



# *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* Archives Medical Review Journal

## **Kanser Metabolizması ve Otofaji** Cancer Metabolism and Autophagy

Kezban Kartlaşmış<sup>1</sup>, Umut Kökbaş<sup>1</sup>, Levent Kayrın<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### **ABSTRACT**

Autophagy is the process of self-disruption of the cell in order to clean up damaged or unnecessary proteins and organelle and to balance energy resources in response to nutritional stress. In tumor cells that are damaged by the mechanism of apoptosis, autophagy prolongs the survival time of the cell. However, autophagy may provide tumor suppression in the early stages of tumor formation. In this case, induction of autophagia may be beneficial in the prevention of cancer. In this review, the autophagy is presented with a general view on the effect of autophagy on the tumor tissue dependence compared to normal tissues and on the metabolism in tumor formation

**Key words:** Autophagy, cancer, apoptosis.

### **ÖZET**

Otofaji hasarlı veya gereksiz protein ve organellerin temizlenmesi ve besinsel strese yanıt olarak enerji kaynaklarını dengelemek amacıyla hücrenin kendini parçalama sürecidir. Apoptozis mekanizması hasarlı olan tümör hücrelerinde otofaji, hücrenin sağ-kalim süresini uzatmaktadır. Bununla birlikte otofaji, tümör oluşumunun erken evrelerinde tümör baskılanmasını sağlayabilir. Bu durumda otofajinin uyarılması kanserin önlenmesinde yararlı olabilir. Bu derlemede otofajinin önemi, normal dokulara kıyasla tümör dokusuna olan bağımlılığına ve tümör oluşumunda metabolizmaya olan etkisi tartışılarak genel bir bakış açısı ile sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Otofaji, kanser, apoptozis.



## Giriş

Otofaji, lizozomlarda hücre içi proteinlerin ve organellerin yakalandığı ve parçalandığı önemli bir süreçtir. Otofaji yolağı ilk olarak mayaların azot yokluğunda yaşamda kalmak amacıyla verdiği genetik mücadele olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yeni doğan farelerde otofajinin, besin kıtlığından kurtulmak için gerekli bir mekanizma olduğu görülmüştür. Böylelikle otofajinin, besin yokluğunda hücre içi moleküllerin geri dönüşümünü sağlayarak hücrenin stres ortamına uyumuna yardım ettiği ve hücre dengesinin korunmasında etkili bir yol olduğu gösterilmiştir<sup>1,2</sup>.

