

# Znaczenie autofagii w procesie nowotworzenia

Katarzyna Zielniok, Małgorzata Gajewska

z Katedry Nauk Fizjologicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

W prawidłowo funkcjonującej komórce wszelkie procesy, szczególnie związane z jej wzrostem i proliferacją, pozostają pod ścisłą kontrolą. Kontrolę tę sprawują białka, których aktywność regulowana jest w odpowiedzi na sygnały zarówno promujące, jak i wstrzymujące podziały komórkowe. Funkcjonowanie tego systemu pozwala zarówno zainicjować proliferację i różnicowanie, niezbędne przy uzupełnianiu puli komórek w tkance, jak i skierować komórki na szlak degradacji. Kiedy w pojedynczej komórce dochodzi do mutacji, a mutacja ta dotyczy będzie genów zaangażowanych w procesy wzrostu, podziałów i różnicowania lub systemu ich kontroli, w komórce tej, w wyniku tzw. transformacji nowotworowej, przestają wydajnie funkcjonować mechanizmy kontrolne, a komórka wchodzi na drogę ciągłej proliferacji. Podstawowym mechanizmem leżącym u podłoża tej transformacji są najczęściej nabyte (rzadziej odziedziczone) mutacje wśród genów należących do trzech grup: protoonkogenów, genów supresorowych i genów stabilizujących (mutatorowych). Do grupy protoonkogenów zaliczane są geny biorące udział m.in. we wzroście, w różnicowaniu, szlakach sygnałowych, których mutacje prowadzą do transformacji nowotworowej, podczas gdy mutacje genów supresorowych eliminują mechanizmy, które w komórkach prawidłowych

transformacji tej mają przeciwdziałać. Wydzielone w osobną grupę, geny stabilizujące, uczestniczą w procesie naprawy DNA, a ich inaktywacja znacznie zwiększa częstość występowania mutacji w innych genach. Pierwsza mutacja prowadzi do podziałów i powstania genetycznie jednorodnych komórek-klonów. Kolejne mutacje zachodzą w komórkach łatwiej, co spowodowane jest utratą wielu funkcji kontrolnych nad genomem, i pojawiają się zazwyczaj w subklonach niezależnie, co tłumaczy fakt, że w większości przypadków, pula komórek nowotworowych jest heterogenna genetycznie. Komórki nowotworowe znacznie różnią się od komórek prawidłowych. Niezależnie od swojego pochodzenia, posiadają pewne wspólne cechy charakterystyczne, o których warto wspomnieć. Przede wszystkim nie są tak zależne od sygnalizacji czynnikami wzrostu jak komórki prawidłowe. Dzieje się tak ze względu na zdolność komórek nowotworowych do wydzielania ich własnych czynników wzrostu (sygnalizacji na drodze autokrynej) bądź występowania takich zmian w receptorach dla czynników wzrostu, których efektem jest stymulacja proliferacji mimo braku związania liganda. Co więcej, wzrost komórek nowotworowych nie jest tak zależny od kontaktu ze środowiskiem zewnątrzkomórkowym jak w przypadku komórek prawidłowych (nie znaczny to jednak, że taki kontakt

## Role of autophagy in cancerogenesis

Zielniok K., Gajewska M., Department of Physiological Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

This review aims at the characterization of role that autophagy may play in tumor development. Over the past years a significant progress has been made in understanding features associated with malignant transformation. A consistent picture of cancer cell metabolism has emerged from studies on the oncogenic signaling and genetic abnormalities related to tumor progression. Altered cell metabolism manifests with high rate of glycolysis, increased lactate production and demand for nutrients and macromolecules needed for uncontrolled proliferation. Transformed cells can maintain viability under stressful conditions by activating autophagy – the evolutionary conserved, recycling process of cellular macromolecules and organelles degradation in double membrane vesicles called autophagosomes. The protective function of autophagy in tumor cells may result in their prolonged survival, and consequently can lead to tumor progression. However, autophagy also plays an essential role in maintaining genomic integrity, suggesting to constitute tumor suppression mechanisms in early stages of tumorigenesis. Although first autophagy targeting treatments have already entered clinical trials, the mechanisms of interplay between cancer and autophagy have not been fully elucidated. This article summarizes current understanding of distinctive roles which autophagy may play in pathogenesis of cancer.

