

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Διερεύνηση του ρόλου της αυτοφαγίας στον καρκίνο Κυτταρική προστασία ή κυτταροτοξικότητα;

Η αυτοφαγία αποτελεί μια ιδιαίτερα εξειδικευμένη διαδικασία που εξασφαλίζει την επιβίωση των φυσιολογικών κυττάρων σε συνθήκες stress μέσω της ανακύκλωσης ενδοκυτταρικών πρωτεϊνών και οργανιδίων. Παρ' όλο που ο ρόλος της αυτοφαγίας στα φυσιολογικά κύτταρα είναι σχεδόν ξεκάθαρος, στα καρκινικά κύτταρα έχει βρεθεί ότι μπορεί είτε να αναστέλλει, είτε να ενισχύει την καρκινογένεση. Η επιδιόρθωση του DNA και η αυτοφαγία οι οποίες παρατηρήθηκαν σε καρκινικά κύτταρα, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά, αναγνωρίστηκαν ως οι σημαντικότεροι παράγοντες των προγραμμάτων φαρμάκου-απόκρισης, οι οποίοι επηρεάζουν την έκβαση των αντικαρκινικών θεραπειών. Η ακριβής σχέση μεταξύ της επιδιόρθωσης του DNA και της αυτοφαγίας παραμένει ασαφής. Στην παρούσα ανασκόπηση θα συζητηθεί ο ρόλος της αυτοφαγίας στον καρκίνο καθώς και η σχέση μεταξύ των μηχανισμών επιδιόρθωσης του DNA και της αυτοφαγίας.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(1):50-56  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(1):50-56

Μ. Μαργαρίτη,<sup>1</sup>  
Μ. Γουλιελμάκη,<sup>1</sup>  
Α. Κυριακόπουλος,<sup>2</sup>  
Ι. Χριστοδούλου,<sup>1</sup>  
Β. Ζουμπουρλής<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Μονάδα Βιοϊατρικών Εφαρμογών,  
Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής  
Χημείας και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό  
Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα  
<sup>2</sup>Τομέας Έρευνας και Ανάπτυξης,  
Εργαστήριο Βιοτεχνολογίας, Nasco AD,  
Πειραιάς

Unraveling the role of autophagy  
in cancer: Cellular protection or  
cytotoxicity?

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αντικαρκινική θεραπεία  
Αυτοφαγία  
Βλάβη DNA  
Επιδιόρθωση DNA  
Ογκογένεση

Υποβλήθηκε 7.4.2017  
Εγκρίθηκε 19.4.2017

### 1. ΟΡΙΣΜΟΣ, ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Η αυτοφαγία είναι μια φυσιολογική κυτταρική διεργασία, μέσω της οποίας προάγεται η επιβίωση των κυττάρων σε συνθήκες stress. Τα ίδια τα κύτταρα αιχμαλωτίζουν και ανακυκλώνουν στα λυσοσώματα ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες και οργανίδια κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Μέσω της αυτοφαγίας διατηρείται η λειτουργικότητα των οργανιδίων, αποτρέπεται η συσσώρευση τοξικών ουσιών από τα κυτταρικά απόβλητα και παρέχονται υποστρώματα ώστε να διατηρηθεί η σωστή λειτουργία του μεταβολισμού σε περιπτώσεις ασιτίας.<sup>1</sup>

Το μονοπάτι της αυτοφαγίας είναι ένα άκρως συντηρημένο μονοπάτι στα ευκαρυωτικά κύτταρα, το οποίο έχει αποδειχθεί ότι επάγεται σε αντίξοες συνθήκες. Τέτοιες συνθήκες είναι η ασιτία λόγω έλλειψης θρεπτικών ουσιών,<sup>2</sup> η υποξία,<sup>3</sup> το οξειδωτικό stress,<sup>4</sup> οι βλάβες του DNA,<sup>5</sup> καθώς και άλλες μορφές stress. Είναι ευρέως αποδεκτό

ότι η αυτοφαγία είναι ένας κυτταρικός ομοιοστατικός μηχανισμός ποιοτικού ελέγχου, καθώς μέσω του εν λόγω μηχανισμού επάγεται ο κατακερματισμός και η εξάλειψη των κατεστραμμένων οργανιδίων, των πρωτεϊνών με μεγάλη διάρκεια ζωής και άλλων κατεστραμμένων κυτταρικών συστατικών. Εκτός από την ανακύκλωση των κυτταρικών συστατικών, η αυτοφαγία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε μια ποικιλία φυσιολογικών και παθολογικών διεργασιών, όπως η προσαρμοστική απόκριση στην ασιτία, η αντιγήρανση, η αντιγονοπαρουσίαση, η ανάπτυξη του πλακούντα, η αποβολή ενδοκυτταρικών μικροβίων και η γενετική σταθερότητα,<sup>6</sup> καθώς και η καρκινογένεση. Επί πλέον, εκτιμάται ότι η απορρύθμιση της αυτοφαγίας εμπλέκεται στην παθογένεση ποικίλων ασθενειών του ανθρώπου, όπως οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές, οι καρδιαγγειακές νόσοι και ο καρκίνος.<sup>7</sup>

Ανάλογα με τον μηχανισμό μεταφοράς του φορτίου στα

λυσοσώματα, υπάρχουν τρεις βασικοί τύποι αυτοφαγίας: η μικρο-αυτοφαγία, δηλαδή η άμεση παράδοση του φορτίου στα λυσοσώματα μέσω εγκόλπωσης της λυσοσωμικής μεμβράνης, η αυτοφαγία η διαμεσολαβούμενη από τα τσαπερόνια (chaperone-mediated autophagy, CMA), η οποία χαρακτηρίζεται από την εισαγωγή στα λυσοσώματα πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με εξειδικευμένα μόρια συνοδούς, και η μακρο-αυτοφαγία, ο μηχανισμός της οποίας είναι ο περισσότερο μελετημένος.<sup>8</sup> Στη μακρο-αυτοφαγία, το φορτίο διαχωρίζεται σε μεμβρανικά κυστίδια γνωστά ως αυτοφαγοσώματα, τα οποία σταδιακά σχηματίζονται λόγω της συνδυασμένης δράσης 15 περίπου πρωτεϊνών που σχετίζονται με την αυτοφαγία (autophagy-related proteins, ATG).<sup>9</sup> Τα αυτοφαγοσώματα μπορεί να περιέχουν κυτταροπλασματικό υλικό, αδρανείς πρωτεΐνες, οργανίδια όπως τα μιτοχόνδρια (μιτοφαγία), τα υπεροξειδοσώματα (υπεροξειφαγία), τα σταγονίδια λιπιδίων (λιποφαγία), καθώς και ριβοσώματα (ριβοφαγία) και τμήματα του πυρήνα (πυρηνοφαγία).

