

文章编号: 1004-0374(2011)04-0329-06

· 评述与综述 ·

## 程序性细胞死亡与肿瘤

赵 萍, 王 攀, 王筱冰\*

(陕西师范大学生命科学院, 西安 710062)

**摘 要:** 程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD) 是指由基因控制的细胞自主的有序性死亡方式, 涉及一系列基因的激活、表达以及调控等。目前, 经典细胞凋亡被称为 I 型 PCD, 而自噬性细胞死亡称为 II 型 PCD, 坏死样程序性细胞死亡则被称为 III 型 PCD, 它们在肿瘤的发生、发展及治疗过程中起非常重要的作用。该文结合国内外最新研究进展主要针对不同细胞死亡模式及其相互作用、关键作用蛋白, 细胞自噬与肿瘤发生, 细胞自噬、凋亡与肿瘤治疗作一简要综述, 并展望发展前景, 提出在肿瘤治疗中如何利用不同死亡模式的协同作用最大限度地发挥其临床应用价值。

**关键词:** 程序性细胞死亡; 细胞凋亡; 细胞自噬; 肿瘤

**中图分类号:** Q255; R730.23 **文献标识码:** A

## Programmed cell death and cancer

ZHAO Ping, WANG Pan, WANG Xiao-Bing\*

(College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

**Abstract:** Programmed cell death (PCD) is genetically regulated cell death, involving a series of gene activation, expression and regulation. Currently, the classical apoptosis is considered as type I PCD, whereas autophagic cell death is type II PCD, necrosis-like programmed cell death is III PCD. These modes of cell death play important roles in tumorigenesis, development, and therapeutics. With the most frontier studies in the field, this review mainly discuss cross-talk between apoptosis and autophagy, key interaction proteins, autophagy and tumorigenesis, cell autophagy, apoptosis and cancer therapy. We also further propose some ideas about how to use the favorable factor of autophagy to enhance the efficacy of cancer therapy from the clinical views.

**Key words:** programmed cell death; apoptosis; autophagy; tumor

程序性细胞死亡是有机体在漫长的进化过程中发展起来的一种细胞自杀机制, 在清除无用、多余或癌变的细胞, 维持机体内环境稳态方面发挥重要作用。程序性细胞死亡调控机制的失调与肿瘤的发生密切相关。大量研究表明, 细胞凋亡只是程序性细胞死亡中发现较早、研究较深入的一种机制<sup>[1]</sup>。另外, 活性氧、钙超载等情况也会导致非凋亡依赖性的程序性细胞死亡发生, 如自噬性细胞死亡<sup>[2]</sup>、坏死样程序性细胞死亡<sup>[3]</sup>。

### 1 细胞凋亡

凋亡性程序性细胞死亡即经典细胞凋亡, 也称为 I 型程序性细胞死亡, 是一种在生理或某些病理

条件下由基因控制的单个细胞温和死亡形式<sup>[1]</sup>, 目前对细胞凋亡的形态学、参与分子及调控机制的研究较多。凋亡细胞的典型形态学特点表现为细胞皱缩、体积缩小, 磷脂酰丝氨酸外翻、胞质浓缩, 部分细胞器、核糖体和核碎片被细胞膜包裹形成凋亡小体, 细胞核染色质凝集、边缘化核 DNA 大规模片断化等。主要的细胞凋亡调控通路 (图 1) 包括线

收稿日期: 2010-09-10; 修回日期: 2010-11-09

基金项目: 国家自然科学基金项目(81000999, 10904087)