**Keywords:** autophagy, tumor metabolism, tumorigenesis.

nie występuje). Dodatkowo komórki nowotworowe mają nieograniczony potencjał replikacyjny (spowodowany mutacjami białek supresorowych) i zdolność

unikania apoptozy. Nie obserwuje się też występowania efektu kontaktowego hamowania wzrostu, charakterystycznego szczególnie w przypadku hodowli komórek prawidłowych. Komórki nowotworowe cechuje także mniejsza adhezja (spowodowana zazwyczaj utratą białek z grupy kadheryn, odpowiadających za połączenia między komórkami), która przyczynia się do wzrostu ich inwazyjności. W końcu w wyniku transformacji nowotworowej dochodzi do szeregu charakterystycznych zmian w metabolizmie komórek, zwanych reprogramowaniem metabolicznym (metabolic reprogramming), które mogą stanowić zarówno przyczynę, jak i skutek zmian zachodzących w transformowanych komórkach.

### Reprogramowanie metaboliczne

Każdy podział komórki związany jest zarówno z wydatkiem energii i składników odżywczych, jak i aktywnością wielu enzymów niezbędnych w procesach biosyntezy. Aby do niego doszło, komórka musi powielić cały zestaw swoich makromolekularnych składników. Nie dziwi więc, że metabolizm komórek proliferujących znacznie różni się od metabolizmu komórek niebędących w fazie podziałów. W komórkach proliferujących obserwuje się znacznie wzmożoną glikolizę (i w następstwie produkcję mleczanów) oraz intensywną biosyntezę makromolekuł. Komórki nowotworowe, ze względu na swój proliferacyjny charakter, posiadają podobne znamiona zmienionego metabolizmu, należy jednak zaznaczyć, że „metabolizm komórki nowotworowej” nie jest tożsamy z „metabolizmem komórki proliferującej”. W przypadku komórek nowotworowych można mówić o pewnej metabolicznej autonomii, bowiem mimo iż mechanizmy integrujące transdukcję sygnałów z metabolizmem komórki są wysoce konserwatywne zarówno w prawidłowych komórkach, jak i w komórkach nowotworowych, te drugie są w mniejszym stopniu zależne od sygnałów zewnątrzkomórkowych. Komórki nowotworowe charakteryzuje wysoki pobór glukozy, która wykorzystana jest jako substrat energetyczny w procesie glikolizy beztlenowej mimo dużej dostępności tlenu – zwiększa to szybkość produkcji energii (ATP), lecz jest znacznie mniej wydajne niż fosforylacja oksydacyjna w mitochondriach. Zjawisko to po raz pierwszy zaobserwował i opisał w 1920 r. Otto Warburg, i od tego czasu nazywane jest „efektem Warburga” lub reprogramowaniem metabolicznym (1). Mimo iż efekt Warburga nie występuje we wszystkich typach nowotworów (2), istnieje kilka powodów, dla których zwiększony pobór glukozy

i glikoliza beztlenowa w warunkach tlenowych stanowią korzyść dla wzrostu nowotworu (3). Po pierwsze, ten rodzaj glikolizy czyni komórki nowotworowe odpornymi na zmieniające się ciśnienie parcjalne tlenu we krwi (pozwalając przeżyć komórkom w warunkach jego ograniczonej podaży; 4). Co więcej, produkty końcowe glikolizy beztlenowej, wodowęglany i mleczany, odpowiadają za wytworzenie specyficznego mikrośrodowiska, w którym nietransformowane komórki podścieliska i komórki nowotworowe sprzęgają swoje ścieżki metaboliczne, wymieniając się wzajemnie metabolitami (5). Takie kwasowe środowisko dodatkowo sprzyja naciekaniu i przerzutowaniu nowotworu, prawdopodobnie poprzez zależną od pH aktywację katepsyn i metaloproteinaz, i w następstwie degradację macierzy zewnątrzkomórkowej oraz błon podstawnych (6). Kwaśne środowisko może również hamować działanie komórek efektorowych odpowiedzi przeciwnowotworowej, czyli limfocytów T cytotoksycznych (CTL) i komórek NK (natural killer) oraz w zaawansowanych stadiach wywierać ogólnie działanie immunosupresyjne (3). Dodatkowo komórki nowotworowe mogą wykorzystywać glukozę do produkcji dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego (NADPH) poprzez włączenie jej w szlak pentozofosforanowy. NADPH nie tylko wzmacnia obronę przeciwutleniającą komórek (a co za tym idzie obronę przed wieloma chemioterapeutykami) ale także jest używany do syntezy kwasów tłuszczowych. I w końcu produkty pośrednie glikolizy mogą służyć komórkom nowotworowym do procesów anabolicznych, np. syntezy triglicerydów czy fosfolipidów. Należy jednak wyraźnie zaznaczyć, że tak mocno zmieniony metabolizm, wraz z produkcją mleczanów i okrojeniem cyklu kwasu cytrynowego podczas wzrostu i proliferacji komórki mogą funkcjonować razem tylko w warunkach wysokiego poboru glukozy.