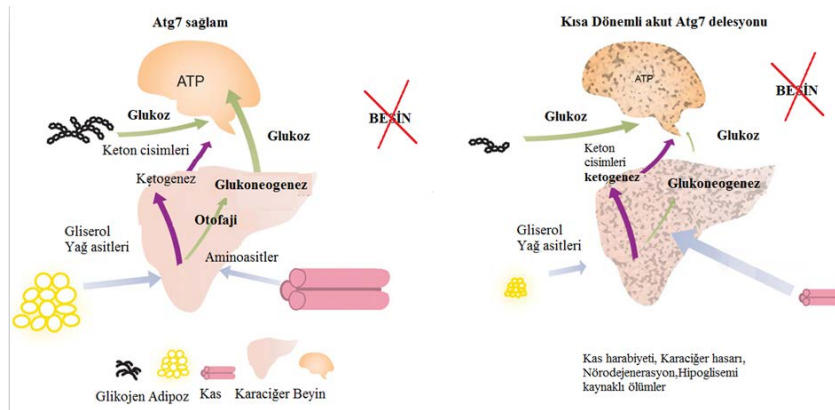
Otofaji bazal seviyelerde durağandır fakat açlık ve stres durumunda uyarılır. Otofajinin hızlı uyarılması strese karşı yanıtın bir parçası olduğunu göstermektedir. Otofajinin genetik olarak inhibe edilmesi ise özellikle anormal mitokondri gibi organellerin ve hasar görmüş proteinlerin birikmesine neden olmaktadır. Bu nedenle, otofaji protein ve organellerin kalitesi, sayısal kontrolü ve metabolik dengesi için gereklidir. Otofaji olmaksızın strese karşı hayatta kalma mücadelesi tehlikeye girer ve hücre ve dokular otofaji substratlarının aşırı miktarda birikimi sonucu oluşan toksik etkilere maruz kalır. Hücresel proteinlerin yarısından fazlası otofajinin işlevsel durumundan etkilendiğinden dolayı bu yol, protein döngüsü ve homeostaz için majör mekanizma olarak görev almaktadır<sup>3,4</sup>. Normal hücrelerden farklı olarak tümör hücrelerinde otofajinin bazal seviyeleri yüksektir ve yapısal olarak yaşamda kalmak için otofajiye bağımlı olabilir. Otofaji tümör hücrelerinde hipoksik bölgelerde uyarılır ve hayatta kalma avantajı sağlar. Bu bilgiler ışığında otofaji inhibisyonunun tümör hücrelerinin sağkalımını engelleyebileceği ve kanser tedavisi için yeni bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Aslında kanser için genetik olarak tasarlanmış fare modellerinde esansiyel otofaji genlerinin inhibe edilmesi sonucu tümör oluşumunda otofajinin işlevsel önemini göstermektedir. Bu farelerdeki otofaji sisteminin tümör hücreleri için hayatta kalma, büyüme ve malignitesini arttırdığı gösterilmiştir<sup>5</sup>.

Bu derlemede, memelilerde otofajinin önemi, normal dokulara kıyasla tümör dokusuna bağımlılığı ve tümör oluşumunda metabolizmaya etkisi tartışılarak genel bir bakış açısı sunulacaktır.

## Memelilerde Otofajinin Yaşamsal Önemi

Memelilerin sağkalımını sürdürmede otofajinin rolüne ilişkin ilk bilgiler, esansiyel otofaji genleri silinen farelerde yapılan çalışmalardan gelmiştir. Bu farelerin doğduğu fakat yeni doğan

açlık döneminde hayatta kalma konusunda başarısız kaldığı görülmüştür. Otofaji sistemi hasarlı yeni doğan dönemi farelerin besin alımının yaşam süresini uzattığı ve böylelikle otofajinin memelilerde yeni doğan açlığı için hayatta kalmada esansiyel rol oynadığını göstermektedir. Aksine yetişkin farelerde vücudundaki tüm esansiyel otofaji genleri delesyona uğratıldığında yaşama 2-3 ay kadar devam ettiği gösterilmiş ve yetişkin farelerin yeni doğan farelere göre otofajiye daha az bağımlı olduğu belirtilmiştir. Yetişkin fareler fizyolojik ve metabolik olarak yeni doğan döneminden farklıdır ve otofaji bağımlılığını azaltabilen özel besin depolarına sahiptir. Bununla birlikte otofaji olmaksızın açlık durumu ise yetişkin farelerde yaşamla bağdaşmadığı görülmüştür. Tüm bu bilgiler ışığında otofajinin mayalardan memelilere korunan ana işlevi, açlık durumunda hayatta kalmayı kazanmak olduğu görülmektedir<sup>7,8</sup>.



### Şekil 1. Açlık esnasında hayatta kalmayı uyarıcı otofaji mekanizmasının şematik gösterimi.

Açlık boyunca sağlıklı yetişkin farelerde otofaji aktive durumdadır ve dolaşımda glukoz varlığını devam ettirmek için glikojen parçalanır ve lipit depoları glikoneogenez ve ketogenezde kullanılmak üzere gliserol ve yağ asiti üretimi için harekete geçer. Son bir çözüm olarak atrofi ile ilişkili E3 ligaz tarafından gerçekleştirilen kas degradasyonu ketogenez ve glikoneogenez için aminoasit temin edebilir. Sonuç olarak glukoz dengesi farelerde açlığa karşı hayatta kalmak için otofaji ile sürdürülür. Bununla birlikte akut otofaji hasarı geçiren yetişkin farelerde lipit ve glikojen içeren besin depolarının eksikliği hızlanmış kas katabolizması, karaciğer hasarı, beyin hasarı ve hipoglisemiye bağlı olarak farelerde ölüme neden olmaktadır<sup>9</sup>.

