



DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2023, 10(2): 155-160.

Otofaji ve Kanser

Autophagy and Cancer

Berrin Tuğrul^{1*} Erdal Balcan¹ Beyhan Gürcü²

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji AD, Manisa,

²Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Zooloji AD, Manisa,

e-mail: berrin.tugrul@cbu.edu.tr erdal.balcan@cbu.edu.tr byhgurcu@gmail.com

ORCID: 0000-0003-0844-7766

ORCID: 0000-0001-7675-1386

ORCID:0000-0001-7667-7155

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Berrin Tuğrul

Gönderim Tarihi / Received:08.02.2023

Kabul Tarihi / Accepted: 24.02.2023

DOI: 10.34087/cbusbed.124900

Öz

Programlanmış tip II hücre ölüm tipi olan otofaji hücrenin kendi lizozomu tarafından sindirilmesi işlemidir. Açlık ve diğer stres durumlarında biyomoleküllerin yapı taşlarının bazal seviyelerini koruyan hücre içi bir geri dönüşüm sürecidir. Lizozom aracılı katabolik bir süreç olan otofaji hücresel homeostazın sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir. Otofaji tiplerinden biri olan makrotofaji yolağı, iç ve dış sinyallerin uyarımı sonucunda hücre içi sindirilecek materyal (yanlış katlanmış ya da bozulmuş proteinler, hasarlı organeller, vb.) otofagozom içine alınarak, otofagozomun lizozomla birleşmesi sonucu lizozomal aktivite ile sindirilmesi sürecini içerir. Otofaji sinyal yolağı otofaji ile ilişkili genlerin ürünleri ile ilave proteinler ve otofaji ile ilişkili kinazlar tarafından düzenlenmektedir. Otofaji mekanizmasındaki bozukluklar kanserin de dahil olduğu çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Tümör oluşumu sırasında otofajinin kanserin erken evresinde tümör baskılayıcı, ileri evrede ise tümörü teşvik edici ikili bir role sahip olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Otofajinin karmaşık yapısı ve farklı kanserlerde hangi aşamada nasıl bir role sahip olduğunun belirlenmesi ile otofaji baskılayıcı ve otofajiyi teşvik edici etkin tedavilerin geliştirilmesine olanak tanıyacaktır. Bu derlemede, makrotofaji sinyal yolağının moleküler mekanizması, otofajinin kanserdeki ikili rolü ve otofaji ile çeşitli kanserlerdeki ilişki hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Makrotofaji, Kanser, Otofaji.

Abstract

Autophagy, type II programmed cell death, is a self-eating process. It is an intracellular recycling process that maintains basal levels of the building blocks of biomolecules during starvation and other stress situations. Autophagy, a lysosome-mediated catabolic process, has an important role in maintaining cellular homeostasis. The macroautophagy pathway, which is one of the autophagy types, includes the process of ingestion of the intracellular digestible material (misfolded or disrupted proteins, damaged organelles, etc.) into the autophagosome, followed by the fusion of the autophagosome with the lysosome, and the process of digestion with lysosomal activity by the stimulation of internal and external signals. The autophagy signaling pathway is regulated by products of autophagy-related genes, additional proteins, and autophagy-related kinases. Disturbances in the autophagy mechanism are associated with various diseases, including cancer. Various studies have demonstrated that autophagy has a dual role as tumor suppressor in the early stage of cancer and tumor promoting in the advanced stage during tumor formation. Due to the complex structure of autophagy and its dual role in cancer, the full elucidation of the mechanism and the determination of what role it plays in different cancers will allow the development of effective treatments that either suppress autophagy or promote autophagy. In this review, it is aimed to give information about the molecular mechanism of the macroautophagy signaling pathway, the dual role of autophagy in cancer and the relationship between autophagy and various cancers

Keywords: Autophagy, Cancer, Macroautophagy.

1. Giriş

İç (hormonal, biyokimyasal değişiklikler vb.) ve dış faktörlerin (besin yetersizliği, kimyasal maruziyet, ultraviyole ışığı, enfeksiyon vb.) sebep olduğu hücrel stres durumlarına karşı hücrede bir yanıt oluşmaktadır. Bu yanıt farklı hücre sinyal yollarının uyarılması aracılığıyla düzenlenen apoptotik olmayan ya da apoptotik olarak düzenlenmiş hücre ölümüdür. Apoptotik olmayan programlanmış hücre ölüm tiplerinden biri otofajidir [1]. Lizozom aracılı katabolik bir süreç olan otofaji hücrel homeostazın sürdürülmesinde, açlık gibi stres koşullarında hücrenin yaşamını devam ettirmesinde de rol oynayan bir mekanizmadır [2].

Model organizma olarak mayalarda otofaji ile ilişkili genlerin ve bu genlerin ürünlerinin otofaji sinyal yolağındaki fonksiyonlarının ortaya konmasının keşfi, Yoshinori Ohsumi'ye 2016 Nobel Tıp Ödülü'nü getirmiştir. Mayalardaki otofaji mekanizmasının gelişmiş halinin insan hücrelerinde de olduğunun kanıtlanması, düzenlenmiş bu hücre ölüm tipinin insan fizyolojisindeki rolü ile ilgili çalışmaların önünü açmıştır [3].