\*通讯作者: E-mail: wangxiaobing@snnu.edu.cn; Tel: 029-85310275

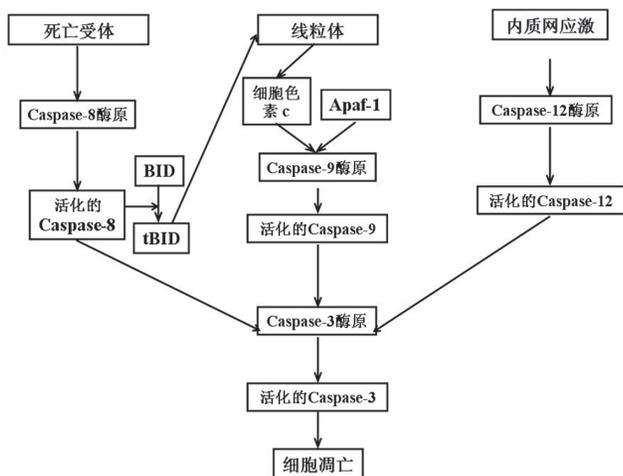


图1 细胞凋亡的主要通路

粒体途径和膜受体途径，并且二者之间存在相互联系最后汇聚到同一通路，即活化的 Caspase-8、Caspase-9 等切割激活 Caspase-3，最终导致细胞凋亡。另外，由 Caspase-12 介导的内质网凋亡通路在胞内钙离子应激反应引发的细胞凋亡过程中也起重要作用<sup>[4]</sup>。

## 2 细胞自噬

自噬 (autophagy) 是真核细胞通过降解其自身的细胞质和细胞器实行“自我消化”的一系列生化过程<sup>[5]</sup>。在这个过程中，首先是细胞质和细胞器被双层膜包裹形成自噬泡，然后再与溶酶体融合形成自噬溶酶体，最终使被包裹的细胞质和细胞器降解为生物大分子返回到细胞质被重新利用。相对于主要降解短寿命蛋白的泛素—蛋白酶体系统，自噬被认为是参与绝大多数长寿命蛋白质降解的途径。在正常条件下，自噬发生的基础水平是非常低的。细胞在受到外界条件的刺激 (如饥饿、激素作用、低氧、高温、辐射、病原体感染) 或在内部条件发生变化 (如内质网应激、细胞器损伤、过多的胞质成分积聚) 时都可以产生自噬<sup>[6]</sup>。研究表明，自噬在细胞存活与死亡中是双刃剑<sup>[7]</sup>。适度自噬通过平衡细胞合成和分解代谢以稳定细胞内环境，对维持细胞存活有积极作用。然而，过度自噬可以导致细胞程序性死亡，称为 II 型程序性细胞死亡。自噬与细胞凋亡和坏死之间存在明显的形态学差异，而同时又有密不可分的内在分子联系<sup>[8]</sup>。

## 3 坏死样程序性细胞死亡

经典的理论认为，细胞凋亡是程序化的，而细

胞坏死则是被动的。然而，最新研究表明坏死不都是非程序性的，很多信号通路可以调控坏死的发生。Yuan 等通过高通量筛选，鉴定了一种化学因子 necrostatin-1，能够抑制 TNF 诱导的细胞坏死，这为坏死也可以为程序性细胞死亡提供了有力证据<sup>[9]</sup>。在细胞死亡初期有许多蛋白质被表达或激活，随之表现出坏死的特征，如胞膜破坏、各种细胞器肿胀等，这种坏死样程序性细胞死亡通常被称为 III 型程序性细胞死亡。它与经典细胞凋亡之间有很大的区别，一般无染色质的凝聚或者只有疏松的点状分布，无 Caspase 的活化等。

## 4 细胞自噬与凋亡相互作用机制

细胞自噬的研究是最近几年生命科学领域的一个新课题。自噬在一定治疗条件下的肿瘤细胞中可以被激活，在一些刺激因子作用下，当肿瘤细胞中的自噬活性超过某一阈值就会大量降解蛋白质与细胞器导致细胞自噬性死亡，从而产生抗肿瘤效应。研究表明自噬的调控机制非常复杂，参与自噬的信号途径和凋亡通路相互交错影响<sup>[10]</sup>，自噬与凋亡可能存在相互依存或转换关系；可先后发生或同时共存于同一细胞；相同诱导因素在不同细胞中可分别诱发自噬或凋亡。