Proces proliferacji wymaga od komórki zmiany metabolizmu również dlatego, że aby powstały komórki potomne, należy podwoić całość komórkowej biomasy. Stanowi to duże wyzwanie dla komórek i wiąże się nie tylko z natężeniem procesów anabolicznych w jej wnętrzu, lecz także ze zwiększeniem zapotrzebowania na substancje odżywcze, niezbędne w procesach biosyntezy (1). Tak duże zapotrzebowanie na składniki odżywcze dotyczy wszystkich komórek nowotworowych, należy jednak pamiętać, że w przypadku guzów nowotworowych nie wszystkie komórki mają do tych składników jednakowy dostęp. Komórki nowotworowe pobierają składniki odżywcze z krwi, ale

nawet w przypadku guzów litych, w których obserwowana jest angiogeneza, stężenie glukozy i tlenu w centralnej części guza może stale pozostawać na niskim poziomie, niezaspokajającym wysokiego zapotrzebowania komórek. Niemniej komórki nowotworowe są w stanie zaadaptować się nawet do najbardziej surowych warunków, w których komórki prawidłowe ulegają śmierci (7). Stres metaboliczny spowodowany głodem oraz niedostateczną podażą tlenu jest czynnikiem silnie indukującym autofagię, kataboliczny proces polegający na samotrąwieniu składników komórkowych w celu pozyskania biomolekuł niezbędnych do przeżycia. Rola autofagii w procesie nowotworzenia nie jest natomiast jednoznaczna, zależy od rodzaju komórek i warunków, w których żyją, ale proces ten stanowi zarazem nowy, obiecujący cel walki z nowotworami.

### Autofagia

Autofagia jest wysoce konserwatywnym, wewnątrzkomórkowym procesem trawienia cytoplazmatycznych makromolekuł i organelli w lizosomach, w wyniku którego powstają aktywne biologicznie monomery (np. aminokwasy), niezbędne do utrzymania komórkowej homeostazy zarówno w optymalnych warunkach wzrostu, jak i utrzymaniu komórki przy życiu w warunkach stresowych (8). Autofagia służy również usuwaniu uszkodzonych lub zbędnych organelli bądź źle sfalderowanych białek, stanowiąc swoisty system kontroli jakości kluczowych składników komórkowych (9). Autofagia może być procesem nieselektywnym, jak w przypadku mikroautofagii, kiedy fragment cytoplazmy zostaje bezpośrednio wchłonięty do lizosomu poprzez wpuklenie jego błony, lub wysoce selektywna, kiedy w lizosomach degradowane są wyłącznie białka „naznaczone” specyficznym sygnałem w postaci chaperonu z rodziny Hsp70 (heat shock protein 70), jak w przypadku autofagii zależnej białek opiekuńczych. Jednak najlepiej jak dotąd poznanym typem autofagii jest makroautofagia (zwana dalej autofagią), w której białka, lipidy i organelle komórkowe, jak rybosomy czy mitochondria, degradowane są w swoistych strukturach zwanych autofagosomami.

### Autofagia u ssaków jest regulowana przez sensory stresu metabolicznego

Autofagia jest procesem wielostopniowym, kontrolowanym przez białkowe produkty ekspresji genów z rodziny ATG (autophagy related genes), w którym wyróżnić można cztery główne etapy: inicjację,



i apoptoza występuje sieć wzajemnych oddziaływań o antagonistycznym charakterze, a wypadkowa sygnałów w niej krążących będzie determinowała losy komórki. Należy zatem pamiętać, że wszelkie zaburzenia w funkcjonowaniu jednego z tych procesów będą miały swój wyraz w zaburzeniu aktywności drugiego.