Otofajinin üç farklı temel tipi olduğu ortaya konmuştur. Birincisi hücrede yanlış katlanmış, işlevini tamamlamış proteinlerin ve hasarlı organellerin parçalandığı makrotofajidir. Mikrotofaji adı verilen ikinci tipte, uzun süredir hücrede var olan proteinlerin doğrudan fagositer aktivite ile lizozomlar içine alınıp sindirilmesidir. Bir diğeri şaperon aracılı otofajidir ve hücre içi çözünür proteinlerin şaperonlara bağlanıp lizozomlara taşındığı ve lizozomal aktivite ile sindirildiği tiptir

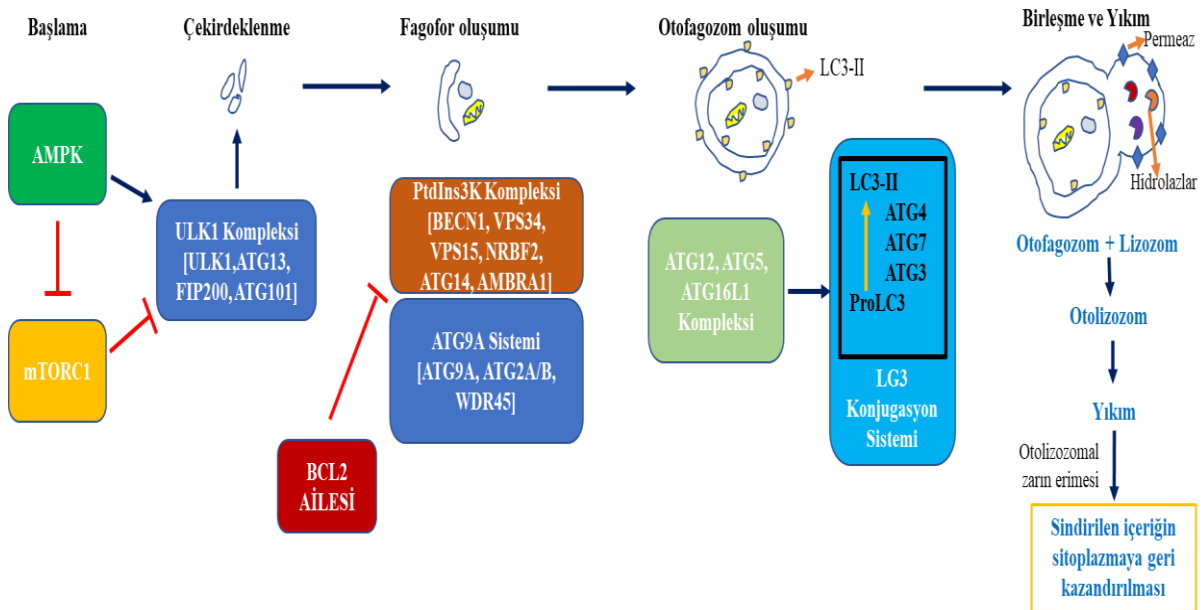
[4]. Bu alt tiplere ek olarak otofaji mekanizması ile mitokondrial yıkıma mitofaji [5] ve peroksizom yıkımına peksifaji [6] adı verilmektedir. Selektif otofajide otofagozom içine alınan diğer hedefler arasında hasarlanmış lizozomlar [7], endoplazmik retikulum (ER) [8], ribozomlar [9] ile lipid damlacıkları [10], patojenik hücre içi istilacılar [11] yanısıra bazı serbest proteinler ve RNA'lar [12] da bulunmaktadır.

Yapılan çalışmalar otofaji mekanizmasındaki bozuklukların yaşlanma, diyabet, obezite, inflamasyon, lizozomal depo hastalıkları, kardiyovasküler, nörodejeneratif hastalıklar ve kanserle ilişkili olduğunu göstermektedir [13].

Bu derlemede, literatür araştırmaları ışığında makrotofaji ile ilişkili sinyal yolağının mekanizması ve kanserin evresine göre tümör hücre hayatta kalımı, gelişimi ya da tümör oluşumunun önlenmesinde otofajinin rolü hakkında bilgiler verilmesi amaçlanmıştır.

Makrotofajinin Moleküler Mekanizması

Makrotofaji sitoplazmik hücre bileşenlerinin (yanlış katlanmış ya da işlevini tamamlamış proteinler ve hasarlı organeller) ER'dan köken alan çift zarlı membranla sarılıp otofagozomun oluşması, ardından lizozomla birleşme (otolizozom) ve içeriğın lizozomal aktivite ile yıkımı işlemidir. İç ve dış faktörler etkisi ile uyarılan mekanizma *başlama*, *çekirdeklenme*, *olgunlaşma*, *birleşme* ve *yıkım* aşamalarından oluşur [14]. Bu aşamalarda otofaji ile ilişkili genlerin (ATGs: Autophagy-related genes) protein ürünleri ile ilave proteinler otofajik sinyal yolağında rol oynar [15] (Şekil 1).



