

# 自噬相关基因 *ATG5* 在肿瘤发生发展及治疗中的作用

张玉梅<sup>1,2</sup>, 冯 凡<sup>2</sup>, 林方方<sup>1,2</sup>, 许文标<sup>2</sup>, 沈慧玲<sup>3</sup>

(1. 江苏大学医学院, 江苏 镇江 212013; 2. 江苏大学附属第四医院, 江苏 镇江 212001;

3. 江苏大学附属人民医院, 江苏 镇江 212002)

**摘要:** 自噬是细胞质大分子或细胞器在溶酶体中降解以维持细胞平衡的过程, 在肿瘤的生物过程中起着重要作用。自噬相关基因 5 (autophagy-related gene 5, *ATG5*) 是自噬体形成关键调控者之一, 近年来, 许多研究报道 *ATG5* 在多种肿瘤中的表达不尽相同, 对肿瘤的影响也并不一致。文章就 *ATG5* 在肿瘤发生发展及治疗和预后中的作用作一综述。

**关键词:** *ATG5*; 自噬; 肿瘤

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2018)10-0774-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2018.10.A007

## Roles of Autophagy-related Gene 5(*ATG5*) in Tumor Development, Treatment and Prognosis

ZHANG Yu-mei<sup>1,2</sup>, FENG Fan<sup>2</sup>, LIN Fang-fang<sup>1,2</sup>, XU Wen-bao<sup>2</sup>, SHEN Hui-ling<sup>3</sup>

(1. Medical College of Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China; 2. The Fourth Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212001, China; 3. People's Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang 212002, China)

**Abstract:** Autophagy is the process of degradation of cytoplasmic macromolecules or organelles in lysosomes to maintain cell balance and plays an important role in tumor biology. Autophagy-related gene 5 (*ATG5*) is one of the key regulators of autophagosome formation. In recent years, many studies have reported that the expression of *ATG5* in various tumors is not the same, and its effect on tumors is different. The role of *ATG5* in tumor development, treatment and prognosis are reviewed in this article.

**Key words:** *ATG5*; autophagy; cancer

细胞自噬是一个高度保守的代谢途径, 能通过降解异常蛋白质和细胞器来维持细胞稳态。在正常情况下, 自噬的活性处于基础水平, 而当细胞处于饥饿状态、低氧应激或激素剥夺等情况时, 自噬活性迅速上调<sup>[1]</sup>。而当自噬发生异常时经常会导致各种疾病, 如心血管疾病<sup>[2]</sup>、神经退行性病变<sup>[3]</sup>以及癌症<sup>[4]</sup>等。鉴于肿瘤的高发病率及难治性, 自噬与肿瘤的研究越来越多, 结果发现作为维持细胞自稳态的自噬在肿瘤的进展及治疗中有着重要的意义。细胞自

噬过程主要受自噬相关基因的调控, 迄今为止, 已经在酵母中鉴定了超过 36 种自噬特异性调控基因<sup>[5]</sup>, 其中大多在哺乳动物有同源基因存在, 而参与自噬体形成的关键调控者之一, *ATG5* 一直受到较高的关注。在自噬体成熟过程中需要两个独特的蛋白质缀合物, 其中包括 *ATG5* 通过泛素样系统与 *ATG12* 缀合最终形成 *ATG12-ATG5-ATG16L1* 复合物, 决定膜弯曲的方向, 促进前自噬体膜的延伸和扩展, 随后酯化和激活细胞自噬, 是自噬延伸阶段中重要的不可或缺的部分<sup>[6]</sup>。除自噬激活外, *ATG5* 还参与细胞死亡进程, *ATG5* 的异常表达使细胞对凋亡刺激敏感, 包括抗癌剂<sup>[7]</sup>。*ATG5* 已然成为近年来的研究热点, 它在多种肿瘤中的表达水平均有变化, 并且与肿

收稿日期: 2018-07-18; 修回日期: 2018-08-06

基金项目: 国家自然科学基金 (81672913); 江苏省自然科学基金 (BK20141288); 江苏省高层次人才“六个一工程”科研项目 (LGY2017021)