Otofaji organizma ve hücresele seviyelerde açlığa karşı hayatta kalmayı nasıl uyarır? Açlık süresince normal yetişkin farelerde hücre sağkalımını sürdürmek için otofajiyi hücresele seviyede etkin tutmaktadır ve hayatta kalmak için organizma seviyelerindeki besin depolarını harekete geçirerek besinlerin dolaşıma verilmesini sağlar. Örneğin glikojen dolaşımında glukozu üretmek

üzere parçalanır (Şekil 1). Aynı zamanda beyaz yağ dokusundaki lipidler, karaciğerde glukoneogenez ve ketogenez için substrat olarak kullanılan yağ asitleri ve gliserolü üretmek üzere parçalanır (Şekil 1). Uzun süren açlık durumunda kas proteinleri, karaciğer tarafından keton cisimleri ve glukoz sentezlemek için kullanılmak üzere aminoasitlere parçalanır. Dolaşımdaki besinlerin mobilizasyonda ilk önceliği, beyin metabolizmasında (yokluğunda ölümcül sonuçlara neden olan) substrat kazanımı içindir (Şekil 1).

Bunun tersine, esansiyel otofaji genlerinden olan Atg7'nin koşullu delesyonuna sahip olan (otofaji olmayan) yetişkin farelerde, açlık boyunca ölümcül sistemik metabolik hasarların olduğu görülmüştür<sup>10,11</sup>. Hücresele seviyelerde otofajinin inaktive edilmesi; uzamış kas katabolizmasına (kaşeksi), beyaz yağ dokusundaki lipid depolarının ve glikojenin hızlı tüketimine neden olmaktadır. Besin depolarının hızlı tüketimi otofaji-hasarlı farelerde dolaşımdaki glukoz seviyelerini koruyamamasına ve hipoglisemiden 16 saat içinde ölümüne neden olmaktadır. Karaciğerde otofaji, dolaşımdaki glukoz seviyelerini ve beyin işlevlerini sürdürmek için gerekli görünmektedir. Dolayısıyla memelilerde otofaji açlık boyunca sistemik metabolizma için dolaşımdaki besinleri sağlamak amacıyla esansiyeldir<sup>12,13</sup>. Hücrelerin otofajiyi kullanamaması, besin depolarının katabolizmasını hızlandırarak sistemik metabolik eksikliklere neden olabilir. Alternatif olarak otofaji, metabolik substratların dolaşıma salınmasına doğrudan katılabilir. Bu bulgular aynı zamanda otofajinin baskılanmasının ilerlemiş kanser olgularında hastaya önemli sağlık sorunları ve kaşeksiye neden olabileceği ihtimalini düşündürmektedir.