自噬与凋亡之间的关系大致有 3 种：(1) 自噬为凋亡所需，此时细胞死亡可以被自噬抑制剂如 3-甲基腺嘌呤所抑制，但不能被凋亡抑制剂所抑制；(2) 自噬抑制凋亡，保护细胞；(3) 自噬与凋亡共同促进细胞死亡，此时不论抑制自噬或凋亡细胞均转为另一条细胞死亡途径。但自噬与凋亡之间相互转换的具体作用机制尚不明确，随着自噬的分子机制和信号转导途径的深入研究，已发现一些自噬蛋白和凋亡蛋白相互作用，影响细胞死亡的复杂信号转导途径。

### 4.1 Beclin 1

Beclin 1 是调控自噬的重要基因<sup>[11]</sup>，有研究表明，乳腺癌 MCF-7 细胞存在内源性 Beclin 1 蛋白缺失，向 MCF-7 中导入 Beclin 1 可以提高细胞自噬活性并抑制肿瘤生长<sup>[12]</sup>。研究发现，Beclin 1 蛋白与 Bcl-2 家族成员 Bcl-2 可以形成复合物调控自噬。Bcl-2 结合 Beclin 1 后降低了 Beclin 1 诱导细胞自噬的能力<sup>[13]</sup>。营养缺乏时，Beclin 1-Bcl-2 复合物分离，Beclin 1 释放出来，参与自噬激活，从而抑制细胞增殖。Pattingre 等<sup>[14]</sup>研究发现，Bcl-2 可以结合于 Beclin 1 上的 Bcl-2 结构域，Bcl-2 和 Beclin 1 上的

相应结构域突变均能使两者分离促进自噬。有报道称 Beclin 1 可通过增强 Caspase-9 的活性加强化疗药物 CDDP 诱导的人胃癌细胞 MKN28 的凋亡, 说明作为自噬重要调控基因的 Beclin 1 也可参与细胞凋亡的调控<sup>[15]</sup>。

#### 4.2 Atg5

Atg5 通常作为细胞自噬特异性基因参与细胞自噬小泡的扩张并完成泛素化融合系统, 在细胞凋亡过程中也起重要作用。在细胞死亡刺激下, Atg5 可以被 Calpain 剪切促进线粒体依赖性细胞凋亡, 并且 Atg5 的剪切不依赖细胞类型和凋亡刺激。在凋亡细胞中, Calpain 的活化和 Atg5 的剪切具有普遍性。研究发现 Calpains 可以剪切 Atg5 形成一个 N 末端相对分子质量为 24 k 的片段, 剪切后的片段由胞浆转运到线粒体, 与线粒体膜上抗凋亡蛋白 Bcl-XL 相互作用, 促进 Bax-Bax 复合物的形成, 刺激细胞色素 C 释放和 Caspase 活化, 并且 Bcl-2 可以抑制 Atg5 诱导的这一系列事件的发生<sup>[16,17]</sup>。

#### 4.3 Bcl-2 家族蛋白

抗凋亡蛋白 Bcl-2 除了可以抑制细胞凋亡外, 还可以抑制自噬。Luo 和 Rubinsztein<sup>[18]</sup> 研究表明, 由促凋亡蛋白 Bax 诱导的细胞凋亡可以通过增强 Caspase 介导的 Beclin 1 剪切 (在 D149 位点处) 抑制细胞自噬发生。抗凋亡蛋白 Bcl-XL 可通过与 Beclin 1 相互作用负性调控细胞自噬, 而促凋亡蛋白 BH3-only 可以逆转这一抑制效应。当细胞过表达 Bax 时, 不能发生剪切的 Beclin 1 突变子可以维持细胞本身的自噬活性, 说明 Beclin 1 的剪切是 Caspase 抑制自噬的关键事件。