Σε πρόσφατες μελέτες αναδεικνύεται ότι η αυτοφαγία διαδραματίζει έναν διπλό ρόλο στον καθορισμό του πεπρωμένου των κυττάρων, αφού κάτω από διαφορετικές συνθήκες μπορεί είτε να λειτουργήσει ως μηχανισμός επιβίωσης του κυττάρου, είτε να επάγει προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ενεργοποίηση του μηχανισμού της αυτοφαγίας παρέχει κυτταρική προστασία, πιθανόν μέσω της εξάλειψης δυσλειτουργικών οργανιδίων και πρωτεϊνών και της διατήρησης του ενεργειακού ισοζυγίου. Από την άλλη πλευρά, η αυτοφαγία θεωρείται ως ένας τύπος προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.<sup>10</sup> Είναι γνωστό ότι υπάρχουν τρεις τύποι κυτταρικού θανάτου:

- *Η νέκρωση*: Συνιστά έναν τύπο μη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, προκαλεί αντίδραση φλεγμονής στα κύτταρα μέσω ανοσολογικής ενεργοποίησης και, στη συνέχεια, οδηγεί τα γειτονικά κύτταρα σε θάνατο
- *Η απόπτωση*: Αποτελεί προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο τύπου I και χαρακτηρίζεται από συμπύκνωση της χρωματίνης, κατακερματισμό του DNA και σχηματισμό αποπτωτικών σωματίων
- *Η υπερβολικά ενεργοποιημένη αυτοφαγία*: Συνιστά προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο τύπου II, κατά τον οποίο εξαλείφονται κατεστραμμένα ή μη φυσιολογικά κύτταρα.

Παρόλο που η αυτοφαγία φαίνεται να έχει τόσο κυτταροτοξική όσο και κυτταροπροστατευτική δράση ανάλογα με τις συνθήκες, δεν υπάρχουν σαφή πειραματικά δεδομένα τα οποία να δηλώνουν ότι ο ένας τύπος αυτοφαγίας διαφέρει από τον άλλο. Στις περιπτώσεις των καρκινικών κυττάρων,

ανάλογα με τον τύπο του όγκου και την έκταση της βλάβης στο DNA, η αυτοφαγία μπορεί να έχει τόσο κυτταροπροστατευτικές όσο και κυτταροτοξικές λειτουργίες.<sup>11</sup>

## 2. ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ ΚΑΙ ΟΓΚΟΓΕΝΕΣΗ

Η αυτοφαγία αρχικά θεωρείτο ως μηχανισμός αναστολής της καρκινογένεσης. Αυτή η ιδέα προέκυψε από κάποιες αρχικές πειραματικές παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες εντοπίστηκε απουσία ενός εκ των δύο αλληλόμορφων του βασικού αυτοφαγικού γονιδίου *ATG6* ή *BECN1* στο 40–75% των μελετούμενων περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη, μαστού και ωθηκών.<sup>12–14</sup> Πράγματι, σε ορισμένες κυτταρικές δοκιμασίες η καταστολή της αυτοφαγίας είχε ως αποτέλεσμα την προαγωγή της καρκινογένεσης, ενώ, ταυτόχρονα, ποντίκια με ετερόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου *BECN1* ήταν επιρρεπή στην ανάπτυξη όγκων στο ήπαρ και στους πνεύμονες, καθώς και λεμφωμάτων.<sup>15,16</sup> Αντίθετα, η μερική παρεμπόδιση της αυτοφαγίας μέσω αποσίωσης της έκφρασης ενός από τα βασικά γονίδια αυτοφαγίας, *Atg5* ή *Atg7*, στο ήπαρ ποντικών είχε ως αποτέλεσμα την παραγωγή μόνο καλοήθων όγκων.<sup>17</sup> Λόγω αυτών των ευρημάτων αμφισβητήθηκε ο ογκοκατασταλτικός ρόλος της αυτοφαγίας σε ιστούς διαφορετικούς από το ήπαρ καθώς και το αν ο ρόλος του γονιδίου *BECN1* σχετίζεται με την αυτοφαγία σε άλλες μορφές καρκίνου. Μετά από μια σειρά πειραμάτων δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική ένδειξη νοηματικών μεταλλάξεων στο γονίδιο *BECN1* σε περιπτώσεις καρκίνου των ωθηκών και του μαστού ή μετάλλαξη ή απώλεια σε οποιονδήποτε άλλο καρκίνο, περιλαμβανομένου του καρκίνου του προστάτη.<sup>18</sup> Τέλος, η απώλεια του *BECN1* σε καρκίνους του ανθρώπου δεν μπορεί να διαχωριστεί από την απώλεια του γονιδίου *BRCA1*, καταδεικνύοντας έτσι ότι το γονίδιο *BECN1* δεν είναι ογκοκατασταλτικό στους περισσότερους τύπους καρκίνου στον άνθρωπο.<sup>18</sup>