通讯作者: 沈慧玲, E-mail: shenhuilin0826@163.com

瘤的发生发展等密切相关,但相关研究进展却鲜有报道,本文从 *ATG5* 在肿瘤发生发展、治疗及预后中作用的几个方面进行综述。

## 1 *ATG5* 对肿瘤发生发展的影响

自噬已被认为在肿瘤发生发展中起着重要作用,其对肿瘤而言是把双刃剑。一些数据倾向于自噬抑制肿瘤发生,而其他证据表明自噬能够触发肿瘤起始并保护肿瘤细胞免受凋亡<sup>[8]</sup>,这在 *ATG5* 对肿瘤发生发展的影响上有很好的体现。而在不同的肿瘤中 *ATG5* 的表达情况不同,其表达高低对肿瘤发生发展的影响也不同。

### 1.1 *ATG5* 表达下调

Cho 等<sup>[9]</sup>在研究 *ATG5* 在结直肠癌临床病理学中作用时,发现除结肠直肠癌组织外,*ATG5* 的表达在结肠癌细胞系中也显著下调,这意味着 *ATG5* 可能起抑制结直肠癌发生的作用。在胃癌细胞及组织中 *ATG5* 表达相对于正常胃黏膜上皮细胞和癌旁组织较低<sup>[10]</sup>,同时在肝癌组织中也有类似表达<sup>[11]</sup>,并且 *ATG5* 可受 miR-181a 靶向调控影响自噬活性,因而可能参与胃癌、肝癌的发生发展。近来,还有研究发现 *ATG5* 的表达下调有助于早期皮肤黑色素瘤的发生<sup>[12]</sup>,还逆转因 lncRNA GAS8-AS1 介导自噬激活而导致的乳头状甲状腺癌细胞死亡<sup>[13]</sup>。由此可看出 *ATG5* 表达下调有利于部分肿瘤的发生发展。

### 1.2 *ATG5* 表达上调

研究表明 *ATG5* 在部分肿瘤中表达上调对肿瘤的发生发展也有影响。Ge 等<sup>[14]</sup>发现几种胃癌细胞株中 *ATG5* 蛋白表达均高于正常胃黏膜上皮细胞株。王婷等<sup>[15]</sup>表明 *ATG5* 在卵巢癌中表达与良性卵巢肿瘤及交界性卵巢肿瘤相比明显升高,下调 SKOV3 细胞的 *ATG5* 表达水平后其增殖能力明显受到抑制。另外,李新等<sup>[16]</sup>也在检测 50 例前列腺上皮内瘤变组织(PIN)、69 例前列腺癌(PCa)、30 例良性前列腺增生(BPH)中 *ATG5* 的表达情况时发现 *ATG5* 的表达上调可能在前列腺癌的发生发展中起作用。Gu 等<sup>[17]</sup>阐明了在骨肉瘤中 DICER1-AS1 的敲低降低了 *ATG5* 表达水平,同时肿瘤的增殖和侵袭能力受到抑制,这为骨肉瘤的发生提供了新的见解。同样地,在表达融合癌基因 *MLL-AF9* 的急性粒细胞白血病

(AML)小鼠模型中也发现 *ATG5* 的体内缺失增加了分化的恶性骨髓细胞的凋亡,延长了小鼠模型的存活,有利于进一步探索 *ATG5* 缺失对 AML 的恶性转化和发展的影响<sup>[18]</sup>。类似的结果在胶质瘤<sup>[19]</sup>等其他肿瘤中也有所发现,总的来说 *ATG5* 的高表达也可促进肿瘤的发生发展。