Şekil 1. Makrotofajinin moleküler mekanizması.

ATG genlerinin ürünleri, besin, enerji ve stres seviyelerine göre düzenlenir. Besin varlığına duyarlı olan rapamisinin memeli hedefi (mTOR), enerji ihtiyacında 5'-adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (AMPK) ve oksijen yetersizliğinde hipoksi ile indüklenebilir faktörler (HIF'ler) ile ilgili yollar otofajinin düzenlenmesinde rol oynar. Besin yeterliyse bazal otofaji düşük seviyededir. Açlık ve çeşitli stres faktörleri etkisi ile otofaji indüklenir. Besin yeterli ise mTOR otofajiyi baskılar. Besin yetersizliği ve açlık durumunda mTOR sinyali baskılanır otofaji başlatılarak, hücrenin hayatta kalmasına destek sağlanır [16, 17].

Başlama: Bu aşamada anahtar rol oynayan düzenleyici moleküller AMPK ve Rapamisinin mekanistik hedefi I (mTORC1)'dir. Makrotofaji Unc-51-benzeri kinaz I (ULK1) kompleksinin oluşumunu uyarır AMPK ile başlatılır. Bu kompleksin oluşumunun düzenlenmesinde mTORC1 negatif düzenleyici, AMPK ise pozitif, aktive edici etkiye sahiptir [18]. Normalde ULK1 kompleksi inaktiftir. AMPK mTORC1'i inhibe eder ya da doğrudan ULK1 kompleksinin oluşumunu uyarır [19]. Yeterli ve bol besin varlığında mTORC1'in ULK1'e bağlanarak 757inci serin'den fosforillemesi ile otofajinin başlaması engellenir. Besin kıtlığında ise mTORC1'in ULK1'den ayrılması defosforilasyona ve AMPK'nın ULK1'i özellikle 555. serin'den fosforillemesi ile otofaji indüklenir [18]. Böylece ULK1 kompleksini oluşturan ULK1, ATG13, fokal adezyon kinaza bağlanan protein 200 (FIP200) ve ATG101 bir araya gelir [20]. Sınıf III fosfatidil 3-kinaz (PI3K) kompleksi aracılığıyla otofaji başlatılmış olur [21].

Çekirdeklenme ve fagofor oluşumu: ULK1 kompleksinin oluşumuyla otofajik membranların çekirdeklenme aşamasına girilir. Çekirdeklenme aşamasında anahtar rol oynayan moleküller Beclin 1 (BECN-1) ve Bcl-2'dir. Bcl-2'nin BECN-1'e bağlanması ile otofaji baskılanır. Buna karşın BECN-1'in lipid kinaz olan vakuolar sorting 34 protein (VPS34) ile etkileşmesi membran çekirdeklenmesini teşvik eder [22]. ULK1 kompleksi sınıf III fosfatidilinositol-3-kinaz (PtdIns3K) kompleksini fosforile ederek aktive olmasını sağlar. PtdIns3K kompleksinde BECN1, NRBF2, ATG14, PIK3C3, PIK3R4 ve Beclin1'le düzenlenmiş otofajide aktifleşen molekül 1 (AMBRA1) yer alır. ER zarlarından çekirdeklenme ile oluşan zarların birleşmesi ile fagoforlar oluşur. Fagofor oluşumunda ATG9, ATG2A/B ve WDR45'in dahil olduğu ATG9 sistemi de önemli role sahiptir [23, 24].

Olgunlaşma: Fagoforun sindirilecek sitoplazmik organel ya da proteinleri içine alarak tamamen kapanması ile otofagozom oluşur, bunun için ATG12, ATG5, ATG7, ATG10 ve ATG16L1'in bir araya gelmesi ile oluşan ATG12-ATG5 konjugasyon sistemi ile hafif zincir 3 (LC3: Light Chain 3) konjugasyon sistemine ihtiyaç vardır. LC3 konjugasyon sistemi, proLC3'den ATG4, ATG7 ve ATG3 etkisi ile LC3'ün membrandaki fosfatidiletanolamine (PE)

bağlanmasıyla LC3-II oluşumunu aktive eder. Bu iki konjugasyon sistemi etkisi sonucu otofagozom oluşur [25].

Birleşme ve yıkım: Otofagozom ile lizozomun birleşmesi sonucu otolizozom oluşumu ve sitoplazmik içeriğin lizozomal enzimlerin (hidrolazlar) aktivitesiyle parçalanmasının ardından otolizozom zarının parçalanıp (permeaz aktivitesi ile) sindirilmiş içeriğin yeniden sitoplazmaya geri döndürülmesi ile otofaji tamamlanır [15].