Ωστόσο, μπορεί να υπάρχουν καρκινικοί τύποι ή υπότυποι οι οποίοι δεν έχουν ακόμη χαρακτηριστεί επαρκώς σε επίπεδο γονιδιώματος, όπως τα ηπατοκαρκινώματα, όπου οι μεταλλάξεις και η απώλεια λειτουργίας συγκεκριμένων αυτοφαγικών γονιδίων μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο. Η παρατήρηση ότι η ανεπαρκής αυτοφαγία οδηγεί σε ανάπτυξη καλοήθων ηπατοκαρκινωμάτων σε ποντίκια υποδηλώνει ότι η αυτοφαγία μπορεί να είναι σημαντική στο ήπαρ για την αναστολή της ογκογένεσης στα αρχικά της στάδια, αλλά από την άλλη πλευρά μπορεί να απαιτείται για τη μετάβαση μιας καλοήθειας σε κακοήθεια.<sup>17</sup> Τέλος, πρόσφατη έρευνα έδειξε ότι η μπαφιλομυκίνη A1 (bafilomycin A1), η οποία λειτουργεί ως αναστολέας της αυτοφαγίας, προάγει τον κυτταρικό θάνατο μέσω απόπτωσης σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του παχέος εντέρου.<sup>19</sup>

Έχουν προσδιοριστεί κάποιοι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η αυτοφαγία προάγει την ογκογένεση,<sup>20</sup> αν και δεν υπάρχουν αποδείξεις ότι κάποιος από αυτούς υφίσταται στον καρκίνο του ανθρώπου. Η ανεπαρκής αυτοφαγία μπορεί να προκαλέσει οξειδωτικό stress, ενεργοποίηση της απόκρισης σε βλάβες του DNA και αστάθεια στο γονιδίωμα, η οποία αποτελεί γνωστή αιτία ογκογένεσης και κακοήθους εξέλιξης. Το αυξημένο οξειδωτικό stress ενεργοποιεί τον κύριο πυρηνικό παράγοντα NRF2 (NF-E2-related factor 2), ο οποίος αποτελεί βασικό ρυθμιστή της αντίστασης στο stress και μπορεί να διεγείρει την ανάπτυξη όγκων.<sup>21</sup> Ακόμη, η απώλεια της αυτοφαγίας στο ήπαρ μπορεί να αποδειχθεί τοξική, προάγοντας τη φλεγμονή και τον συνεχή κυτταρικό θάνατο των ηπατοκυττάρων,<sup>22,23</sup> καταστάσεις οι οποίες είναι γνωστό ότι ευνοούν την ανάπτυξη καρκίνου του ήπατος.

### 3. ΒΛΑΒΕΣ ΣΤΟ DNA ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όσον αφορά στις αντικαρκινικές θεραπείες, είναι γνωστό ότι τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοθεραπεία στοχεύουν στο γενετικό υλικό του κυττάρου. Έτσι, μπορεί να προκληθούν βλάβες στο DNA τόσο από εξωγενείς όσο και από ενδογενείς παράγοντες, όπως παράγοντες της χημειοθεραπείας, ιονίζουσα ακτινοβολία (IR) και δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS). Ως απόκριση σε βλάβες στο DNA, τα κύτταρα έχουν αναπτύξει ένα εξελιγμένο δίκτυο μεταγωγής σήματος, το οποίο ελέγχει την κυτταρική τους μοίρα. Η κυτταρική μοίρα διαφέρει ανάλογα με την έκταση της βλάβης. Όταν η βλάβη είναι ήπιας μορφής και αναστρέψιμη, θα προκληθεί στα κύτταρα ένας σηματοδοτικός καταρράκτης που θα έχει ως αποτέλεσμα την επιβίωση των κυττάρων. Αντίθετα, σε περίπτωση μη αναστρέψιμης βλάβης θα υπάρξει προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος μέσω απόπτωσης και νέκρωσης, έτσι ώστε να αποφευχθεί η περαιτέρω κυτταρική βλάβη.<sup>24</sup>

Μολονότι η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία ασθενών με όγκους, υπάρχει σε πλειάδα περιπτώσεων αντίσταση των καρκινικών κυττάρων στις παραπάνω θεραπείες. Σε γενικές γραμμές, η αποτυχία της αντικαρκινικής θεραπείας η οποία στοχεύει στο DNA αποδίδεται κυρίως στους μηχανισμούς επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων, περιλαμβανομένης της ενεργοποίησης των οδών επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού, της αναστολής προαποπτωτικών γονιδίων και της υπερέκφρασης των γονιδίων επιβίωσης.<sup>25</sup> Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι, σε αντίθεση με τα φυσιολογικά κύτταρα, στα καρκινικά κύτταρα παρατηρείται αυξημένη ικανότητα επιδιόρθωσης του γονιδιώματος. Επί πλέον, η ενεργοποίηση μονοπατιών σηματοδότησης για την επιδι-

όρθωση του DNA κατέχει βασικό ρόλο στην αντίσταση των καρκινικών κυττάρων σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή και σε ιονίζουσα ακτινοβολία. Έτσι, η αποτελεσματικότητα της αντικαρκινικής αγωγής μπορεί να βελτιωθεί με αναστολή των οδών επιδιόρθωσης του DNA, γεγονός το οποίο αποτελεί μια πολύ ενδιαφέρουσα ερευνητική ιδέα.<sup>26</sup>

### 4. ΒΛΑΒΗ ΣΤΟ DNA ΚΑΙ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑ

Έχει αποδειχθεί ότι η αυτοφαγία συνδέεται με τη βλάβη του DNA.<sup>27</sup> Σε απόκριση σε βλάβες του γονιδιώματος, η αυτοφαγία μπορεί να επαχθεί έτσι ώστε να μειωθούν οι συγκεντρωμένες πρωτεΐνες, τα κατεστραμμένα μιτοχόνδρια, ακόμη και τα ριβοσώματα. Αρκετά πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι σε καρκινικά κύτταρα υπάρχουν αυξημένα επίπεδα βασικής αυτοφαγίας και αυτοφαγίας σε κατάσταση stress.<sup>28</sup>

Μερικές, μάλιστα, μελέτες δείχνουν ότι η αυτοφαγία κατέχει σημαντικό ρόλο όσον αφορά στην αντίσταση των καρκινικών κυττάρων στη χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία. Τα κύτταρα στα οποία έχει ανασταλεί η αυτοφαγία γίνονται περισσότερο ευαίσθητα στις αντικαρκινικές θεραπείες και αποπύπτουν.<sup>29</sup> Λόγω της επιδιόρθωσης του DNA και της αυτοφαγίας στα καρκινικά κύτταρα, τα εν λόγω χαρακτηριστικά έχουν αναγνωρισθεί ως τα πλέον σημαντικά για την απόκριση των κυττάρων σε φάρμακα και την επιρροή που ασκούν στην τελική έκβαση της αντικαρκινικής θεραπείας.