### 1.3 *ATG5* 以其他方式参与肿瘤的发生发展

有研究表明,称为外来体的胞外囊泡也涉及癌症转移,而自噬相关基因(如 *ATG5* 和 *Atg16L1*)对外泌体产生的影响尚未被研究过,并且公布的其他 *ATG* 基因对外泌体产生影响的数据是矛盾的。因此 Guo 等<sup>[20]</sup>就 *ATG5* 展开了研究,结果发现,*ATG5* 是外泌体产生所必需的,但这与 *ATG7* 和经典自噬无关,其依赖性控制外泌体产生增加了乳腺癌细胞的体外迁移,并在乳腺癌的原位模型中促进体内转移。另外,在人类已知的 16 种 *ATG* 基因中有 4 种(*ATG2B*、*ATG5*、*ATG9B* 和 *ATG12*)具有 7 个或更多核苷酸的单核苷酸重复序列,而具有单核苷酸重复的基因的移码突变是具有微卫星不稳定性(MSI)的癌症的特征。其中具有单核苷酸重复的 *ATG5* 的移码突变在具有高微卫星不稳定性(MSI-H)的胃癌和结肠直肠癌中是常见的,并且表明这些突变可能通过放松自噬过程来促成癌症发展<sup>[21]</sup>。同时,*ATG5* 的核苷酸变化与肾肿瘤的病理分级有关<sup>[22]</sup>。

以上研究结果表明无论是通过调节表达量,还是影响外泌体的产生,又或是移码突变,*ATG5* 都能对肿瘤产生重要影响。但其对肿瘤发生发展的影响具有两面性,可能与其所处的具体环境、癌症类型等有关,具体的影响机制还有待深入研究。

## 2 *ATG5* 在肿瘤治疗中的作用

*ATG5* 表达高低在肿瘤治疗中的作用也并不一致。早期研究表明,自噬基因(*ATG5*、*ATG7*)的缺失或减少,能促进肿瘤炎症反应和耐药性增加<sup>[23]</sup>,前文也提到通过调控 *ATG* 的表达可影响肿瘤的增殖,这为肿瘤的治疗提供新思路。至今,已有许多文献研究 *ATG5* 在肿瘤治疗中的作用,且在部分肿瘤中已取得了进展。研究发现下调 *ATG5* 抑制自噬后能增强南蛇藤醇对肺癌细胞的毒性作用<sup>[24]</sup>,并能促进 A549 人肺癌细胞中顺铂诱导的凋亡性细胞死亡<sup>[7]</sup>。郑展

等<sup>[25]</sup>也发现肺岩宁通过降低 *ATG5*、*ATG7* 的表达可逆转顺铂诱导的 A549 人肺癌细胞保护性自噬,从而发挥抗癌作用。在肝癌的治疗研究中发现,干扰 *ATG5* 介导的自噬下调增强了去甲斑蝥素(NCTD)<sup>[26]</sup>和七叶皂苷(Aescin)<sup>[27]</sup>的抗癌效果,而且 PU.1/microRNA-142-3p 通过靶向调控 *ATG5* 和 *ATG16L1*,能改变肝癌细胞对索拉非尼的抗性<sup>[28]</sup>。*ATG5* 表达上调在胃癌中起到保护性自噬的作用,参与了肿瘤的化学耐药性<sup>[14]</sup>。此外,*ATG5* 的杂合性缺失<sup>[29]</sup>或受到 miR-216b 的靶向抑制<sup>[30]</sup>增强了黑色素瘤对靶向治疗 [例如在临床中使用的 BRAF 抑制剂达拉非尼(dabrafenib)、维莫非尼(vemurafenib)]的反应。在宫颈鳞癌中,阿魏酸(ferulic acid,FA)可通过下调 *ATG5* 等自噬相关基因的表达发挥抗癌作用<sup>[31]</sup>,且将CRISPR/Cas9 基因组编辑的 HeLa 细胞系中的 *ATG5* 敲除会导致光动力学治疗(PDT)介导的细胞毒性增加<sup>[32]</sup>。同样,用 CRISPR/CAS9 敲除胶质母细胞瘤患者肿瘤细胞中的 *ATG5* 基因后再联合钙动员化合物进行治疗,肿瘤细胞凋亡明显增加<sup>[33]</sup>。Wang 等<sup>[34]</sup>发现敲除 *ATG5* 联合卡瓦胡椒素 B(flavokawain B,FKB)治疗,显著抑制多形性胶质母细胞瘤的生长。研究还发现下调 *ATG5* 明显增强醋酸阿比特龙(AA)对晚期前列腺癌<sup>[35]</sup>以及塞来昔布对骨肉瘤<sup>[36]</sup>的治疗效果。