### Dwie twarze autofagii w procesie nowotworzenia

Warunki narastającego stresu metabolicznego, które występują w intensywnie dzielących się komórkach nowotworowych jako efekt niedostatecznej podaży tlenu i substancji odżywczych, wraz z niezwykle wysokim zapotrzebowaniem na substraty energetyczne, wymagają aktywności autofagii jako mechanizmu warunkującego utrzymanie jej przy życiu. Okazuje się jednak, że autofagia w procesie nowotworzenia może zarówno umożliwiać przetrwanie komórkom nowotworowym, jak również działać zupełnie przeciwnie, przyczyniając się do ich eliminacji. Co więcej, o jej roli w komórce nowotworowej decydować będzie zarówno to, na którym z etapów procesu nowotworzenia się ona znajduje, jak również pewne współistniejące uwarunkowania (czy apoptoza nadal pozostaje funkcjonalna, czy nie).

### Autofagia jako mechanizm przetrwania zmienionych metabolicznie komórek nowotworowych

Autofagia jako dynamiczny proces służący utrzymaniu komórkowej homeostazy jest kluczowa nie tylko dla wzrostu wielu rodzajów komórek nowotworowych, lecz także może mieć swój udział w procesie transformacji nowotworowej. Jej aktywacja w intensywnie rosnących komórkach nowotworowych szczególnie narażonych na niedobór tlenu została dobrze udokumentowana (17). Niektóre komórki nowotworowe, np. komórki raka trzustki, wykorzystują nasiloną autofagię jako mechanizm dostarczania kluczowych metabolitów pośrednich niezbędnych do utrzymania procesów energetycznych na poziomie umożliwiającym przetrwanie komórki (18). Co więcej, komórki nowotworowe wymagają nie tylko zwiększonej produkcji energii, ale także białek, lipidów i kwasów nukleinowych, aby powielić komórkową biomasa. Autofagia na swym podstawowym poziomie zapewnia substraty kluczowe dla wielu szlaków metabolicznych: dostarcza aminokwasów, które mogą być użyte nie tylko w procesach syntezy białek, lecz także być wykorzystane w procesach energetycznych cyklu kwasów trójkarboksylowych; lipidów

do procesu  $\beta$ -oksydacji czy nukleotydów do syntezy DNA lub ATP. Nasiloną autofagię niezbędną dla wzrostu komórek nowotworowych zaobserwowano szczególnie w tych typach nowotworów, które związane są z mutacją w onkogenie *Ras*, np. raku płuc, trzustki czy jelita grubego (19). Nowotwory te nazywane są czasami „uzależnionymi od autofagii”, gdyż proces ten niezbędny im jest zarówno na etapie transformacji, jak i progresji (20). Udowodniono, że zablokowanie autofagii w komórkach z mutacją genu *Ras* powodowało zmniejszenie ich potencjału proliferacyjnego i metabolizmu glukozy (21). Co więcej, autofagia może być wykorzystywana jako mechanizm warunkujący przetrwanie komórek położonych w centralnej części guzów litych, zwłaszcza tych, które nie wykształciły jeszcze unaczynienia. Region ten jest szczególnie ubogi w tlen i substancje odżywcze, a dodatkowo brak kontaktu komórek z macierzą zewnątrzkomórkową może aktywować w nich apoptozę lub nekrozę. Autofagia chroni nie tylko komórki centralnej części guza, lecz także te, które odłączając się od guza w celu przerzutowania, narażone są szczególnie na śmierć na drodze anoikis (programowanej śmierci aktywowanej utratą kontaktu komórki z macierzą zewnątrzkomórkową). Co więcej, ostatnie doniesienia sugerują, że komórki nowotworowe mogą aktywować autofagię w nietransformowanych komórkach ich mikrośrodowiska (głównie fibroblastach), wykorzystując produkty przebiegającej w nich autofagii do swojego własnego wzrostu (22). Produkowane metabolity, szczególnie mleczany i ketony, dodatkowo działają jak chemoatraktanty i stymulują wzrost komórek nowotworowych.

