.
- 49 Bellot G, Garcia-Medina R, Gounon P, Chiche J, Roux D, Pouyssegur J, *et al.* Hypoxia-induced autophagy is mediated through hypoxia-inducible factor induction of BNIP3 and BNIP3L via their BH3 domains. *Mol Cell Biol* 2009; 29(10): 2570-81.
- 50 Chen N, Karantza-Wadsworth V. Role and regulation of autophagy in cancer. *Biochem Biophys Acta* 2009; 1793(9): 1516-23.
- 51 Chen N, Debnath J. Autophagy and tumorigenesis. *FEBS Lett* 2010; 584(7): 1427-35.
- 52 Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, Kondo S. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(9): 726-34.
- 53 Qian W, Liu J, Jin J, Ni W, Xu W. Arsenic trioxide induces not only apoptosis but also autophagic cell death in leukemia cell lines via up-regulation of Beclin-1. *Leuk Res* 2007; 31(3): 329-39.
- 54 Lefranc F, Facchini V, Kiss R. Proautophagic drugs: A novel means to combat apoptosis-resistant cancers, with a special emphasis on glioblastomas. *Oncologist* 2007; 12(12): 1395-403.
- 55 Elgendy M, Sheridan C, Brumatti G, Martin SJ. Oncogenic Ras-induced expression of Noxa and Beclin-1 promotes autophagic cell death and limits clonogenic survival. *Mol Cell* 2011; 42(1): 23-35.

Progress in Studies on the Relationship between Autophagy and Cancer

Shi Feng, Wang Mingrong*

*(State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Institute (Hospital), Peking Union Medical College
and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)*

Abstract Autophagy, a cellular self-degradation process, is crucial for metabolic stress, genomic integrity and cellular homeostasis. The levels of autophagic activity are different in diverse tumors. Autophagy plays important roles at different stages of tumorigenesis and cancer progression. In this review, we discussed the molecular mechanisms of autophagy and the implication of autophagy in human cancer.

Key words autophagy; signaling pathways; cancer; therapy

Received: August 19, 2011 Accepted: September 21, 2011

This work was supported by Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No.20091106110030) and National Natural Science Foundation of China (No.81021061)

*Corresponding author. Tel: 86-10-87788425, Fax: 86-10-87778651, E-mail: wangmr07@gmail.com