Otofaji ve Kanser

Yapılan son çalışmalar otofajinin tümör gelişimi ile yakından ilgili olduğunu, ancak kanserin erken evresinde baskılayıcı, ileri evresinde ise tümör hücrelerinin hayatta kalmasını teşvik edici rolü olduğunu ortaya koymuştur. Kanserdeki bu zıt etkisi ve karmaşık mekanizması nedeniyle otofaji ile ilişkili etkin tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır [15].

Daha önce yapılmış çalışmalarda otofajinin tümör baskılayıcı ya da aktive edici rolü net olarak aydınlatılamamıştır. Elde edilen bulgular otofajinin kanseri desteklediği mekanizmaların ATG'ler, BECN1, mTOR, p53, KRAS gibi otofaji ile bağlantılı proteinlerin ve mTOR, PI3K, MAPK, EGFR, HIF ve NFκB gibi otofaji ile ilgili yollar ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Hücre tipi ve kanserin evresine bağlı olarak otofaji kanser oluşumunda farklı etkiye sahiptir. Yanısıra tümör hücreleri ve mikroçevresel etkileşimin, kanser hücrelerinin çoğalma, gelişme ve metastaz yapma özelliklerine destek veren otofajik değişikliklerin önemi de vurgu yapılmaktadır [26].

Tümör Oluşumunun Engellenmesi ve Otofaji

Otofajinin hasarlanmış hücre ve organelleri uzaklaştırarak hücre çoğalmasının kontrolü ve genetik kararsızlığı önlemesi tümör baskılayıcı rolüne dikkat çekmektedir. Bu rolü kanserin tipine ve evresine göre görülmektedir. Erken evrede tümörü baskıladığı bildirilmektedir.

Tümör oluşumu ile ilişkili süreçte otofajinin tümör baskılayıcı rolü genel hatları ile aşağıdaki gibi değerlendirilebilir.

- Onkogenik proteinlerin uzaklaştırılması ve genomik stabilitenin korunmasına yardımcı olması.
- Tümörjenik hücrelerde; hücre siklusunu kontrol ederek hücre çoğalmasını önlemesi ve diğer hücre ölüm mekanizmalarıyla etkileşimi sonucu hücrelerin yok edilmesi.
- Çoklu fonksiyona sahip olan ve otofajik yıkım sırasında bir substrat olarak iş gören p62 proteininin birikimini önlemesi.
- Antijen sunma potansiyelinden dolayı tümör gelişimi sırasında adaptif immün cevap oluşturulmasının düzenlenmesine katılması.
- Gelişme, doku yenilenmesi ve çeşitli hastalık süreçlerine katılan kök hücrelerinin korunması ve sürdürülebilirliğine katkısıyla, böylece hücre ve doku homeostazının sağlanması [15, 27].

Otofaji mekanizmasının düzenlenmesinde anahtar moleküllerden biri BECN1 geni ürünüdür. BECN1 geninin prostat, meme ve over kanseri gibi farklı kanser tiplerinde tek bir allelinde %40-%75 oranında delesyonların bulunduğu belirlenmiştir [28]. Genin tek bir allelinin eksik olduğu fare deneylerinde spontan lenfoma, hepatoselüler karsinom ve akciğer adenokarsinomların geliştiği gösterilmiştir [29, 30]. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar BECN1 geninin, tek bir allelin inaktivasyonu sonucu anormal fenotip oluşması durumu olan haploinsufficiency bir tümör baskılayıcı gen olduğunu göstermektedir [30].

Meme kanser hücre hattı ile ilgili yapılan son bir çalışmada genin alternatif splicing varyantlarının (BECN1- α , - β ve - γ) kanser hücrelerinin, çevresel streslere yanıt olarak otofaji ve mitofajiyi modüle etmede kullanılmasının olası olduğu raporlanmıştır. Farklı kanser tiplerinde bu gen varyantlarının etkisi ya otofajiyi baskılayıcı ya da uyarıcı olabilir [31].

BECN1'in etkileştiği proteinlerden anti-apoptotik Bcl-2 proteini BECN1'i baskılayarak otofajiyi engellemekte, PI3KC3/VPS34, AMBRA1, UV radyasyona dirençle ilişkilendirilen gen (UVRAG) ise uyarıcı etkiye sahiptir [32].

Bcl-2 proteinlerinin, Beclin1'e bağlanarak otofaji fonksiyonunu engelleme fonksiyonu [22] metabolik stres koşullarında Bcl-2'nin aşırı ekspresyonu ile BECN-1'in fonksiyonunu yerine getirememesine yol açmaktadır.

Beclin-1'in VPS34'e bağlanmasını artıran UVRAG ve Bax etkileşimli faktör-1 (Bif1)'dir [33] BECN-1'in tümör baskılayıcı rolünü etkileyen faktörlerden biri UVRAG genindeki mutasyonlar ve BIF-1'in downregülasyonu olduğu farklı tipte kanserlerde gösterilmiştir [34].