#### 4.4 IP3R

IP3R 是细胞凋亡的信号调节子, 通过与 Bcl-2 家族蛋白相互作用, 驱动  $Ca^{2+}$  由内质网向线粒体转运, 在维持细胞器的结构和功能方面起重要作用。最新研究表明 IP3R 也参与细胞自噬的调节<sup>[19]</sup>。IP3R 的拮抗剂 xestospongins B 可以通过破坏 IP3R 和 Beclin 1 的复合物进而诱导自噬。当过表达 Bcl-2 时, IP3R 与 Beclin 1 之间的相互作用增强; 当敲除 Bcl-2 基因时, 两者之间的相互作用被抑制; 当用 siRNA 技术干扰 Beclin 1 表达时, 细胞胞浆内和内质网内钙离子水平不受影响, 说明 Beclin 1 对钙离子稳态影响不大; 当过表达与 Beclin 1 相互作用的 IP3R 配体结合结构域时, xestospongins B 或饥饿诱导的自噬被抑制, 表明 IP3R 作为 Beclin 1 复合物的一个新的调节子参与了内质网的信号转导和自噬

体形成的启动。

#### 4.5 PUMA

PUMA 是 P53 依赖型细胞凋亡的关键调节子, PUMA 可以调节 Bax 活性和线粒体外膜通透性。研究表明, PUMA 可以诱导自噬导致受损线粒体的选择性清除, 这一过程依赖于 Bax/Bak 的活化, 并且可以被 Bax 的过表达所抑制<sup>[20]</sup>。这一自噬的诱导过程还伴随细胞色素 C 的释放, 提示 PUMA 在线粒体受损时通过 Bax 诱导线粒体自噬。然而, 抑制 PUMA 或 Bax 诱导的自噬减弱了细胞凋亡应答, 说明在一定条件下, 线粒体的选择性自噬可以增强细胞凋亡。事实上, 在营养缺乏引起自噬的细胞中已观察到去极化的线粒体, 暗示受损线粒体被自噬小体吞噬并降解, 但线粒体损伤在自噬中的具体作用机制尚不清楚。当只有少量线粒体损伤时, 细胞发生自噬并且线粒体被降解; 当更多的线粒体损伤时, 会引起细胞凋亡和死亡。

### 5 坏死样程序性细胞死亡与自噬和凋亡的关系

坏死样程序性细胞死亡是近些年来发现的一种特殊的细胞死亡方式, 也称为 III 型 PCD, 研究相对较少。有研究发现, 其死亡的分子机制与多聚 ADP 核糖聚合酶 (PARP) 的激活相关<sup>[21]</sup>。而凋亡时活化的 Caspase 剪切 PARP 可能对坏死样程序性细胞死亡起抑制作用。同样, 自噬与坏死样程序性细胞死亡之间也存在一定的联系, 但具体相互作用机制尚不清楚<sup>[22]</sup>。

### 6 细胞自噬与肿瘤发生

肿瘤是在细胞分化和增殖调控中出现的多基因紊乱性疾病。自噬在肿瘤发生发展中起重要作用<sup>[23]</sup>。自噬活性在肿瘤细胞中可以增强、不变或减弱。自噬可以负调控细胞增长, 减弱自噬可以促进肿瘤发生; 自噬还可使肿瘤细胞适应缺养环境, 自噬活性增强也可促进肿瘤发生。这两种情况并不相互排斥, 自噬对肿瘤作用的增强或减弱可以作用于不同组织的细胞和肿瘤发生的不同阶段<sup>[24]</sup>。自噬和肿瘤发生具有相同的上游信号调控通路, 研究发现哺乳动物中许多负调控自噬信号分子如 PI3K、Akt、mTOR、p70S6 激酶等也参与肿瘤发生的信号转导, 而正调控自噬的分子如 PTEN、UVRAG、Beclin 1 等可能有抑癌作用。