然而,在另外一些研究中却得出与上述相反的作用。*ATG5* 表达下调,使癌症化学预防剂异硫氰酸苯乙酯(PEITC)介导的前列腺癌细胞的凋亡性细胞死亡显著减少<sup>[37]</sup>,并可抑制了 d-柠檬烯诱导的肺癌细胞<sup>[38]</sup>以及芳基萘醛木酚素 Justicidin A 诱导的人结直肠癌细胞的凋亡<sup>[39]</sup>,并可减弱 Bcl-2 家族的疏水性小分子抑制剂甲磺酸酯(obatoclox)对腺样囊性癌的细胞毒性<sup>[40]</sup>。CRISPR/Cas9 敲除 *ATG5* 能部分地从 AT101(一种来自棉花种子的天然化合物)诱导的细胞死亡中拯救神经胶质瘤细胞<sup>[41]</sup>。肺癌细胞中 *ATG5* 或 *Beclin 1* 的基因敲低,降低了舍曲林和厄洛替尼组合方案的功效<sup>[42]</sup>。通过 RNA 干扰对自噬调节因子 *ATG5* 的遗传沉默扰乱了系统性阿黑皮素原(pro opiomelanocortin,POMC)衍生肽  $\alpha$ -MSH 诱导的黑素瘤细胞凋亡<sup>[43]</sup>。另外,在 AML 分化受损的细胞中检测到 *ATG5* 等自噬相关基因表达受抑,恢复这些基因表达有利于分化受损的治疗<sup>[44]</sup>。有趣的是,研究发现 *ATG5* 的缺失还能使肾细胞癌对索拉非尼产

生抗性模式,不利于治疗<sup>[45]</sup>。

以上研究提示,*ATG5* 与肿瘤治疗密切相关,可通过调控 *ATG5* 表达提高疗效。但对于同一种癌症的不同治疗,*ATG5* 发挥不同的作用。因此,将其运用于肿瘤的临床治疗时不仅要需要考虑肿瘤的类型,还需考虑联合药物的性能或其他治疗手段的作用机制等。

### 3 *ATG5* 在肿瘤预后中的作用

*ATG5* 可作为肿瘤预后指标的研究也有报道。有研究通过数据库软件统计分析发现了高表达 *ATG5* 的卵巢癌患者预后明显比低表达 *ATG5* 的患者预后差<sup>[15]</sup>。Ge 等<sup>[14]</sup>研究发现 *ATG5* 表达与胃壁浸润深度、TNM 分期、胃癌远处转移以及所研究胃癌队列的总体存活率和无病生存期显著相关,这表明 *ATG5* 的表达可能是胃癌治疗的独立预后标志物。Yang 等<sup>[46]</sup>调查研究了 *ATG5* 基因的 20 个单核苷酸多态性(SNPs)与早期食管鳞癌(ESCC)患者预后之间的关联,结果发现 3 个 SNPs 与早期 ESCC 患者的预后显著相关,其中 *ATG5* rs1322178 和 rs3804329 均可预测患者早期远处转移。与邻近的正常组织相比,在 ESCC 肿瘤组织中观察到 *ATG5* 的表达增加,且呈现出与患者不良预后相关的趋势。因此推断 *ATG5* 的遗传多态性和基因表达可作为早期 ESCC 患者的预后指标。在乳腺癌研究中,构建风险预测模型进行 Cox 多变量分析,发现 *ATG5* 和 200kD 的 FAK 家族激酶相互作用蛋白(FIP200)与无病生存期(DFS)延长相关,确定了 *ATG5* 和 FIP200 对乳腺癌患者的预后意义<sup>[47]</sup>。接着又有研究表明 *ATG5* rs473543 基因型可作为预测接受蒽环类和/或紫杉类方案辅助化疗的早期三阴性乳腺癌(TNBC)患者复发的潜在标志物<sup>[48]</sup>。虽然相关研究不多,但可发现 *ATG5* 在一些常见癌症的预后中都发挥至关重要的作用,并且倾向于 *ATG5* 高表达提示不良预后。