Οι επιπτώσεις της αυτοφαγίας στην κυτταρική επιβίωση έναντι του κυτταρικού θανάτου έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον όσον αφορά στην κακοήθεια, καθώς ίσως μπορεί να επηρεάσουν την έκβαση των χημειοθεραπειών οι οποίες στοχεύουν στο DNA. Η αυτοφαγία αλληλεπιδρά με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του γενετικού υλικού για τη ρύθμιση των μονοπατιών που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA και έχουν έναν προστατευτικό ρόλο στη γονιδιοτοξική θεραπεία του καρκίνου. Πράγματι, η ουσία χλωροκίνη, η οποία αποτελεί αναστολέα της αυτοφαγίας, παρεμποδίζει την επιδιόρθωση του DNA και αυξάνει την κυτταροτοξική δράση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα καρβοπλατίνη σε καρκινικά βλαστικά κύτταρα (cancer stem cells, CSCs) του μαστού.<sup>30</sup> Ένα σύνολο πειραματικών δεδομένων δείχνουν ότι τα κύτταρα του όγκου εκμεταλλεύονται την αυτοφαγία με σκοπό την αντίσταση στον κυτταρικό θάνατο, ο οποίος προκαλείται από ακτινοβολία και χημειοθεραπεία. Επί πλέον, υποδεικνύουν ότι η γενετική ή η φαρμακολογική αναστολή της αυτοφαγίας ευαίσθητοποιεί τα καρκινικά κύτταρα όσον αφορά στη γονιδιοτοξική θεραπεία τόσο *in vitro* όσο και σε πειραματικά μοντέλα ποντικού.<sup>31,32</sup> Έχει παρατηρηθεί η παρουσία

αυτοφαγικών κενωτοπίων στην κυτταρική σειρά Saos-2 από οστεοσάρκωμα ανθρώπου. Τα συγκεκριμένα κύτταρα, τα οποία δεν εκφράζουν την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη p53 (p53<sup>-/-</sup>), μετά από παρατεταμένη έκφραση του παράγοντα p21<sup>WAF1/Cip1</sup> εμφανίζουν αυξημένη επιθετικότητα και αντίσταση στη χημειοθεραπεία μέσω απορρύθμισης των μηχανισμών αντιγραφής εξ αιτίας της οποίας προκαλείται stress και τροφοδοτείται η γενωμική αστάθεια.<sup>33</sup> Μέσω αυτών των μελετών έχει οργανωθεί όλος ο τρόπος σκέψης για την κλινική εφαρμογή των αυτοφαγικών αναστολέων σε συνδυασμό με τις καθιερωμένες αντικαρκινικές θεραπείες.<sup>34</sup> Μετά από πολλές και διαφορετικές μελέτες παρατηρήθηκε ότι η αυτοφαγία διαμεσολαβεί στην επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και στην αντοχή τους σε φαρμακευτικούς παράγοντες.

Αντίθετα, υπερβολικός αριθμός κυτταρικών βλαβών που δεν μπορούν να επιδιορθωθούν οδηγούν σε συνεχή αυτοφαγία, η οποία με τη σειρά της επάγει μια μορφή κυτταρικού θανάτου, τον αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο (autophagic cell death, ACD). Ο ACD διαφοροποιείται μορφολογικά από την απόπτωση και τη νέκρωση και χαρακτηρίζεται από την εσώκλειση κυτταροπλασματικών υλικών σε αυτοφαγώματα.<sup>35</sup> Ως εκ τούτου, ανάλογα με την έκταση της βλάβης του DNA, η αυτοφαγία μπορεί να διαδραματίζει έναν κυτταροπροστατευτικό ή κυτταροτοξικό ρόλο όσον αφορά στον καθορισμό του κυτταρικού πεπρωμένου. Η κατάσταση των αποπτωτικών έναντι των αυτοφαγικών παραγόντων των μηχανισμών είναι πιθανό να συμβάλλουν στο σχετικό αποτέλεσμα.

Μετά από έρευνες που έχουν διεξαχθεί, είναι πλέον γνωστό ότι στη ρύθμιση της αυτοφαγίας συμμετέχουν πολλά διαφορετικά σηματοδοτικά μονοπάτια. Η κινάση mTOR (mammalian target of rapamycin, mTOR) είναι ο καλύτερα μελετημένος ρυθμιστής της αυτοφαγίας. Ρυθμίζεται από την τάξης I κινάση του φωσφοϊνοσιτιδίου 3/AKT (class I phosphoinositide 3-kinase/AKT, PI3K/AKT), η οποία αναστέλλει την αυτοφαγία.<sup>36</sup> Επί πλέον, η πρωτεϊνική κινάση AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) μπορεί να ενεργοποιηθεί από τους τελεστές LKB1, TAK1 και CaMKKb<sup>37</sup> και να ρυθμίσει αρνητικά την mTOR, γεγονός το οποίο οδηγεί στην ενεργοποίηση του φαινομένου της αυτοφαγίας.<sup>38</sup>

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η έκθεση των κυττάρων σε γενωτοξικό stress επάγει την ενεργοποίηση της ATM, προκαλώντας αναστολή της σηματοδότησης mTOR μέσω του AMPK μονοπατιού και, τελικά, ενεργοποιεί την αυτοφαγία η οποία θα οδηγήσει είτε σε επιβίωση είτε σε θάνατο των κυττάρων. Ανάλογα με το κυτταρικό πλαίσιο και την έκταση της βλάβης του DNA, η οποία καθορίζει