#### 6.1 Class I PI3K/PKB 途径

Class I PI3K 是自噬的负调节分子, 它可磷酸

化 PtdIns4P 和 PtdIns (4, 5) P<sub>2</sub>, 生成 PtdIns (3, 4) P<sub>2</sub> 和 PtdIns (3, 4, 5) P<sub>3</sub>, 然后结合 Akt/PKB 和它的活化分子 PDK1, 抑制自噬的发生<sup>[25,26]</sup>。抑癌基因 PTEN 可以抑制这条通路, 它使 PtdIns (3, 4, 5) P<sub>3</sub> 去磷酸化, 从而解除 Class I PI3K/PKB 途径对自噬的抑制<sup>[27]</sup>。研究发现在 HT-29 细胞肿瘤发生过程中, I 型 PI3K 信号通路可以激活其他信号通路, 对自噬有抑制作用, 但可被抑癌基因 PTEN 所拮抗。另外, 在 HT-29 细胞中, Akt 的突变体使得自噬活性增强, Akt 的活化减弱了自噬, 表明 Akt 对自噬有负调控作用。I 型 PI3K 和 Akt 活性由 mTOR 和核糖体 p70S6 激酶调控<sup>[28]</sup>。mTOR 激酶抑制剂 (雷帕霉素) 可以阻止 I 型 PI3K 和 Akt 的活化, 而且用雷帕霉素抑制 mTOR 后降低了 PTEN 缺陷型小鼠的致癌性<sup>[29]</sup>。mTOR-p70S6 激酶信号通路在肿瘤发生中起重要作用, 研究发现在乳腺癌和胰腺癌细胞转化过程中 p70S6 激酶表达升高<sup>[30]</sup>。I 型 PI3K 信号通路在肿瘤发生和抑制自噬中有双重作用, 可能是由于该信号通路通过抑制自噬活性进而促进肿瘤发生。

## 6.2 MAPK途径

MAPK 是一类丝 / 苏氨酸蛋白激酶, 其信号转导途径在肿瘤的发生、发展和治疗中起重要作用。目前已发现并行的 ERK、JNK/SPAK、p38MAPK 三条 MAPKs 信号通路。研究证实, 与 PI3K/PKB 途径调控自噬作用相反, Ras/RAF1/(MEK1/2)/(ERK1/2) 通路促进自噬发生<sup>[31]</sup>。抑癌基因 Ras 对自噬有双重作用。当 Ras 激活 PI3K 通路时, 它抑制自噬, 但当 Ras 选择性激活 Ras/RAF1/(MEK1/2)/(ERK1/2) 通路时, 则诱导自噬。另有研究发现, p38MAPK 在一些生理和不同病理过程中可特异性地被激活, 在自噬过程中也发挥一定作用。有研究表明, p38a 在结直肠癌细胞代谢平衡过程中起非常重要的作用, 抑制该酶的活性将导致细胞周期阻滞、自噬和细胞死亡。酵母双杂交实验显示 p38 的相互作用蛋白 p38IP 还可以与哺乳动物自噬关键蛋白 Atg9 发生相互作用。在饥饿条件下, p38a 通过 p38IP 调节 Atg9 在细胞内的定位, 促进 Atg9 介导的自噬体的形成<sup>[32]</sup>。

## 6.3 UVRAG

紫外线放射抗性相关蛋白 (UVRAG) 通过自身的中央 CCD 区可以与 Beclin 1 的 CCD 区结合<sup>[33]</sup>。与 Bcl-2 不同, UVRAG 与 Beclin 1 的结合不受饥饿应激的影响。在 Bcl-2-Beclin 1-PI3K-UVRAG 复

合体中, Beclin 1 在 Bcl-2 与 UVRAG 之间、Bcl-2 与 PI3K 之间、UVRAG 与 PI3K 之间起一个平台的作用。有研究发现, UVRAG 的表达升高增加了 Beclin 1 与 III 型 PI3K 结合的活性, 最终促进自噬并抑制结肠癌 HCT116 细胞的成瘤。与 Beclin 1 相似, 多种肿瘤中出现 UVRAG 单等位基因缺失, 过度表达 UVRAG 可以抑制结肠癌细胞的增殖和成瘤<sup>[34,35]</sup>。