### Autofagia jako mechanizm supresji nowotworowej

Niezależnie od powszechnie uznanej i udokumentowanej roli autofagii, będącej procesem wspierającym przebieg nowotworzenia, jednocześnie współistniejącym poglądem, że autofagia jest mechanizmem supresji nowotworowej. Pogląd ten ma swoje uzasadnienie w obserwacji, że zmiany genetyczne dotyczące białek zaangażowanych w przebieg bądź regulację autofagii prowadzą do nasilenia procesu nowotworzenia. Co więcej, aktywacja wielu komórkowych onkogenów prowadzi do zahamowania autofagii, podczas gdy aktywność supresorów nowotworzenia działa przeciwnie, autofagię nasilając. Dzieje się tak ze względu na to, że zahamowanie procesu, który w warunkach fizjologicznych odpowiada za usuwanie starych bądź uszkodzonych makromolekuł

i organelli komórkowych, powoduje ich nagromadzenie, a w konsekwencji wystąpienie stresu oksydacyjnego, pojawienie się kolejnych uszkodzeń w DNA i niestabilności genomu. Zatem wystąpienie defektów w procesie autofagii związane jest z akumulacją onkogennych mutacji i promocją nowotworzenia. Zahamowanie autofagii spowodowane jest najczęściej ciągłą aktywnością szlaków negatywnie regulujących autofagię (głównie PI3K/Akt/mTOR) bądź pojawieniem się mutacji w genach białek autofagicznych. Znamienitym przykładem jest beklina1. Okazuje się, że monoalleliczne mutacje w genie beklina1 występują w 40–75% przypadków raka sutka, jajnika i prostaty u ludzi (23). Co więcej, mutacje genów białek autofagicznych Atg2B, Atg5, Atg8, Atg9B i UVRAG odkryto w raku żołądka i jelita grubego (24). Przykładów takich istnieje więcej. Niemniej na ich podstawie sugeruje się, że wiele z białek zaangażowanych w proces autofagii wykazuje właściwości supresorów nowotworzenia. Wśród proponowanych teorii mających tłumaczyć supresyjną rolę autofagii w procesie nowotworzenia występują też takie, które łączą autofagię ze śmiercią na drodze nekrozy. Postuluje się, że zahamowanie autofagii w komórkach nowotworowych powiązane jest ze zwiększoną częstością występowania wśród nich nekrozy, a zatem pojawienia się odczynu zapalnego w obrębie tkanki, co działa stymulująco na wzrost komórek nowotworowych.

Wyjaśnienie roli, jaką pełni autofagia w rozwoju procesu nowotworowego, komplikuje dodatkowo fakt, że autofagia jest w wielkim stopniu powiązana z apoptozą, a od tego, czy oba te procesy są aktywne w komórkach mimo transformacji nowotworowej, w dużej mierze zależy będzie ich los. Wiadomo, że apoptoza może być indukowana w komórkach nowotworowych bez wcześniejszej aktywacji autofagii bądź wtedy, kiedy aktywność autofagii jest niewystarczająca do utrzymania komórek przy życiu. Aktywacja autofagii, przynajmniej początkowo, związana jest z hamowaniem apoptozy. Jeśli jednak komórka utraciła zdolność do programowanej śmierci, aktywna autofagia stanowić będzie mechanizm umożliwiający rozwój nowotworu. I odwrotnie, utrata zdolności do indukcji autofagii może powodować nasilenie apoptozy, co w większości przypadków będzie działało jako mechanizm supresji nowotworowej, jednak zahamowanie autofagii jest również jednym z czynników sprzyjających powstawaniu nowych mutacji, zatem sprzyjających transformacji nowotworowej. W końcu gdy oba procesy te nie są funkcjonalne, obserwuje się zwiększoną częstość mutacji komórek prowadzącą

do niestabilności genomowej oraz zwiększenie częstości występowania nekrozy i odczynu zapalnego w otaczającej tkance, czyli mechanizmów promujących progresję nowotworu.