Açlık durumunda yetişkin farelerde glukoz dengesi için esansiyel olan otofaji sistemi beslenme durumunda nasıl rol alır? Atg7 için koşullu olarak delesyona uğratılan yetişkin farelerin küçük bir kısmının streptokok enfeksiyonundan kısa süre sonra öldüğü görülmüştür. Otofajinin *in vitro* deneylerinde streptokok da dahil olmak üzere birçok bakteri çeşidini ortadan kaldırarak konakçı savunmasında önemli rol oynadığı ve bu bulgu *in vivo* ortam için de mümkün olabileceğini göstermektedir<sup>14</sup>. Koşullu olarak Atg7 delesyona uğratılan yetişkin farelerde delesyon sonrası 2-3 ay içerisinde öldüğü bildirilmiştir. Bu durum Atg7 delesyonunu tolere edemeyen yenidoğan farelerin durumu ile çalışmaktadır. Nörodejenerasyon Atg7 koşullu olarak silindiği yetişkin farelerdeki başlıca ölüm sebebidir çünkü beyine hedeflenen otofaji hasarının nörodejenerasyona sebep olması şaşırtıcı bir sonuç değildir. Şaşırtıcı olan tüm vücuttaki Atg7 koşullu delesyon sonucu oluşan nörodejenerasyonunun dokuya özgü delesyona kıyasla mükemmel derece hızlı gerçekleşmesidir. Bu öneri nöronal olmayan dokulardaki otofaji hasarının nörodejenerasyona neden olacağı ve belki de bunu sistemik metabolizma aracılığıyla yaptığı görüşüne uymaktadır. Atg7'nin anormal olduğu yetişkin farelerde dolaşımdaki arjinin

seviyeleri düşüktür ve bu seviye nörodejenerasyon fenotipine katkıda bulunup bulunmayacağını gösterilmesinde büyük önem arz etmektedir. Cevaplanamayan bir diğer önemli soru ise beynin akciğer gibi diğer dokulardan niye daha fazla otofajiye bağımlı olduğudur. Bu soruların cevapları için otofaji mekanizmalarının aydınlatılması gerekmektedir<sup>15,16</sup>.

### **Otofajinin Tümör Dokusuna Olan Bağımlılığı**

Otofaji inhibisyonu ile ilgili bulgular birçok kanser türü için terapötik yaklaşım olabileceği kanısındadır. Otofaji birçok normal doku için önem taşıdığından bu durum, otofajide tümörlerin seçici bağımlılığının terapötik bir pencere oluşturmak için yeterli olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu konuyu çözmek için esansiyel otofaji geni olan Atg7, akciğer kanserli farelerin tüm vücudunda koşullu olarak delesyona uğratarak koşullu ve sistemik otofaji kaybının antitümör aktivite gösterdiği gözlenmiştir. Tümör hücrelerindeki otonom otofajiye ek olarak konakçı otofajinin tümör büyümesine katkı gösterdiği düşünülmektedir. Aslında pankreas kanseri modellerinde stromal hücre otofajisi alanin sekresyonuna yol açar ve bu da tümör hücreleri tarafından yakıt olarak kullanılmaktadır. Stroma ve tümör arasındaki metabolik çapraz etkileşimi destekleyen tümör metabolizmasının blokajı, antikanser etki ile sonuçlanmaktadır. Stromadaki sistemik otofajinin tümör büyümesine katkıda bulunup bulunmadığı araştırılmalıdır<sup>17,18</sup>.

### **Otofaji Aracılı Geri-Dönüşümün Kanser Metabolizmasına Etkisi**

Mitokondriyal metabolizma için substrat desteği olarak açlık durumunda makromolekülleri parçalayan otofaji sistemi hangi molekülleri substrat olarak kullanmaktadır? İzotop izlemi bu sorunun cevabını vermek için yardımcı olacaktır. Glutaminden gelen karbon Atg7 hasarlı açlıkta (besin kıtlığı durumunda) tümör hücrelerinde artmaktadır. Pirüvat sentezlemek için glutamin karbonu kullanılarak malik enzim aracılığıyla NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit) üretilebilir. Aspartat TCA döngüsünde oksaloasetatın en önemli biyosentetik ürünüdür ve de novo nükleotid biyosentezi için öncülüdür. Sonuç olarak otofaji üzerinden mitokondriye substratın sağlanması ile enerji üretimi devam ettirilebilir. Bu bulgular enerji dengesi, nükleotid biyosentezi ve redoks dengesinde mitokondriyal substratlar açısından otofajinin önemine işaret etmektedir<sup>19,20</sup>. Atg7 hasarı tepken oksijen türlerinin (ROS) artışına neden olmaktadır. Hücrelerin tepken hücre türlerinden temizlenmesi Atg7 hasarlı tümör hücrelerinde besin yetersizliğinde hayatta kalmayı sağlamaz. Böylece otofaji hücrenin sağkalımını sağlamada yetersiz kalırken sisteme substrat sağlayarak redoks dengesini korumada görev almaktadır<sup>21,22</sup>.