Makrotofaji yolağında farklı aşamalara katılan ATG proteinlerinden ATG2B, ATG5, ATG9B, ATG12 ve ATG16L genleriyle ilişkili mutasyonlar mide ve kolorektal kanserlerde saptanmıştır [35]. Örneğin epitelial kanser hücrelerinde ATG16L'nin tümör gelişmesini baskıladığı ve bir tümör inhibe edici olarak rol oynadığı bildirilmektedir [36].

İnsan akut miyeloid lösemi (AML) hücreleriyle yapılan bir çalışmada, ATG5 veya ATG7'nin kaybının, sağlıklı homeopatik kök hücrelere göre otofaji yolağının bozulmasına sebep olduğu bildirilmiştir. Otofaji mekanizmasının bozulmasıyla hasarlı mitokondri birikimi ve ROS artışı, otofajinin lösemiye karşı koruyucu rolü olduğunu göstermektedir [37].

Çoklu domain yapısına sahip olan p62/ sequestosome 1 (SQSTM1), otofajik hedef kargo için bir adaptör olarak iş görür. LC3'e bağlanarak otofagozom oluşumuna ve ubikütinlenmiş proteinlere bağlanarak onların inklüzyon cisimcikleri içine alınmasına aracılık eder [38]. p62'nin hücre içi birikimi tümör oluşumu ile ilişkilendirilmektedir. Otofaji hücre içi p62 seviyesini düzenleyerek tümör oluşumunu engellemektedir [39].

Tümör Hayatta Kalımı ve Gelişmesinde Otofajinin Rolü

Tümör hücreleri mikroçevrelerinden kaynaklanan besin yokluğu ve oksijen yetersizliği gibi stres koşullarının üstesinden gelmek durumundadırlar. Otofaji ilerlemiş kanserlerde tümör hücrelerine gereken besin ile enerji ihtiyaçlarını sağlayan hücrel metabolizmayı destekleyerek hayatta kalmalarını ve gelişmelerini teşvik eder. Tümör oluşum sürecindeki bu etkisini, p53 tümör baskılayıcı proteinin baskılanması ve mitokondrial fonksiyonun sürdürülmesi ile gerçekleştirmektedir [40]. Otofaji aynı zamanda oksidatif ve genotoksik strese karşı kanser hücrelerinin hayatta kalmalarını sağlamaya yardımcı olan fonksiyon da göstermektedir [41]. Kanserlin ileri evresinde otofaji tümör hücrelerinin hayatta kalması ve gelişmesinde teşvik edici role sahiptir [42].

Otofaji ile p53 proteini arasında otofajinin p53'ü baskılaması, p53'ün ise otofajiyi teşvik etmesi şeklinde bir ilişki söz konusudur. P53'ün hücre içi lokalizasyonu otofaji üzerinde çift yönlü bir etkiye sahiptir. Nükleer p53 otofajiyi teşvik ederken, sitoplazmik p53 ise baskılamaktadır [43]. Bu da otofaji yolları ile p53 ilişkisinin stres faktörlerine yanıtta, metabolizmada ve kanserde önemli bir role sahip olduğunu gösterir. Otofaji kusurlu hücrelerde mutant TP53'ün küçük hücreli olmayan akciğer kanserine yol açtığı bildirilmiştir [44]. p53 proteini otofaji eksikliği olan hücrelerde kanserin ilerlemesini baskılayabilmektedir. mTOR otofajinin majör modülatörlerinden birisidir. mTOR da farklı upstream sinyal yolları ile düzenlenmektedir [45].

LC3 otofagozom oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Pankreas kanseri hücrelerinde yapılan çalışmada LC3 seviyelerinin oldukça yüksek olduğunun bulunması, kanserde otofajinin tümör oluşumuna katkısını desteklemektedir [46].

Protoonkogen olan RAS genindeki mutasyonlar çeşitli kanserlerde onkogenik aktiviteye yol açmaktadır. RAS kaynaklı akciğer, kolorektal, prostat gibi kanserlerde otofaji tümör hayatta kalımı ve gelişiminde rol oynamaktadır. KRAS genindeki G12D mutasyonu ile oluşan akciğer tümöründe LC3 konjugasyon sisteminde yer alan ATG7 genindeki mutasyon sonucunda [47] ve BRAF geninde V600E değişiminin sebep olduğu akciğer kanserinde [48] otofaji, tümör hücre büyüme ve gelişmesine yol açar. BRAF kaynaklı kanserlerde klinik olarak hem otofajinin hem de BRAF sinyalleminin baskılanması yeni bir tedavi stratejisi olarak umut vadetmektedir [49].

FIP200 proteini ULK1 kompleksinin yapısına katılır ve otofajinin başlatılmasında etkilidir. Yapılan bir çalışmada FIP200 genindeki delesyon ile otofajinin baskılanmasının meme kanseri gelişimini engellediği bulunmuştur [50], bu da FIP200'ün dolayısıyla otofajinin meme kanserinde tümör oluşumunu desteklediğini gösterir.