Odkrycie wzajemnych powiązań procesów autofagii i apoptozy w kontekście ich wpływu na proces nowotworowy stało się podstawą do opracowania nowych strategii leczenia przeciwnowotworowego. Obserwowany w komórkach nowotworowych nasilony proces autofagii, występujący po podaniu leków cytostacyjnych, nie okazał się typem II programowanej śmierci komórki, lecz mechanizmem, który komórkom nowotworowym pozwalał przetrwać. Tłumaczyło to w dużym stopniu mechanizm oporności na leczenie preparatami przeciwnowotworowymi działającymi na proces apoptozy. Obiecujące efekty przynoszą kolejne badania (z których wiele przebiega już na etapie prób klinicznych), w których stosuje się w formie terapii skojarzonej tradycyjnie stosowane w leczeniu cytostatyki z substancjami modulującymi proces autofagii. Wśród stosowanych związków są zarówno te hamujące autofagię (chlorochina, hydroksychlorochina), jak i autofagię stymulujące (rapamcyyna i jej pochodne). Prowadzone obecnie próby kliniczne dotyczą wielu różnych rodzajów nowotworów, m.in. raka sutki, raka jelita grubego, raka wątrobowokomórkowego, glejaka wielopostaciowego, raka płuca, raka trzustki, białaczek, raka gruczołu krokowego, raka jajnika czy raka nerki (25). Istnieją pewne ograniczenia w postaci toksyczności związków modulujących autofagię oraz stosunkowo niskiej ich skuteczności przeciwnowotworowej, które wykluczają ich używanie jako jedy-nych leków w terapii. Jednak pozytywne efekty obserwowane przy ich stosowaniu w terapii skojarzonej z lekami cytostacyjnymi pozwalają sądzić, że leczenie ukierunkowane na autofagię stanowi obiecującą strategię wzmocnienia efektów tradycyjnie stosowanych terapii przeciwnowotworowych.

## Podsumowanie

Odkrycia ostatnich lat ujawniły wiele nieoczekiwanych ról, jakie autofagia, konserwatywny ewolucyjnie proces wewnątrzkomórkowej degradacji makromolekuł i organelli komórkowych, odgrywa zarówno w procesach fizjologicznych, jak i występujących patologii. Wzajemnych relacji pomiędzy autofagią i procesem nowotworzenia nie sposób opisać w postaci prostej zależności, gdyż z jednej strony zredukowanie autofagii towarzyszy procesowi transformacji nowotworowej wielu postaci nowotworów i odpowiedzialne

jest za ich progresję, z drugiej jednak aktywna autofagia jest mechanizmem, który komórki nowotworowe wykorzystują do przetrwania w warunkach ograniczonej podaży składników odżywczych i występującego stresu oksydacyjnego. Ze względu na dwojaką rolę, jaką autofagia odgrywa w procesie nowotworzenia, opracowano strategie terapeutyczne zarówno ją blokujące, jak i autofagię aktywujące, mające na celu zwiększenie efektywności stosowanych leków cytostacyjnych. Przyszłość pokaże, czy modulacja procesu autofagii wpisze się na stałe do kanonu leczenia przeciwnowotworowego.