Atg7 hasarlı tümör hücreleri besin yetersizliği; aspartat ve nükleotid de novo sentezi için substrat sağlayan otofajinin tedarik edilmesi için gereklilik gösteren, özellikle adenozin başta olmak üzere nükleotid havuzlarını ciddi şekilde tüketir. Açlığa bağlı olarak otofaji hasarı bulunan tümör hücrelerinin nükleozitlerle takviye edilmesi hayatta kalmayı sağlar, bu da otofajinin ölümcül nükleotid havuzu tükenmesini engellediğini gösterir. Açlıkta otofaji; AMP kinaz aktivasyonu, AMP birikimi, ATP kaybı ve mitokondriyal solunum kaybını engellemektedir. Böylece otofajinin önemli bir fonksiyonu da enerji dengesini devam ettirebilmek için mitokondriyal metabolizmaya substrat sağlamaktır<sup>23,24</sup>.

Genetik olarak modellenmiş farelerde yapılan çalışmalar otofajinin yetişkin memeli metabolizmasındaki önemini açıkça göstermektedir. Beslenme koşulları boyunca otofaji ile nörodejenerasyon, enfeksiyona duyarlılık ve doku hasarı daha az kritik olmaktadır. Bununla birlikte otofaji açlık sırasında ölümcül hipoglisemiyi de önlemektedir. Koşullu olarak Atg7 kaybına uğrayan farelerde beyaz adipoz doku ve glikojenin hızla tükenmesi aşırı kas katabolizması ile ilişkili olduğu için, otofajinin dokular arasındaki besin paylarının bir bileşeni olduğu düşünülmektedir. Hüresel seviyelerdeki metabolik hasarlar sistemik metabolik sorunlara yol açmakta ve sonucu ölümcül olan kas yıkımı ve besin depolarının tükenmesini hızlandırmaktadır. Birçok tümör çeşidi otofajiyi transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel olarak upregüle etmektedir<sup>25,26</sup>. Kalori kısıtlamasının antitümör aktivitesi, otofaji hasarıyla artmaktadır. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde, otofaji tarafından makromoleküler geridonüşüm oksidatif stresi baskılar fakat enerji krizinin ve nükleotid havuzunun tükenmesini engellenmesi strese karşı hayatta kalmak için esansiyeldir. Bazı tümörler birçok normal dokudan daha fazla otofajiye bağımlıdır buna bağlı olarak kanser tedavisinde otofaji inhibisyonundan yararlanılması tedavi yanıtını belirlemek açısından ileri dönemlerde önemli olacaktır<sup>27,28</sup>.

## Sonuç

Otofajinin düzenlenmesindeki temel moleküler mekanizmalar ve otofajinin kanser hücrelerindeki rolü tam olarak açıklanamamaktadır. Bununla birlikte, otofajinin farmakolojik olarak düzenlenmesi yaklaşımı, kanserin yok edilmesinde yeni tedavi stratejileri için önemli klinik potansiyele sahiptir. Otofajinin uyarılması, özellikle apoptotik işlevleri hasar görmüş olan kanser hücrelerinin alternatif hücre ölüm mekanizması olarak ya da normal hücrelerde kanser gelişiminin önlenmesinde faydalı olabilir. Buna ek olarak otofajik yolağın baskılanması, geleneksel antitümör tedavi rejimlerinin etkinliğini arttırmak amacıyla radyoterapi ve

kemoterapi gibi değerli tedavi stratejileri ile birlikte uygulanabilir.