1. Sonuç

Otofaji çeşitli hücrel yollarla ilişkisi olan, ATG gen ürünleri ve ilave proteinlerle yönetilen karmaşık bir hücrel işlemdir. Makrotofaji hücrel streslere karşı

hücre hayatta kalımını sağlayan, fonksiyonu bozulmuş organel ve proteinlerin uzaklaştırılmasında hayati role sahip lizozomal katabolik bir süreçtir. Bu karmaşık mekanizmanın aydınlatılması otofajinin dahil olduğu hastalıklara karşı tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlayacaktır. Otofaji ve kanser oluşumu ilişkisinde onun çift yönlü rolü hastalığın safhasına, tipine, erken ya da geç evre olmasına göre belirlenmektedir. ATG gen ürünlerinden ATG2B, ATG5, ATG9B, ATG12, ATG16L, BECN1'in kanserin erken evresinde otofajinin antitümör etki göstermesinde işlev görmektedirler. Ayrıca otofaji p62 birikimini engelleyerek kansere karşı koruyucu etkiye sahiptir. Otofajinin kanseri teşvik edici rolü RAS, BRAF ve p53 mutasyonları bulunan farklı kanserlerle ilişkili bulunmuştur. Yanısıra LC3'ün aşırı ekspresyonu da bazı kanserlerde etkilidir. Görüldüğü gibi farklı kanserlerde otofajinin hangi etkiyi gösterdiğine göre tedavide ya otofajiyi baskılamak ya da otofajiyi uyarmak üzerine tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. Otofajinin karmaşık mekanizmasına yönelik bilimsel veriler arttıkça, kanserdeki rolü üzerine daha ileri çalışmalar yapılması ile farklı kanserler için potansiyel otofaji inhibitörleri ya da teşvik edicileri geliştirmeyi mümkün kılacaktır.