## 6.4 P53

p53 基因的突变、缺失、蛋白失活及其下游产物的调节在肿瘤的发生和发展过程中起着关键性的作用。大部分人类肿瘤细胞中 p53 基因是突变的。P53 蛋白对自噬有着复杂的调控作用<sup>[36,37]</sup>, 其正调控作用包含转录非依赖途径和转录依赖途径。转录非依赖途径主要通过 P53 的活化激活蛋白激酶 AMPK 负调节 mTOR, 该过程依赖某些下游基因如 DRAM 的转录活性; 而转录依赖途径可通过上调 mTOR 的抑制因子 PTEN 和结节性硬化症 (TSC) 基因 TSC1, 从而诱导自噬发生。P53 对自噬的负性调控作用机制可能与 P53 的转录非依赖途径相关。P53 介导的自噬与细胞种类、刺激因子及不同信号通路的活化有关, 其具体机制有待进一步深入研究。

## 7 细胞自噬、凋亡与肿瘤治疗

抗癌治疗的最终目标是迅速有效地杀死癌细胞。近年来, 诱导癌细胞凋亡这一策略成为研究的热点, 许多凋亡的分子机制已被发现。最近, 研究者们开始关注自噬性非凋亡型的细胞死亡方式。2009 年, Tan 等<sup>[38]</sup>总结了关于细胞凋亡、自噬和自噬性细胞死亡在临床研究中的应用 (表 1)。

自噬在肿瘤细胞程序性死亡中的作用具有双重性, 这取决于疾病进展的不同阶段、细胞周围环境的变化和治疗干预措施的不同<sup>[39]</sup>。自噬是细胞对外界应激的适应性应答, 但是如果应激太强, 就会导致细胞凋亡或细胞自噬性死亡。在电离辐照中, 适度的自噬可以保护细胞生存, 抑制自噬可以增强肿瘤细胞对电离辐照的敏感性, 但当自噬过度时, 可以导致肿瘤细胞死亡。因此, 在肿瘤治疗中, 如何利用自噬的有利因素消除不利因素, 最大限度地促进肿瘤细胞死亡是非常重要的。有些肿瘤细胞可以逃避自噬性细胞死亡, 所以激活凋亡途径来杀死肿瘤细胞是必要的。某些肿瘤细胞由于存在凋亡通路相关基因的突变, 不能发生凋亡形式的程序性细胞死亡, 却仍可通过自噬性死亡得到清除<sup>[40,41]</sup>。例如:

表1 目前肿瘤治疗靶点和临床试验阶段

细胞死亡类型	治疗靶点	当前用药	肿瘤类型	临床试验阶段 (已公开报道的)
凋亡TRAIL	TRAIL	rhApo2L	晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤(转移性和无转移性)、低度非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌	临床I期(2008)
	TRAIL-R1受体	Mapatumumab	晚期实体瘤、非霍奇金淋巴瘤 晚期非小细胞肺癌	临床I/II期(2008)
	TRAIL-R2受体	Lexatumumab	晚期实体瘤	临床I期(2008)
		AMG655	晚期实体瘤	临床I期(2007)
Apomab		晚期实体瘤	临床I期(2007)	
BCL2 蛋白家族	Bcl2 和 Bcl-XL 抑制剂	Gossypol 棉子酚	晚期实体瘤、成人恶性神经胶质瘤、转移性乳腺癌	临床I期(2001)
		AT-101(棉子酚衍生物)	慢性淋巴细胞白血病	临床I期(2006)
		Obatoclax mesylate	晚期血液恶性肿瘤	临床I期(2008)
	Bcl2 mRNA	Oblimersen sodium	晚期黑色素瘤和血液恶性肿瘤	临床II/III期(2008)
蛋白酶体	蛋白酶体抑制剂	Bortezomib	多发性骨髓瘤	临床II/III期(2008)
			霍奇金氏淋巴瘤	临床II期(2008)
			晚期实体瘤	临床I/II期(2008)
自噬和自噬性 细胞死亡	mTOR抑制剂	Everolimus	晚期肾细胞癌	临床III期(2008)
		Deforolimus	晚期血液恶性肿瘤	临床 I /II期(2008)
mTOR信号通路	PI3K/mTOR抑制剂	NVP-BE235	晚期实体瘤	临床 I期, 研究中(2008)
自噬	自噬前体	Temozolomide	晚期非小细胞肺癌	临床II期(2009)