το εάν η βλάβη είναι ανεπανόρθωτη ή όχι, η αυτοφαγία πυροδοτεί διαφορετικό κυτταρικό πεπρωμένο. Η πρωτεΐνη p53, ένας από τους κεντρικούς ρυθμιστές της απόπτωσης, η οποία επάγεται από βλάβες στο DNA, κατέχει έναν διπλό ρόλο στη ρύθμιση της αυτοφαγίας, ανάλογα με τον εντοπισμό της μέσα στο κύτταρο. Από τη μια πλευρά, η πυρηνική p53 μπορεί είτε να ενεργοποιήσει το μονοπάτι AMPK, μέσω του οποίου αδρανοποιείται η mTOR και επάγεται αυτοφαγία, είτε να προωθήσει την έκφραση ενός παράγοντα διαμόρφωσης της αυτοφαγίας ρυθμιζόμενου από τη βλάβη (damage regulated autophagy modulator, DRAM), που αποτελεί λυσοσωματική πρωτεΐνη η οποία διευκολύνει την αυτοφαγική διαδικασία.<sup>39,40</sup> Επί πλέον, η ενεργοποίηση της p53 έχει ως αποτέλεσμα την έκφραση της φωσφορικής φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης (PTEN), η οποία αποτελεί αναστολέα του σηματοδοτικού μονοπατιού PI3K/Akt, συμβάλλοντας έτσι στην αναστολή του mTOR και στην ενεργοποίηση της αυτοφαγίας. Από την άλλη πλευρά, σε αντίθεση με την πυρηνική p53, η κυτταροπλασματική p53 λειτουργεί ως αναστολέας της αυτοφαγίας<sup>41</sup> (εικ. 1).

#### 4.1. Ρύθμιση της επιδιόρθωσης του DNA από την αυτοφαγία

Σύμφωνα με ευρήματα ερευνών υποστηρίζεται ότι η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας μπορεί να εξασθενήσει την έκταση βλαβών του DNA, οι οποίες προκαλούνται από ενδογενείς ή και εξωγενείς παράγοντες, μειώνοντας έτσι την κυτταροτοξικότητα του κατεστραμμένου DNA και συμβάλλοντας στην κυτταρική επιβίωση. Με ποιον τρόπο, όμως, η αυτοφαγία επηρεάζει την επιδιόρθωση βλαβών στο DNA;



**Εικόνα 1.** Συσχέτιση μεταξύ των σηματοδοτικών μονοπατιών που ενεργοποιούνται εξ αιτίας της πρόκλησης βλαβών στο DNA και της αυτοφαγίας.

Αρχικά, η αυτοφαγία θα μπορούσε να παρέχει μεταβολικούς προδρόμους της παραγωγής ATP ή και να ρυθμίζει τη διάθεση dNTPs τα οποία είναι απαραίτητα για τη σύνθεση του DNA κατά τη διάρκεια της επιδιόρθωσής του.<sup>42</sup> Είναι γνωστό ότι πολλά βήματα στη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA, περιλαμβανομένης της ανέλιξης (ξετυλίγματος) του DNA από ελικάσες κατά τη διαδικασία επιδιόρθωσης με εκτομή νουκλεοτιδίου (nucleotide excision repair, NER)<sup>43</sup> και της δραστηριότητας της PARP,<sup>44</sup> εξαρτώνται από ATP και, έτσι, η εξάντλησή του μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία επιδιόρθωσης του DNA. Συγκεκριμένη μελέτη έδειξε ότι σε κύτταρα γλοιώματος κατεργασμένα με τεμοζολομίδη (temozolomide, TMZ) η αναστολή της αυτοφαγίας καταστέλλει την παραγωγή του ATP και τελικά οδηγεί σε καταστροφή κατά τη μίτωση. Η εν λόγω καταστροφή μπορεί να αποφευχθεί με προσθήκη πυροσταφυλικού έτσι ώστε να αποκατασταθούν τα επίπεδα του ATP, υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο ότι το ATP που προκύπτει από την αυτοφαγία μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ορισμένους μηχανισμούς οι οποίοι συμβάλλουν στην ακεραιότητα του γονιδιώματος, περιλαμβανομένων των διαδικασιών επιδιόρθωσης του DNA.<sup>45</sup> Μια πρόσφατη έρευνα δείχνει ότι η αυτοφαγία μπορεί να καταπολεμήσει τη μεταλλαξιγένεση μέσω της διατήρησης ισορροπημένων αποθεμάτων dNTPs, τα οποία είναι απαραίτητα για την αντιγραφή και την επιδιόρθωση του DNA.<sup>46</sup>

Δεύτερον, έχει δειχθεί ότι η αυτοφαγία εμπλέκεται στον κύκλο εργασιών ορισμένων πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA οι οποίες συμμετέχουν στη ρύθμιση της γονιδιωματικής σταθερότητας. Η Rad51, μια βασική πρωτεΐνη κατά τον ομόλογο ανασυνδυασμό, έχει ζωτικό ρόλο όσον αφορά στην επιδιόρθωση των δίκλωνων θραύσεων του DNA (double strand breaks, DSBs), οι οποίες προκύπτουν από ακτινοβολία ή κάποιους καταστρεπτικούς για το DNA παράγοντες. Η υπερέκφραση της Rad51 μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της χημειοθεραπείας, καθώς και την αντοχή των καρκινικών κυττάρων στην ακτινοβολία. Έχει αποδειχθεί ότι η αναστολή της αυτοφαγίας μέσω sh-RNA, το οποίο στοχεύει το *ATG-5*, ή μέσω ενός αναστολέα αυτοφαγίας οδήγησε σε μειωμένη έκφραση της Rad51, ενισχύοντας με αυτόν τον τρόπο την ευαισθησία στην ακτινοβολία των κυττάρων από καρκίνο του ρινοφάρυγγα (nasopharyngeal carcinoma, NPC).<sup>47</sup> Ο Heekyong Bae πρότεινε ότι η αναστολή της αυτοφαγίας μέσω αδρανισμού της πρωτεΐνης FIP200 (200 kDa FAK-family interacting protein) εξασθένησε την ικανότητα επιδιόρθωσης των βλαβών του DNA και παρατηρήθηκε αυξημένος κυτταρικός θάνατος από ιονίζουσα ακτινοβολία και αντικαρκινικούς παράγοντες, όπως η ετοποσίδη και η καμπθοθεκίνη, σε εμβρυϊκούς ινοβλάστες ποντικού (mouse embryonic fibroblasts, MEF).<sup>48</sup>

Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες οι οποίες έχουν δείξει ότι η αυτοφαγία μπορεί να προάγει την αποικοδόμηση πρωτεϊνών που συμμετέχουν στην επιδιόρθωση βλαβών του DNA, διευκολύνοντας έτσι τον κυτταρικό θάνατο. Σε πρόσφατη έρευνα διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ (valproic acid, VPA), το οποίο είναι αναστολέας των αποακετυλασών ιστονών (deacetylases, HDACs), εξασθένησε την ενεργοποίηση του Rad53 σε απόκριση σε DSBs κυττάρων ζυμομύκητα.<sup>49</sup> Σε αυτά τα κύτταρα, ο πρώτος παράγοντας ο οποίος προσδέθηκε στις περιοχές των DSBs παρέμεινε εκεί και προέκυψαν μειωμένα επίπεδα του γονιδίου *Sae2*, που είναι υπεύθυνο για την απομάκρυνση του συμπλόκου Mre11 από την περιοχή της δίκλωνης θραύσης, βήμα το οποίο απαιτείται στη διαδικασία επιδιόρθωσης της βλάβης. Στη συγκεκριμένη εκδοχή, φαρμακολογική ή φαρμακευτική αποδιοργάνωση της αυτοφαγίας αύξησε τα ακετυλιωμένα επίπεδα του *Sae2*, την ώρα που η ραπαμυκίνη, η οποία ενεργοποιεί την αυτοφαγία μέσω αναστολής του mTOR, μείωσε τα εν λόγω επίπεδα, επιβεβαιώνοντας ότι η αυτοφαγία που επάγεται από VPA θα μπορούσε να επηρεάσει την επεξεργασία των DSBs μέσω αποδόμησης του *Sae2*. Μελέτη η οποία διεξήχθη σε καρκινικά κύτταρα μαστού έδειξε ότι η παραμυκίνη προάγει την αναστολή της επιδιόρθωσης DSBs που προέκυψαν από ιονίζουσα ακτινοβολία, μέσω της αναστολής των ομόλογων ανασυνδυασμών (homologous recombination, HR) και της μη ομόλογης συγκόλλησης των άκρων (non homologous end-joining, NHEJ).<sup>50</sup> Επιπρόσθετα, η αυτοφαγία έχει δειχθεί να προάγει την αποικοδόμηση των ακετυλιωμένων *Sae2* σε κύτταρα ζυμομύκητα επεξεργασμένα με VPA, επηρεάζοντας, έτσι, το δυναμικό επιδιόρθωσης των DSBs. Κατά συνέπεια, είναι πιθανό η ενεργοποίηση της αυτοφαγίας να συμβάλλει στην παραμονή των βλαβών και στην περαιτέρω ενίσχυση των αποπτωτικών σημάτων σε κύτταρα θηλαστικών. Αυτό μπορεί να συμβεί μέσω ελέγχου του κύκλου εργασιών συγκεκριμένων ενζύμων, τα οποία σχετίζονται με την επιδιόρθωση των βλαβών. Στο εν λόγω πλαίσιο, η αυτοφαγία η οποία ενεργοποιήθηκε σε συνθήκες αστίας του κυττάρου δείχθηκε ότι οδήγησε σε αποικοδόμηση ενός βασικού ενζύμου στη διαδικασία επιδιόρθωσης, του OGG1 (8-oxoguanine DNA glycosidase), σε καρδιομυοκύτταρα.<sup>51</sup>

Όλες οι υπάρχουσες έρευνες στον τομέα της αυτοφαγίας δείχνουν ότι μπορεί να επηρεάσει τη διαδικασία επίλυσης αλλοιώσεων στο DNA και ότι κατέχει σημαντικό ρόλο όσον αφορά στη βλάβη και στην επιδιόρθωση του DNA. Το γεγονός που προκαλεί ενδιαφέρον είναι το ότι παραμένει ασαφές πότε η αυτοφαγία συμβάλλει στην επιδιόρθωση του DNA και πότε αναστέλλει την επιδιόρθωσή του. Σε γενικές γραμμές, αν η βλάβη μπορεί να διορθωθεί, προάγεται μέσω της αυτοφαγίας η αποκατάστασή της. Εναλλακτικά, όταν υπάρξει ανεπανόρθωτη βλάβη, η αυτοφαγία μπορεί να

οδηγήσει στην έναρξη προγραμμάτων κυτταρικού θανάτου, περιλαμβανομένης της απόπτωσης και του αυτοφαγικού κυτταρικού θανάτου. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποκαλυφθεί αυτός ο συναρπαστικός αλλά ακόμη ασαφής ρόλος της αυτοφαγίας στη διαδικασία επιδιόρθωσης του DNA.

## 5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αυτοφαγία αποτελεί ομοιοστατικό μηχανισμό ποιοτικού ελέγχου της ζωής και της μοίρας του κυττάρου. Όσον

αφορά στην ογκογένεση, δεν είναι σαφές αν με τη βοήθεια της αυτοφαγίας επάγεται ή αναστέλλεται ο καρκίνος. Επί πλέον, υπάρχουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες τόσο η αυτοφαγία όσο και η επιδιόρθωση του DNA συνδέονται με την αποτελεσματικότητα της χημειοθεραπείας ή της ακτινοθεραπείας και έχουν σημαντικό ρόλο στη μη ανταπόκριση στις αντικαρκινικές θεραπείες. Μελλοντικά θα είναι πολύ σημαντική η περαιτέρω διερεύνηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ αυτοφαγίας και επιδιόρθωσης του DNA για την επίτευξη μεγαλύτερης αποτελεσματικότητας στη θεραπεία του καρκίνου.