### 4 结 语

综上所述,肿瘤的发生发展与自噬活动的异常密切相关,*ATG5* 在其中起到重要作用,可以作为部分肿瘤的生物标记应用于临床,同时对预测患者



预后有一定的参考价值。但是,从 *ATG5* 与肿瘤的研究中可以发现,*ATG5* 在胃癌中既有高表达又有低表达的情况,并且不同的研究表明在同一种癌症中下调 *ATG5* 既可有利于肿瘤的治疗,又能减弱疗效,如肺癌、肝癌、前列腺癌等。由于 *ATG5* 的作用机制复杂且不甚明确,对此我们暂且考虑这些现象可能与各种通路间的相互作用、个体差异、肿瘤微环境、实验环境条件、抗癌药物作用机制不同等诸多因素有关。同时,在自噬信号调控通路中还有多种自噬相关基因,*ATG5* 作为其中一员可在肿瘤中发挥至关重要的作用,我们猜想其他 *ATG* 是否也有类似功能,若抑制或敲除 *ATG10*、*ATG12* 或 *ATG16L1* 等是否能减弱自噬活性?又是否有助于肿瘤治疗,成为肿瘤预后的标志物?这些问题都值得我们深入研究。当然,对 *ATG5* 与肿瘤的关系还远不止这些,它所扮演的许多关键角色还有待于我们去进一步研究。总之,研究 *ATG5* 在肿瘤中的作用及具体机制,有助于我们进一步了解自噬与肿瘤发生发展的关系,为肿瘤的预防、治疗提供新的思路 and 想法。

## 参考文献:

- [1] Yorimitsu T, Klionsky DJ. Autophagy: molecular machinery for self-eating[J]. Cell Death Differ, 2005, 12(Suppl 2): 1542-1552.
- [2] Lampert MA, Gustafsson ÅB. Balancing autophagy for a healthy heart[J]. Curr Opin Physiol, 2018, 1: 21-26.
- [3] Suresh SN, Vijaya V, Shruthi S, et al. Neurodegenerative diseases: model organisms, pathology and autophagy [J]. J Genet, 2018, 97(3): 679-701.
- [4] Rybstein MD, Pedro BS, Kroemer G, et al. The autophagic network and cancer[J]. Nat Cell Biol, 2018, 20(3): 243-251.
- [5] Mochida K, Oikawa Y, Kimura Y, et al. Receptor-mediated selective autophagy degrades the endoplasmic reticulum and the nucleus[J]. Nature, 2015, 522(7556): 359-362.
- [6] Vij A, Yennamalli RM, Changotra H. Non-synonymous single nucleotide polymorphisms of *ATG5* destabilize *ATG12-ATG5/ATG16L1* complex: an enzyme with E3 like activity of ubiquitin conjugation system [J]. Meta Gene, 2017, 13: 38-47.
- [7] Chen J, Zhang L, Zhou H, et al. Inhibition of autophagy promotes cisplatin-induced apoptotic cell death through *ATG5* and Beclin 1 in A549 human lung cancer cells[J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6859-6865.
- [8] Bhutia SK, Mukhopadhyay S, Sinha N, et al. Autophagy: cancer's friend or foe[J]. Adv Cancer Res, 2013, 118: 61-95.
- [9] Cho DH, Jo YK, Kim SC, et al. Down-regulated expression of *ATG5* in colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2012, 32(9): 4091-4096.
- [10] Zhou Y, Nie YQ, Lin Y, et al. Expression and clinical significance of miR-181a and its target gene *ATG5* in gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2016, 25(3): 276-278. [周艺, 聂玉强, 林泳, 等. miR-181a 及其靶基因 *ATG5* 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(3): 276-278.]
- [11] Yang J, He Y, Zhai N, et al. MicroRNA-181a inhibits autophagy by targeting *ATG5* in hepatocellular carcinoma[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2018, 23: 388-396.