Referanslar

1. Tang, D, Kang, R, Berghe, T.V, Vandenabeele, P, Kroemer, G, The molecular machinery of regulated cell death, *Cell Research*, 2019, 29(5), 347-364.
2. Zhao, Y.G, Zhang, H, Core autophagy genes and human diseases, *Current Opinion Cell Biology*, 2019, 61, 117-125.
3. Rubinsztein, D.C, Frake, R.A, Yoshinori Ohsumi's Nobel Prize for mechanisms of autophagy: from basic yeast biology to therapeutic potential, *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 2016, 46(4), 228-233.
4. Mizushima, N, Komatsu, M, Autophagy: renovation of cells and tissues, *Cell*, 2011, 147(4), 728-741.
5. Lemasters, J.J, Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging, *Rejuvenation Research*, 2005, 8(1), 3-5.
6. Wang, C.W, Kim, J, Huang, W.P, Abeliovich, H, Stromhaug, P.E, Dunn, W.A, Jr, Klionsky, D. J, Apg2 is a novel protein required for the cytoplasm to vacuole targeting, autophagy, and pexophagy pathways, *The Journal of Biological Chemistry*, 2001, 276(32), 30442-30451.
7. Hung, Y.H, Chen, L.M, Yang, J.Y, Yang, W.Y, Spatiotemporally controlled induction of autophagy-mediated lysosome turnover, *Nature Communications*, 2013, 4, 2111.
8. Khaminets, A, Heinrich, T, Mari, M, Grumati, P, Huebner, A.K, Akutsu, M, Liebmann, L, Stolz, A, Nietzsche, S, Koch, N, Mauthe, M, Katona, I, Qualmann, B, Weis, J, Reggiori, F, Kurth, I, Hubner, C.A, Dikic, I, Regulation of endoplasmic reticulum turnover by selective autophagy, *Nature*, 2015, 522(7556), 354-358.
9. An, H, Harper, J.W, Systematic analysis of ribophagy in human cells reveals bystander flux during selective autophagy, *Nature Cell Biology*, 2018, 20(2), 135-143.
10. Oral, O, Akkoc, Y, Bayraktar, O, Gozuacik, D, Physiological and pathological significance of the molecular cross-talk between autophagy and apoptosis, *Histology and Histopathology*, 2016, 31(5), 479-498.
11. Wileman, T, Autophagy as a defence against intracellular pathogens, *Essays in Biochemistry*, 2013, 55, 153-163.
12. Huang, H, Kawamata, T, Horie, T, Tsugawa, H, Nakayama, Y, Ohsumi, Y, Fukusaki, E, Bulk RNA degradation by nitrogen starvation-induced autophagy in yeast, *The EMBO Journal*, 2015, 34(2), 154-168.
13. Saha, S, Panigrahi, D.P, Patil, S, Bhutia, S.K, Autophagy in health and disease: A comprehensive review, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018, 104, 485-495.
14. Alberts, B, Heald, R, Morgan, D, Raff, M, Roberts, K, Walter, P, The Degradation and Recycling of Macromolecules in Lysosomes In: *Molecular Biology of the Cell*; 7th ed, W. W. Norton & Company, New York, USA, 2022, pp 798-810.
15. Kocaturk, N.M, Akkoc, Y, Kig, C, Bayraktar, O, Gozuacik, D, Kutlu, O, Autophagy as a molecular target for cancer treatment, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2019, 134, 116-137.
16. Komatsu, M, Waguri, S, Ueno, T, Iwata, J, Murata, S, Tanida I, Ezaki, J, Mizushima, N, Ohsumi, Y, Uchiyama, Y, Kominami, E, Tanaka, K, Chiba, T, Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in Atg7-deficient mice, *The Journal of Cell Biology*, 2005, 169(3), 425-434.
17. Karsli-Uzunbas, G, Guo, J.Y, Price, S, Teng, X, Laddha, S.V, Khor, S, Kalaany, N. Y, Jacks, T, Chan, C.S, Rabinowitz, J.D, White, E, Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance, *Cancer Discovery*, 2014, 4(8), 914-927.
18. Fritzen AM, Madsen AB, Kleinert M, Treebak JT, Lundsgaard AM, Jensen TE, Richter, E.A, Wojtaszewski, J, Kiens, B, Frosig, C, Regulation of autophagy in human skeletal muscle: effects of exercise, exercise training and insulin stimulation, *The Journal of Physiology*, 2016, 594(3), 745-61.
19. Amaravadi, R.K, Kimmelman, A.C, Debnath, J, Targeting Autophagy in Cancer: Recent Advances and Future Directions, *Cancer Discovery*, 2019, 9(9), 1167-1181.
20. Kumar S, Gu Y, Abudu YP, Bruun JA, Jain A, Farzam F, Mudd, M, Anonsen, J.H, Rusten, T.E, Kasof, G, Ktistakis, N, Lidke, K.A, Johansen, T, Deretic, V, Phosphorylation of Syntaxin 17 by TBK1 Controls Autophagy Initiation, *Developmental Cell*, 2019, 49(1), 130-144 e6.
21. Chen, Y, Klionsky, D.J, The regulation of autophagy-unanswered questions, *Journal of Cell Science*, 2011, 124(Pt 2), 161-170.
22. Pattingre S, Tassa A, Qu X, Garuti R, Liang XH, Mizushima N, Packer, M, Schneider, M.D, Levine, B, Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy, *Cell*, 2005, 122(6), 927-939.
23. Liang, X.H, Jackson, S, Seaman, M, Brown, K, Kempkes, B, Hibshoosh, H, Levine, B, Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1, *Nature*, 1999, 402(6762), 672-6.
24. Fimia GM, Stoykova A, Romagnoli A, Giunta L, Di Bartolomeo S, Nardacci R, Corazzari, M, Fuoco, C, Ucar, A, Schwartz, P, Gruss, P, Piacentini, M, Chowdhury, K, Cecconi, F, Ambrali regulates autophagy and development of the nervous system, *Nature*, 2007, 447(7148), 1121-1125.
25. Dooley, H.C, Razi, M, Polson, H.E, Girardin, S.E, Wilson, M.I, Tooze, S.A, WIPI2 links LC3 conjugation with PI3P, autophagosome formation, and pathogen clearance by recruiting Atg12-5-16L1, *Molecular Cell*, 2014, 55(2), 238-252.
26. Rakesh, R, PriyaDharshini, L.C, Sakthivel, K.M, Rasmii, R.R, Role and regulation of autophagy in cancer, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 2022, 1868(7), 166400.
27. Guan, J.L, Simon, A.K, Prescott, M, Menendez, J.A, Liu, F, Wang, F, Wang, C, Wolvetang, E, Vazquez-Martin, A, Zhang, J, Autophagy in stem cells, *Autophagy*, 2013, 9(6), 830-849.
28. 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(1), 59-65.
29. Qu, X, Yu, J, Bhagat, G, Furuya, N, Hibshoosh, H, Troxel, A, Rosen, J, Eskelinen, E.L, Mizushima, N, Ohsumi, Y, Cattoretti, G, Levine, B, Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene, *The Journal of Clinical Investigation*, 2003, 112(12), 1809-1820.
30. Yue, Z, Jin, S, Yang, C, Levine, A.J, Heintz, N, Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 2003, 100(25), 15077-15082.
31. Maheshwari, C, Vidoni, C, Titone, R, Castiglioni, A, Lora, C, Follo, C, Isidoro, C, Isolation, Characterization, and Autophagy Function of BECN1-Splicing Isoforms in Cancer Cells, *Biomolecules*, 2022, 12(8), 1069.