## ABSTRACT

### Unraveling the role of autophagy in cancer: Cellular protection or cytotoxicity?

M. MARGARITI,<sup>1</sup> M. GOULIELMAKI,<sup>1</sup> A. KYRIAKOPOULOS,<sup>2</sup> I. CHRISTODOULOU,<sup>1</sup> V. ZOUMPOURLIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unit of Biomedical Applications, Institute of Biology, Medicinal Chemistry and Biotechnology, National Hellenic Research Foundation, Athens, <sup>2</sup>Department of Research and Development, Laboratory of Biotechnology, Nasco AD, Piraeus, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(1):50–56*

Autophagy is considered to be a survival promoting process that ensures cell survival under conditions of stress, through protein and organelle recycling. Although the role of autophagy in normal cells is fairly clear, in cancer cells it has been found both to promote and to suppress tumorigenesis. In contrast to normal cells, DNA repair and autophagy observed in tumor cells have been identified as the most important drug-responsive programs impacting the outcome of anticancer treatment. The exact relationship between DNA repair and autophagy in cancer cells remains unclear. This is a review of the role of autophagy in cancer and the interplay between DNA repair mechanisms and autophagy.

**Key words:** Anticancer therapy, Autophagy, DNA damage, DNA repair, Tumorigenesis

## Βιβλιογραφία

- MIZUSHIMA N, KOMATSU M. Autophagy: Renovation of cells and tissues. *Cell* 2011, 147:728–741
- SHANG L, CHEN S, DU F, LI S, ZHAO L, WANG X. Nutrient starvation elicits an acute autophagic response mediated by Ulk1 dephosphorylation and its subsequent dissociation from AMPK. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011, 108:4788–4793
- MAZURE NM, POUYSSÉGUR J. Hypoxia-induced autophagy: Cell death or cell survival? *Curr Opin Cell Biol* 2010, 22:177–180
- WU SB, WU YT, WU TP, WEI YH. Role of AMPK-mediated adaptive responses in human cells with mitochondrial dysfunction to oxidative stress. *Biochim Biophys Acta* 2014, 1840:1331–1344
- RODRIGUEZ-ROCHA H, GARCIA-GARCIA A, PANAYIOTIDIS MI, FRANCO R. DNA damage and autophagy. *Mutat Res* 2011, 711:158–166
- VESSONI AT, FILIPPI-CHIELA EC, MENCK CF, LENZ G. Autophagy and genomic integrity. *Cell Death Differ* 2013, 20:1444–1454
- VENTRUTI A, CUERVO AM. Autophagy and neurodegeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007, 7:443–451
- ELIOPOULOS AG, HAVAKI S, GORGOLIS VG. DNA damage response and autophagy: A meaningful partnership. *Front Genet* 2016, 7:204
- RUBINSZTEIN DC, SHPILKAT E, ELAZAR Z. Mechanisms of autophagy—some biogenesis. *Curr Biol* 2012, 22:R29–R34
- GOZUACIK D, KIMCHI A. Autophagy and cell death. *Curr Top Dev Biol* 2007, 78:217–245
- ZHANG D, TANG B, XIE X, XIAO YF, YANG SM, ZHANG JW. The interplay between DNA repair and autophagy in cancer therapy. *Cancer Biol Ther* 2015, 16:1005–1013
- AITA VM, LIANG XH, MURTY VV, PINCUS DL, YU W, CAYANIS E ET AL. Cloning and genomic organization of *beclin 1*, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 17q21. *Genomics* 1999, 59:59–65
- CHOI AM, RYTER SW, LEVINE B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 2013, 368:651–662
- LIANG XH, JACKSON S, SEAMAN M, BROWN K, KEMPKE B, HIBSHOOSH H ET AL. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by *beclin 1*. *Nature* 1999, 402:672–676
- QU X, YU J, BHAGAT G, FURUYA N, HIBSHOOSH H, TROXEL A ET AL. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the *beclin 1* autophagy gene. *J Clin Invest* 2003, 112:1809–1820
- YUE Z, JIN S, YANG C, LEVINE AJ, HEINTZ N. *Beclin 1*, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haplo-

- insufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100:15077–15082
17. TAKAMURA A, KOMATSU M, HARA T, SAKAMOTO A, KISHI C, WAGURI S ET AL. Autophagy-deficient mice develop multiple liver tumors. *Genes Dev* 2011, 25:795–800
  18. LADDHA SV, GANESAN S, CHANCS, WHITE E. Mutational landscape of the essential autophagy gene *BECN1* in human cancers. *Mol Cancer Res* 2014, 12:485–490
  19. GOULIELMAKI M, KOUSTAS E, MOYSIDOU E, VLASSI M, SASAZUKI T, SHIRASAWA S ET AL. BRAF associated autophagy exploitation: BRAF and autophagy inhibitors synergise to efficiently overcome resistance of BRAF mutant colorectal cancer cells. *Oncotarget* 2016, 7:9188–9221
  20. WHITE E. Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012, 12:401–410
  21. STROHECKER AM, GUO JY, KARSLI-UZUNBAS G, PRICE SM, CHEN GJ, MATHEW R ET AL. Autophagy sustains mitochondrial glutamine metabolism and growth of BrafV600E-driven lung tumors. *Cancer Discov* 2013, 3:1272–1285
  22. MATHEW R, KARP CM, BEAUDOIN B, VUONG N, CHEN G, CHEN HY ET AL. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell* 2009, 137:1062–1075
  23. KOMATSU M, WAGURI S, KOIKE M, SOU YS, UENOT, HARA T ET AL. Homeostatic levels of p62 control cytoplasmic inclusion body formation in autophagy-deficient mice. *Cell* 2007, 131:1149–1163
  24. RONINSON IB, BROUDE EV, CHANG BD. If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells. *Drug Resist Updat* 2001, 4:303–313
  25. YOON JH, AHN SG, LEE BH, JUNG SH, OH SH. Role of autophagy in chemoresistance: Regulation of the ATM-mediated DNA-damage signaling pathway through activation of DNA-PKcs and PARP-1. *Biochem Pharmacol* 2012, 83:747–757
  26. BOUWMAN P, JONKERS J. The effects of deregulated DNA damage signalling on cancer chemotherapy response and resistance. *Nat Rev Cancer* 2012, 12:587–598
  27. FRIEDBERG EC. DNA damage and repair. *Nature* 2003, 421:436–440
  28. POLAGER S, OFIR M, GINSBERG D. E2F1 regulates autophagy and the transcription of autophagy genes. *Oncogene* 2008, 27:4860–4864
  29. KLIONSKY DJ, EMR SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science* 2000, 290:1717–1721
  30. ABEDIN MJ, WANG D, McDONNELL MA, LEHMANN U, KELEKAR A. Autophagy delays apoptotic death in breast cancer cells following DNA damage. *Cell Death Differ* 2007, 14:500–510
  31. LIANG DH, CHOI DS, ENSOR JE, KAIPPARETTU BA, BASS BL, CHANG JC. The autophagy inhibitor chloroquine targets cancer stem cells in triple negative breast cancer by inducing mitochondrial damage and impairing DNA break repair. *Cancer Lett* 2016, 376:249–258
  32. AMARAVADI RK, YU D, LUM JJ, BUI T, CHRISTOPHOROU MA, EVAN GI ET AL. Autophagy inhibition enhances therapy-induced apoptosis in a Myc-induced model of lymphoma. *J Clin Invest* 2007, 117:326–336
  33. GALANOS P, VOUGAS K, WALTER D, POLYZOS A, MAYA-MENDOZA A, HAAGENSEN EJ ET AL. Chronic p53-independent p21 expression causes genomic instability by deregulating replication licensing. *Nat Cell Biol* 2016, 18:777–789
  34. HUANG Z, ZHOU L, CHEN Z, NICE EC, HUANG C. Stress management by autophagy: Implications for chemoresistance. *Int J Cancer* 2016, 139:23–32
  35. MATHEW R, KARANTZA-WADSWORTH V, WHITE E. Role of autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2007, 7:961–967
  36. KROEMER G, GALLUZZI L, VANDENABEELE P, ABRAMS J, ALNEMRI ES, BAEHRECKE EH ET AL. Classification of cell death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death Differ* 2009, 16:3–11
  37. HE C, KLIONSKY DJ. Regulation mechanisms and signaling pathways of autophagy. *Annu Rev Genet* 2009, 43:67–93
  38. LI Y, ZHANG J, CHEN X, LIU T, HE W, CHEN Y ET AL. Molecular machinery of autophagy and its implication in cancer. *Am J Med Sci* 2012, 343:155–161
  39. 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, 126:121–134
  40. CRIGHTON D, WILKINSON S, RYAN KM. DRAM links autophagy to p53 and programmed cell death. *Autophagy* 2007, 3:72–74
  41. MAIURI MC, GALLUZZI L, MORSELLI E, KEPP O, MALIK SA, KROEMER G. Autophagy regulation by p53. *Curr Opin Cell Biol* 2010, 22:181–185
  42. KATAYAMA M, KAWAGUCHI T, BERGER MS, PIEPER RO. DNA damaging agent-induced autophagy produces a cytoprotective adenosine triphosphate surge in malignant glioma cells. *Cell Death Differ* 2007, 14:548–558
  43. DYAVAI AH M, ROONEY JP, CHITTUR SV, LIN Q, BEGLEY TJ. Autophagy-dependent regulation of the DNA damage response protein ribonucleotide reductase 1. *Mol Cancer Res* 2011, 9:462–475
  44. RODRIGUEZ-VARGAS JM, RUIZ-MAGAÑA MJ, RUIZ-RUIZ C, MAJUELOS-MELGUIZO J, PERALTA-LEAL A, RODRÍGUEZ MI ET AL. ROS-induced DNA damage and PARP-1 are required for optimal induction of starvation-induced autophagy. *Cell Res* 2012, 22:1181–1198
  45. KUMAR D, ABDULOVIC AL, VIBERG J, NILSSON AK, KUNKEL TA, CHABES A. Mechanisms of mutagenesis *in vivo* due to imbalanced dNTP pools. *Nucleic Acids Res* 2011, 39:1360–1371
  46. DE LAAT WL, JASPERS NG, HOEIJMAKERS JH. Molecular mechanism of nucleotide excision repair. *Genes Dev* 1999, 13:768–785
  47. MO N, LU YK, XIE WM, LIU Y, ZHOU WX, WANG HX ET AL. Inhibition of autophagy enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma by reducing Rad51 expression. *Oncol Rep* 2014, 32:1905–1912
  48. BAE H, GUAN JL. Suppression of autophagy by FIP200 deletion impairs DNA damage repair and increases cell death upon treatments with anticancer agents. *Mol Cancer Res* 2011, 9:1232–1241
  49. ROBERTT, VANOLI F, CHIOLIO I, SHUBASSI G, BERNSTEIN KA, ROTHSTEIN R ET AL. HDACs link the DNA damage response, processing of double-strand breaks and autophagy. *Nature* 2011, 471:74–79
  50. CHEN H, MA Z, VANDERWAAL RP, FENG Z, GONZALEZ-SUAREZ I, WANG S ET AL. The mTOR inhibitor rapamycin suppresses DNA double-strand break repair. *Radiat Res* 2011, 175:214–224
  51. SIGGENS L, FIGG N, BENNETT M, FOO R. Nutrient deprivation regulates DNA damage repair in cardiomyocytes via loss of the base-excision repair enzyme OGG1. *FASEB J* 2012, 26:2117–2124
- Corresponding author:*  
V. Zoumpourlis, Institute of Biology, Medicinal Chemistry and Biotechnology, National Hellenic Research Foundation, 48 Vassileos Constantinou Ave., 116 35 Athens, Greece  
e-mail: vzub@ie.gr