MCF-7 细胞为 Caspase-3 功能缺陷型, 而且对凋亡不敏感, 但是却敏感于放射疗法和它莫昔芬 (Tamoxifen) 抗癌药物诱导的自噬性细胞死亡<sup>[42]</sup>。

## 8 前景与展望

细胞自噬的提出丰富了细胞的死亡模式, 通过调节自噬活性治疗肿瘤也可能成为肿瘤治疗领域的一个新靶点, 同时也为肿瘤治疗方案的设计提供了新的思路和方法。探讨诱导肿瘤细胞发生自噬性死亡模式的条件和影响因素, 启动与细胞凋亡联合作用多种死亡途径共同促进细胞死亡; 或使某些肿瘤细胞由于存在凋亡通路相关基因的突变, 不能发生凋亡形式的程序性细胞死亡, 可通过诱导自噬性死亡而得到清除; 或者抑制细胞自噬的保护效应增强抗癌疗效。这些对肿瘤治疗将具有重要科学意义和临床应用价值, 但是要达到通过调控自噬阻止肿瘤发生和治疗肿瘤的目的还需要大量深入性实验研究。

### [参 考 文 献]

[1] Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-57  
 [2] Sperandio S, de Belle I, Bredesen DE. An alternative,

nonapoptotic form of programmed cell death. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(26): 14376-81  
 [3] Edinger AL, Thompson CB. Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol*, 2004, 16(6): 663-9  
 [4] Nakagawa T, Yuan J. Cross-talk between two cysteine protease families. Activation of caspase-12 by calpain in apoptosis. *J Cell Biol*, 2000, 150(4): 887-94  
 [5] Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*, 2000, 290(5497): 1717-21  
 [6] Kuma A, Hatano M, Matsui M, et al. The role of autophagy during the early neonatal starvation period. *Nature*, 2004, 432(7020): 1032-6  
 [7] Baehrecke EH. Autophagy: dual roles in life and death? *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2005, 6(6): 505-10  
 [8] Henriquez M, Armisen R, Stutzin A, et al. Cell death by necrosis, a regulated way to go. *Curr Mol Med*, 2008, 8(3): 187-206  
 [9] Degtarev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*, 2005, 1(2): 112-9  
 [10] Boya P, Gonzalez-Polo RA, Casares N, et al. Inhibition of macroautophagy triggers apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(3): 1025-40  
 [11] Liang XH, Jackson S, Seaman M, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by *beclin 1*. *Nature*, 1999, 402(6762): 672-6  
 [12] Won KY, Kim GY, Kim YW, et al. Clinicopathologic correlation of beclin-1 and bcl-2 expression in human