Gelecekte klinik örneklerde otofajiyi değerlendirmek amacıyla yeni yöntemler geliştirilmeli ve otofajik süreçleri değerlendirmek amacıyla yeni biyolojik belirteçler araştırılmalıdır. Bu konuyla mevcut yapılan ve yapılacak olan çalışmalar, otofajinin kanserdeki rolünü anlamamıza ve otofajiyi düzenleyen stratejilerin tasarımını kolaylaştırmaya yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Yu C, Li WB, Liu JB, Lu JW, Feng JF. Autophagy: novel applications of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary cancer. *Cancer Med.* 2018;7:471-84.
2. Wang H, Wang L, Cao L, Zhang Q, Song Q, Meng Z et al. Inhibition of autophagy potentiates the anti-metastasis effect of phenethyl isothiocyanate through JAK2/STAT3 pathway in lung cancer cells. *Mol Carcinog.* 2018;57:522-35.
3. Xue L, Zhang WJ, Fan QX, Wang LX. Licochalcone A inhibits PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation and promotes autophagy in breast cancer cells. *Oncol Lett.* 2018;15:1869-73.
4. Ye M, Wang S, Wan T, Jiang R, Qiu Y, Pei L et al. Combined inhibitions of glycolysis and AKT/autophagy can overcome resistance to EGFR-targeted therapy of lung cancer. *J Cancer.* 2017;8:3774-84.
5. Sutton MN, Yang H, Huang GY, Fu C, Pontikos M, Wang Y et al. RAS-related GTPases DIRAS1 and DIRAS2 induce autophagic cancer cell death and are required for autophagy in murine ovarian cancer cells. *Autophagy.* 2018;14:637-53.
6. Zhang XY, Zhang M, Cong Q, Zhang MX, Zhang MY, Lu YY et al. Hexokinase 2 confers resistance to cisplatin in ovarian cancer cells by enhancing cisplatin-induced autophagy. *Int J Biochem Cell Biol.* 2018;95:9-16.
7. Lu H, Han M, Yuan X, Tursun K, Zhang Y, Li Y et al. Role of IL-6-mediated expression of NS5ATP9 in autophagy of liver cancer cells. *J Cell Physiol.* 2017;doi: 10.1002/jcp.26343.
8. Mowers EE, Sharifi MN, Macleod KF. Functions of autophagy in the tumor microenvironment and cancer metastasis. *FEBS J.* 2018; doi:10.1111/febs.14388.
9. Gan PP, Zhou YY, Zhong MZ, Peng Y, Li L, Li JH. Endoplasmic reticulum stress promotes autophagy and apoptosis and reduces chemotherapy resistance in mutant p53 lung cancer cells. *Cell Physiol Biochem.* 2017;44:133-51.
10. Wang A, Wang J, Zhang S, Zhang H, Xu Z, Li X. Curcumin inhibits the development of non-small cell lung cancer by inhibiting autophagy and apoptosis. *Exp Ther Med.* 2017;14:5075-80.
11. Wang Q, Zeng F, Sun Y, Qiu Q, Zhang J, Huang W et al. Etk interaction with PFKFB4 modulates chemoresistance of small-cell lung cancer by regulating autophagy. *Clin Cancer Res.* 2018;24:950-62.
12. Singh SS, Vats S, Chia AY, Tan TZ, Deng S, Ong MS et al. Dual role of autophagy in hallmarks of