- [12] Liu H, He Z, Von R T, et al. Down-regulation of autophagy-related protein 5(*ATG5*) contributes to the pathogenesis of early-stage cutaneous melanoma [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(202): 202ra123.
- [13] Qin Y, Sun W, Zhang H, et al. LncRNA GAS8-AS1 inhibits cell proliferation through *ATG5*-mediated autophagy in papillary thyroid cancer[J]. Endocrine, 2018, 59(3): 555-564.
- [14] Ge J, Chen Z, Huang J, et al. Upregulation of autophagy-related gene-5 (*ATG-5*) is associated with chemoresistance in human gastric cancer[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e110293.
- [15] Wang T, Lai HL, Zhu T. Study on the expressions of autophagy-related gene 5 in patients with ovarian tumors and its significance in proliferation of ovarian cancer SKOV3 cell line [J]. Maternal and Child Health Care of China, 2015, 30(5): 766-769. [王婷, 赖慧玲, 朱涛. 自噬相关基因 5 在卵巢肿瘤患者中的表达及对卵巢癌细胞系 SKOV3 增殖影响的意义研究 [J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(5): 766-769.]
- [16] Li X, Li C, Zhu LH. Correlation of autophagy-associated gene *Atg5* with tumorigenesis of prostate cancer[J]. National Journal of Andrology, 2015, 21(1): 31-34. [李新, 李欣, 朱璐宏. 自噬相关基因 *Atg5* 与前列腺癌发生的相关性分析[J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(1): 31-34.]
- [17] Gu Z, Hou Z, Zheng L, et al. LncRNA DICER1-AS1 promotes the proliferation, invasion and autophagy of osteosarcoma cells via miR-30b/*ATG5* [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 104: 110-118.
- [18] Liu Q, Chen L, Atkinson JM, et al. *ATG5*-dependent autophagy contributes to the development of acute myeloid leukemia in an MLL-AF9-driven mouse model [J]. Cell Death Dis, 2016, 7(9): e2361.
- [19] Wu ZY, Wei N. Knockdown of *PLK1* inhibits invasion and promotes apoptosis in glioma cells through regulating autophagy[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(9): 2723-2733.
- [20] Guo H, Chitiprolu M, Roncovic L, et al. *ATG5* disassociates the V1V0-ATPase to promote exosome production and tumor metastasis independent of canonical macroautophagy[J]. Dev Cell, 2017, 43(6): 716-730.
- [21] Mi RK, Min SK, Ji EO, et al. Frameshift mutations of autophagy-related genes *ATG2B*, *ATG5*, *ATG9B* and *ATG12* in gastric and colorectal cancers with microsatellite instability[J]. J Pathol, 2010, 217(5): 702-706.