## Piśmiennictwo

- DeBerardinis R.J., Lum J.J., Hatzivassiliou G., Thompson C.B.: The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. *Cell. Metab.* 2008, 7, 11–20.
- Funes J.M., Quintero M., Henderson S., Martinez D., Qureshi U., Westwood C., Clements M.O., Bourbouli D., Pedley R.B., Moncada S., Boshoff C.: Transformation of human mesenchymal stem cells increases their dependency on oxidative phosphorylation for energy production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007, 104, 6223–6228.
- Kroemer G., Pouyssegur J.: Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer. Cell* 2008, 13, 472–482.
- Pouyssegur J., Dayan F., Mazure N.M.: Hypoxia signaling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006, 441, 437–443.
- Koukourakis M.I., Giatromanolaki A., Harris A.L., Sivridis E.: Comparison of metabolic pathways between cancer cells and stromal cells in colorectal carcinomas: a metabolic survival role for tumor-associated stroma. *Cancer. Res.* 2006, 66, 632–637.
- Swietach P., Vaughan-Jones R.D., Harris A.L.: Regulation of tumor pH and the role of carbonic anhydrase 9. *Cancer. Metastasis. Rev.* 2007, 26, 299–310.
- Izuishi K., Kato K., Ogura T., Kinoshita T., Esumi H.: Remarkable tolerance of tumor cells to nutrient deprivation: possible new biochemical target for cancer therapy. *Cancer. Res.* 2000, 60, 6201–6207.
- Yang Z., Klionsky D.J.: Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat. Cell. Biol.* 2010, 12, 814–822.
- Chen N., Karantza-Wadsworth V.: Role and regulation of autophagy in cancer. *Biochim. Biophys. Acta* 2009, 1793, 1516–1523.
- Levy J.M.M., Thorburn A.: Targeting autophagy during cancer therapy to improve clinical outcomes. *Pharm. Therap.* 2011, 131, 130–141.
- Jung C.H., Jun C.B., Ro S.H., Kim Y.M., Otto N.M., Cao J., Kundu M., Kim D.H.: ULK-Atg13-FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophagy machinery. *Mol. Biol. Cell.* 2009, 20, 1992–2003.
- Koren I., Reem E., Kimchi A.: Autophagy gets a brake: DAP1, a novel mTOR substrate, is activated to suppress the autophagic process. *Autophagy* 2009, 6, 1179–1180.
- Giansanti V., Torriglia A., Scovassi A.L.: Conversation between apoptosis and autophagy: "Is it your turn or mine?" *Apoptosis* 2011, 16, 321–333.
- Zhou S., Zhao L., Kuang M., Zhang B., Liang Z., Yi T., Wei Y., Zhao X.: Autophagy in tumorigenesis and cancer therapy: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Cancer. Lett.* 2012, 323, 115–127.
- Wei Y., Sinha S., Levine B.: Dual role of JNK1-mediated phosphorylation of Bcl-2 in autophagy and apoptosis regulation. *Autophagy* 2008, 4, 949–951.
- Gordy C., He Y.W.: The crosstalk between autophagy and apoptosis: where does this lead? *Protein. Cell.* 2012, 3, 17–27.
- Degenhardt K., Mathew R., Beaudoin B., Bray K., Anderson D., Chen G., Mukherjee C., Shi Y., Gélinas C., Fan Y., Nelson D.A., Jin S., White E.: Autophagy promotes tumor cell survival and restricts necrosis, inflammation, and tumorigenesis. *Cancer. Cell.* 2006, 10, 51–64.
- Yang S., Kimmelman A.C.: A critical role for autophagy in pancreatic cancer. *Autophagy* 2011, 7, 912–913.

- Guo J.Y., Chen H.Y., Mathew R., Fan J., Strohecker A.M., Karsli-Uzunbas G., Kamphorst J.J., Chen G., Lemons J.M., Karantza V., Collier H.A., D'Paola R.S., Gelinas C., Rabinowitz J.D., White E.: Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. *Genes. Dev.* 2011, 25, 460–470.
- Lozy F., Karantza V.: Autophagy and cancer cell metabolism. *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2012, 23, 395–401.
- Lock R., Roy S., Kenific C.M., Su J.S., Salas E., Ronen S.M., Debnath J.: Autophagy facilitates glycolysis during Ras-mediated oncogenic transformation. *Mol. Biol. Cell.* 2011, 22, 165–178.
- Lisanti M.P., Martinez-Outschoorn U.E., Chiavarina B., Pavlides S., Whitaker-Menezes D., Tsirigos A., Witkiewicz A., Lin Z., Balliet R., Howell A., Sotgia F.: Understanding the "lethal" drivers of tumor-stroma co-evolution: emerging role(s) for hypoxia, oxidative stress and autophagy/mitophagy in the tumor micro-environment. *Cancer. Biol. Ther.* 2010, 10, 537–542.
- Aita V.M., Liang X.H., Murty V.V., Pincus D.L., Yu W., Cayanis E., Kalachikov S., Gilliam T.C., Levine B.: Cloning and genomic organization of Beclin-1, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. *Genomics* 1999, 59, 59–65.
- Aredia F., Guamán Ortiz L.M., Giansanti V., Scovassi A.L.: Autophagy and cancer. *Cells* 2012, 1, 520–534.
- Sui X., Chen R., Wang Z., Huang Z., Kong N., Zhang M., Han W., Lou F., Yang J., Zhang Q., Wang X., He C., Pan H.: Autophagy and chemotherapy resistance: a promising therapeutic target for cancer treatment. *Cell. Death. Dis.* 2013, 4, e838.

Katarzyna Zielniok,  
e-mail: katarzyna.zielniok@gmail.com