- cancer. *Oncogene*. 2018;37:1142-58.
13. Yi H, Ye T, Ge M, Yang M, Zhang L, Jin S et al. Inhibition of autophagy enhances the targeted therapeutic effect of sorafenib in thyroid cancer. *Oncol Rep*. 2018;39:711-20.
  14. Ouyang G, Xiong L, Liu Z, Lam B, Bui B, Ma L et al. Inhibition of autophagy potentiates the apoptosis-inducing effects of photodynamic therapy on human colon cancer cells. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018;21:396-403.
  15. Hu F, Zhao Y, Yu Y, Fang JM, Cui R, Liu ZQ et al. Docetaxel-mediated autophagy promotes chemoresistance in castration-resistant prostate cancer cells by inhibiting STAT3. *Cancer Lett*. 2018;416:24-30.
  16. Hu JL, He GY, Lan XL, Zeng ZC, Guan J, Ding Y et al. Inhibition of ATG12-mediated autophagy by miR-214 enhances radiosensitivity in colorectal cancer. *Oncogenesis*. 2018;7:16.
  17. Qin Y, Sun W, Zhang H, Zhang P, Wang Z, Dong W et al. . LncRNA GAS8-AS1 inhibits cell proliferation through ATG5-mediated autophagy in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2018;59:555-64.
  18. Raut PK, Choi DY, Kim SH, Hong JT, Kwon TK, Jeong JH et al. Estrogen receptor signaling mediates leptin-induced growth of breast cancer cells via autophagy induction. *Oncotarget*. 2017;8:109417-35.
  19. Almasi S, Kennedy BE, El-Aghil M, Sterea AM, Gujar S, Partida-Sánchez S et al. TRPM2 channel-mediated regulation of autophagy maintains mitochondrial function and promotes gastric cancer cell survival via the JNK-signaling pathway. *J Biol Chem*. 2018;293:3637-50.
  20. Benoit-Lizon I, JacquinE, Apetoh L. Selective autophagy restricts IL-9 secretion from TH9 cells: relevance in cancer growth. *Cell Cycle*. 2018;17:391-2.
  21. Chen L, Xiong YQ, Xu J, Wang JP, Meng ZL, Hong YQ. Juglanin inhibits lung cancer by regulation of apoptosis, ROS and autophagy induction. *Oncotarget*. 2017;8:93878-98.
  22. Ji L, Zhong B, Jiang X, Mao F, Liu G, Song B et al. Actein induces autophagy and apoptosis in human bladder cancer by potentiating ROS/JNK and inhibiting AKT pathways. *Oncotarget*. 2017;8:112498-515.
  23. Guo Q, Yu C, Zhang C, Li Y, Wang T, Huang Z et al. Highly selective, potent, and oral mTOR inhibitor for treatment of cancer as autophagy inducer. *J Med Chem*. 2018;61:881-904.
  24. Hamurcu Z, Delibaşı N, Geçene S, Şener EF, Dönmez-Altuntaş H, Özkul Y et al. Targeting LC3 and Beclin-1 autophagy genes suppresses proliferation, survival, migration and invasion by inhibition of Cyclin-D1 and uPAR/Integrin  $\beta$ 1/ Src signaling in triple negative breast cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:415-30.
  25. Ouchida AT, Li Y, Geng J, Najafov A, Ofengeim D, Sun X et al. Synergistic effect of a novel autophagy inhibitor and Quizartinib enhances cancer cell death. *Cell Death Dis*. 2018;9:138.
  26. She T, Feng J, Lian S, Li R, Zhao C, Song G et al. Sarsaparilla (*Smilax Glabra* Rhizome) extract activates redox-dependent ATM/ATR pathway to inhibit cancer cell growth by s phase arrest,



- apoptosis, and autophagy. *Nutr Cancer*. 2017;69:1281-9.
27. Chirumbolo S, Bjorklund G. Sulforaphane and 5-fluorouracil synergistically inducing autophagy in breast cancer: a possible role for the Nrf2-Keap1-ARE signaling? *Food Chem Toxicol*. 2018;112:414-5.
28. Gewirtz DA, Tyutyunyk-MasseyL, Landry JW. The potentially conflicting cell autonomous and cell non-autonomous functions of autophagy in mediating tumor response to cancer therapy. *Biochem Pharmacol*. 2018;153:46-50.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Kezban Kartlaşmış  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Adana , Turkey  
e-mail: kkartlasmis@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 25.01.2018**Kabul tarihi/ Accepted:** 02.03.2018