- [22] Yu Z, Ma J, Li X et al. Autophagy defects and related genetic variations in renal cell carcinoma with eosinophilic cytoplasmic inclusions[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9972.
- [23] Karin M, Clevers H. Reparative inflammation takes charge of tissue regeneration[J]. *Nature*, 2016, 529(7586):307–315.
- [24] Zeng XG, Ge MJ. Knock-down ATG5 gene inhibits autophagy and enhances celastrol-induced apoptosis in human lung cancer cell H1299 [J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2017, 37(4):531–536.[曾晓刚, 葛明建. ATG5 敲低后抑制人肺癌细胞 H1299 自噬并增强南蛇藤素诱导的细胞凋亡[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(4):531–536.]
- [25] Zheng Z, Ma Y, Wang Q, et al. Cisplatin induced protective autophagy in A549 lung cancer cells and effects of Feiyanning decoction on expressions of autophagy proteins Atg5 and Atg7[J]. *Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2018, 52(4):77–80.[郑展, 马玥, 王青, 等. 顺铂诱导肺癌 A549 细胞保护性自噬及肺岩宁对自噬蛋白 ATG5、ATG7 的影响 [J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(4):77–80.]
- [26] Xiong X, Wu M, Zhang H, et al. ATG5 siRNA inhibits autophagy and enhances norcantharidin-induced apoptosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(4):1321–1328.
- [27] Li B, Wu GL, Dai W et al. Aescin-induced reactive oxygen species play a pro-survival role in human cancer cells via ATM/AMPK/ULK1-mediated autophagy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 10:1–11.
- [28] Zhang K, Chen J, Zhou H, et al. PU.1/microRNA-142-3p targets ATG5/ATG16L1 to inactivate autophagy and sensitize hepatocellular carcinoma cells to sorafenib [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(3):312.
- [29] Garcíafernández M, Karras P, Checinska A, et al. Metastatic risk and resistance to BRAF inhibitors in melanoma defined by selective allelic loss of ATG5 [J]. *Autophagy*, 2016, 12(10):1776–1790.
- [30] Luo M, Wu L, Zhang K, et al. miR-216b enhances the efficacy of vemurafenib by targeting Beclin-1, UVRAG and ATG5 in melanoma[J]. *Cell Signal*, 2018, 42:30–43.
- [31] Gao J, Yu H, Guo W et al. The anticancer effects of ferulic acid is associated with induction of cell cycle arrest and autophagy in cervical cancer cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18(10):102.
- [32] Domagala A, Stachura J, Gabrysiak M, et al. Inhibition of autophagy sensitizes cancer cells to Photofrin-based photodynamic therapy[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):210.
- [33] Vu HT, Kobayashi M, Hegazy AM, et al. Autophagy inhibition synergizes with calcium mobilization to achieve efficient therapy of malignant gliomas[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8):2497–2508.
- [34] Wang J, Qi Q, Zhou W, et al. Inhibition of glioma growth by flavokawain B is mediated through endoplasmic reticulum stress induced autophagy [J]. *Autophagy*, 2018. [Epub ahead of print]
- [35] Mortezaei A, Salemi S, Kranzbühler B, et al. Inhibition of autophagy significantly increases the antitumor effect of Abiraterone in prostate cancer[J]. *World J Urol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [36] Zhou P, Li Y, Li B, et al. Autophagy inhibition enhances celecoxib-induced apoptosis in osteosarcoma [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(8):997–1006.
- [37] Bommarreddy A, Hahm ER, Xiao D, et al. ATG5 regulates phenethyl isothiocyanate-induced autophagic and apoptotic cell death in human prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(8):3704–3712.
- [38] Yu X, Lin H, Wang Y, et al. D-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer[J]. *Oncol Targets Ther*, 2018, 11(4):1833–1847.
- [39] Won SJ, Yen CH, Liu HS, et al. Justicidin A-induced autophagy flux enhances apoptosis of human colorectal cancer cells via class III PI3K and ATG5 pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(4):930–946.
- [40] Liang L, Ma B, Liang Y, et al. Obatoclax induces Beclin 1- and ATG5-dependent apoptosis and autophagy in adenoid cystic carcinoma cells[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(4):470–477.
- [41] Meyer N, Zielke S, Michaelis JB, et al. AT 101 induces early mitochondrial dysfunction and HMOX1 (heme oxygenase 1) to trigger mitophagic cell death in glioma cells[J]. *Autophagy*, 2018, 14(10):1693–1709.
- [42] Jiang X, Lu W, Shen X, et al. Repurposing sertraline sensitizes non-small cell lung cancer cells to erlotinib by inducing autophagy[J]. *JCI Insight*, 2018. [Epub ahead of print]
- [43] Wu JC, Tsai HE, Liu GS, et al. Autophagic cell death participates in POMC-induced melanoma suppression[J]. *Cell Death Discov*, 2018, 5(2):11.
- [44] Jin J, Britschgi A, Schlöfli AM, et al. Low Autophagy (ATG) gene expression is associated with an immature AML blast cell phenotype and can be restored during AML differentiation therapy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:1482795.
- [45] Serrano-Oviedo L, Ortega-Muelas M, García-Cano J, et al. Autophagic cell death associated to Sorafenib in renal cell carcinoma is mediated through Akt inhibition in an ERK1/2 independent fashion[J]. *PLoS One*, 2018. [Epub ahead of print]
- [46] Yang PW, Hsieh MS, Chang YH, et al. Genetic polymorphisms of ATG5 predict survival and recurrence in patients with early-stage esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53):91494–91504.
- [47] Wang L, Yao L, Zheng Y Z, et al. Expression of autophagy-related proteins ATG5 and FIP200 predicts favorable disease-free survival in patients with breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 458(4):816–822.
- [48] Li M, Ma F, Wang J, et al. Genetic polymorphisms of autophagy-related gene 5 (ATG5) rs473543 predict different disease-free survivals of triple-negative breast cancer patients receiving anthracycline- and/or taxane-based adjuvant chemotherapy[J]. *Chin J Cancer*, 2018, 37(1):4.