- breast cancer. *Hum Pathol*, 2010, 41(1): 107-12
- [13] Ciechomska IA, Goemans GC, Skepper JN, et al. Bcl-2 complexed with Beclin-1 maintains full anti-apoptotic function. *Oncogene*, 2009, 28(21): 2128-41
- [14] Pattingre S, Tassa A, Qu X, et al. Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 2005, 122(6): 927-39
- [15] Furuya D, Tsuji N, Yagihashi A, et al. Beclin 1 augmented cis-diamminedichloroplatinum induced apoptosis via enhancing caspase-9 activity. *Exp Cell Res*, 2005, 307(1): 26-40
- [16] Yousefi S, Perozzo R, Schmid I, et al. Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(10): 1124-32
- [17] Luo S, Rubinsztein DC. Atg5 and Bcl-2 provide novel insights into the interplay between apoptosis and autophagy. *Cell Death Differ*, 2007, 14(7): 1247-50
- [18] Luo S, Rubinsztein DC. Apoptosis blocks Beclin 1-dependent autophagosome synthesis: an effect rescued by Bcl-xL. *Cell Death Differ*, 2010, 17(2): 268-77
- [19] Vicencio JM, Ortiz C, Criollo A, et al. The inositol 1,4,5-trisphosphate receptor regulates autophagy through its interaction with Beclin 1. *Cell Death Differ*, 2009, 16(7): 1006-17
- [20] Yee KS, Wilkinson S, James J, et al. PUMA- and Bax-induced autophagy contributes to apoptosis. *Cell Death Differ*, 2009, 16(8): 1135-45
- [21] Ha HC, Snyder SH. Poly(ADP-ribose) polymerase is a mediator of necrotic cell death by ATP depletion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(24): 13978-82
- [22] Samara C, Syntichaki P, Tavernarakis N. Autophagy is required for necrotic cell death in *Caenorhabditis elegans*. *Cell Death Differ*, 2008, 15(1): 105-12
- [23] Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppressor mechanism. *Oncogene*, 2004, 23(16): 2891-906
- [24] Morselli E, Galluzzi L, Kepp O, et al. Anti- and pro-tumor functions of autophagy. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(9): 1524-32
- [25] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature*, 2001, 411(6835): 355-65
- [26] Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(7): 489-501
- [27] Arico S, Petiot A, Bauvy C, et al. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *J Biol Chem*, 2001, 276(38): 35243-6
- [28] Martin KA, Blenis J. Coordinate regulation of translation by the PI 3-kinase and mTOR pathways. *Adv Cancer Res*, 2002, 86: 1-39
- [29] Podsypanina K, Lee RT, Politis C, et al. An inhibitor of mTOR reduces neoplasia and normalizes p70/S6 kinase activity in *Pten*<sup>+/-</sup> mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(18): 10320-5
- [30] Sekulic A, Hudson CC, Homme JL, et al. A direct linkage between the phosphoinositide 3-kinase-AKT signaling pathway and the mammalian target of rapamycin in mitogen-stimulated and transformed cells. *Cancer Res*, 2000, 60(13): 3504-13
- [31] Pattingre S, Petiot A, Codogno P. Analyses of G $\alpha$ -interacting protein and activator of G-protein-signaling-3 functions in macroautophagy. *Methods Enzymol*, 2004, 390: 17-31
- [32] Webber JL, Tooze SA. Coordinated regulation of autophagy by p38 $\alpha$  MAPK through mAtg9 and p38IP. *EMBO J*, 2010, 29(1): 27-40
- [33] Liang C, Feng P, Ku B, et al. Autophagic and tumour suppressor activity of a novel Beclin1-binding protein UVRAG. *Nat Cell Biol*, 2006, 8(7): 688-99
- [34] Takahashi Y, Coppola D, Matsushita N, et al. Bif-1 interacts with Beclin 1 through UVRAG and regulates autophagy and tumorigenesis. *Nat Cell Biol*, 2007, 9(10): 1142-51
- [35] Ahn CH, Jeong EG, Lee JW, et al. Expression of beclin-1, an autophagy-related protein, in gastric and colorectal cancers. *APMIS*, 2007, 115(12): 1344-9
- [36] Levine B, Abrams J. p53: The Janus of autophagy? *Nat Cell Biol*, 2008, 10(6): 637-9
- [37] Abida WM, Gu W. p53-dependent and p53-independent activation of autophagy by ARF. *Cancer Res*, 2008, 68(2): 352-7
- [38] Tan ML, Ooi JP, Ismail N, et al. Programmed cell death pathways and current antitumor targets. *Pharm Res*, 2009, 26(7): 1547-60
- [39] Hippert MM, O'Toole PS, Thorburn A. Autophagy in cancer: good, bad, or both? *Cancer Res*, 2006, 66(19): 9349-51
- [40] Kondo Y, Kondo S. Autophagy and cancer therapy. *Autophagy*, 2006, 2(2): 85-90
- [41] Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, et al. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9): 726-34
- [42] Bursch W, Ellinger A, Kienzl H, et al. Active cell death induced by the anti-estrogens tamoxifen and ICI 164 384 in human mammary carcinoma cells (MCF-7) in culture: the role of autophagy. *Carcinogenesis*, 1996, 17(8): 1595-607