32. Fu, L.L, Cheng, Y, Liu, B, Beclin-1: autophagic regulator and therapeutic target in cancer, *The international Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 2013, 45(5), 921-924.
33. Takahashi Y, Coppola D, Matsushita N, Cualing HD, Sun M, Sato Y, Liang, C, Jung, J.U, Cheng, J.Q, Mule, J.J, Pledger, W.J, Wang, H.G, Bif-1 interacts with Beclin 1 through UVRAG and regulates autophagy and tumorigenesis, *Nature Cell Biology*, 2007, 9(10), 1142-1151.
34. Kung, C.P, Budina, A, Balaburski, G, Bergenstock, M.K, Murphy, M, Autophagy in tumor suppression and cancer therapy, *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 2011, 21(1), 71-100.
35. Kang, M.R, Kim, M.S, Oh, J.E, Kim, Y.R, Song, S.Y, Kim, S.S, Ahn, C.H, Yoo, N.J, Lee, S.H, Frameshift mutations of autophagy-related genes ATG2B, ATG5, ATG9B and ATG12 in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability, *The Journal of Pathology*, 2009, 217(5), 702-706.
36. Capparelli, C, Guido, C, Whitaker-Menezes, D, Bonuccelli, G, Balliet, R, Pestell, T.G, Goldberg, A.F, Pestell, R.G, Howell, A, Sneddon, S, Birbe, R, Tsigos, A, Martinez-Outschoorn, U, Sotgia, F, Lisanti, M.P, Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis via glycolysis and ketone production, *Cell Cycle*, 2012, 11(12), 2285-2302.
37. Watson, A.S, Riffelmacher, T, Stranks, A, Williams, O, De Boer, J, Cain, K, MacFarlane, M, McGouran, J, Kessler, B, Khandwala, S, Chowdhury, O, Puleston, D, Phadwal, K, Mortensen, M, Ferguson, D, Soilleux, E, Woll, P, Jacobsen, S.E, Simon, A.K, Autophagy limits proliferation and glycolytic metabolism in acute myeloid leukemia, *Cell Death Discovery*, 2015, 1, 15008-.
38. Pankiv, S, Clausen, T.H, Lamark, T, Brech, A, Bruun, J.A, Outzen, H, Overvatn, A, Bjorkoy, G, Johansen, T, p62/SQSTM1 binds directly to Atg8/LC3 to facilitate degradation of ubiquitinated protein aggregates by autophagy, *The Journal of Biological Chemistry*, 2007, 282(33), 24131-24145.
39. Islam, M.A, Sooro, M.A, Zhang, P, Autophagic Regulation of p62 is Critical for Cancer Therapy, *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(5).
40. White, E, The role for autophagy in cancer, *The Journal of Clinical Investigation*, 2015, 125(1), 42-6.
41. White, E, DiPaola, R.S, The double-edged sword of autophagy modulation in cancer, *Clinical Cancer Research*, 2009, 15(17), 5308-5316.
42. Li, X, He, S, Ma, B, Autophagy and autophagy-related proteins in cancer, *Molecular Cancer*, 2020, 19(1), 12.
43. White, E, Autophagy and p53, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2016, 6(4), a026120.
44. Rao, S, Tortola, L, Perlot, T, Wirmsberger, G, Novatchkova, M, Nitsch, R, Sykacek, P, Frank, L, Schramek, D, Komnenovic, V, Sigl, V, Aumayr, K, Schmauss, G, Fellner, N, Handschuh, S, Glosmann, M, Pasierbek, P, Schleiderer, M, Resch, G.P, Ma, Y, Yang, H, Popper, H, Kenner, L, Kroemer, G, Penninger, J.M, A dual role for autophagy in a murine model of lung cancer, *Nature Communications*, 2014, 5, 3056.
45. Cuyas, E, Corominas-Faja, B, Joven, J, Menendez, J.A, Cell cycle regulation by the nutrient-sensing mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, *Methods in Molecular Biology*, 2014, 1170, 113-144.
46. Fujii, S, Mitsunaga, S, Yamazaki, M, Hasebe, T, Ishii, G, Kojima, M, Kinoshita, T, Ueno, T, Esumi, H, Ochiai, A, Autophagy is activated in pancreatic cancer cells and correlates with poor patient outcome, *Cancer Science*, 2008, 99(9), 1813-1819.
47. Guo, J. Y., Karsli-Uzunbas, G., Mathew, R., Aisner, S. C., Kamphorst, J. J., Strohecker, A. M., Chen, G., Price, S., Lu, W., Teng, X., Snyder, E., Santanam, U., Dipaola, R. S., Jacks, T., Rabinowitz, J. D., White, E. Autophagy suppresses progression of K-ras-induced lung tumors to oncocytomas and maintains lipid homeostasis. *Genes & Development*, 2013, 27(13), 1447-1461.
48. Strohecker, A.M, Guo, J.Y, Karsli-Uzunbas, G, Price, S.M, Chen, G.J, Mathew, R, McMahan, M, White, E, Autophagy sustains mitochondrial glutamine metabolism and growth of BrafV600E-driven lung tumors, *Cancer Discovery*, 2013, 3(11), 1272-1285.
49. Foth, M, McMahan, M, Autophagy Inhibition in BRAF-Driven Cancers, *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14).
50. Wei, H, Wei, S, Gan, B, Peng, X, Zou, W, Guan, J.L, Suppression of autophagy by FIP200 deletion inhibits mammary tumorigenesis, *Genes & Development*, 2011, 25(14), 1510-1527.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

