

Роль аутофагии в развитии опухолей щитовидной железы, связь с активацией АКТ/m-TOR сигнального пути

© Л.В. Спирина^{1, 2*}, С.Ю. Чижевская¹, И.В. Кондакова¹, Н.В. Тарасенко^{1, 2}

¹ Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия



Аутофагия является важным внутриклеточным процессом, обеспечивающим гибель и выживаемость клеток. Молекулярные механизмы развития злокачественных новообразований связаны с изменением состояния АКТ/mTOR сигнального пути. При этом доказано существование защитной аутофагии как одного из механизмов прогрессирования заболевания и формирования резистентности к лечению. В обзоре описаны молекулярные механизмы развития аутофагии, ее ассоциации с ключевыми сигнальными каскадами, в частности АКТ/mTOR. Значимая сигнальная молекула mTOR в составе комплекса TORC1 в этом случае не только способствует развитию опухоли, пролиферации трансформированных клеток, их уходу от апоптоза, но и развитию аутофагии.

Отмечено значение данного явления на всех этапах онкогенеза, влияющего на протеинкиназы АКТ, mTOR. Показано, что в подавляющем большинстве случаев этот механизм срабатывает при прогрессировании заболевания и развитии резистентности к лечению. Развитие рака щитовидной железы, сопряженное с мутацией гена *BRAF* и активацией онкобелка RET, а также ответ на лечение и формирование радиорезистентных форм заболевания определяются молекулярными особенностями регуляции аутофагии. Учитывая противоречивость данных относительно влияния аутофагии на процессы онкогенеза, до сих пор остается неизвестной ее роль в патогенезе злокачественных опухолей данной локализации.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, аутофагия, АКТ/mTOR сигнальный каскад, *BRAF*, *RET*.

The role of autophagy in the thyroid tumors development, connection with the AKT/m-TOR signaling pathway activation

© Liudmila V. Spirina^{1, 2*}, Svetlana Yu. Chigevskaya¹, Irina V. Kondakova¹, Natalya V. Tarasenko^{1, 2}

¹ Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Autophagy is an important intracellular process that supports cell death and survival. Oncogenesis is associated with a change in the AKT/mTOR signaling pathway status. At the same time, the existence of protective autophagy, as one of the mechanisms of disease progression and the formation of resistance to treatment, has been proven. The review describes the significant mechanisms of the autophagy development, its association with AKT/mTOR signaling pathway. A molecule mTOR in TORC1 complex is associated with the oncogenesis, it provides the proliferation of transformed cells, apoptosis inhibition, and to the development of autophagy.

The participation of this phenomenon at all stages of carcinogenesis, influencing on the main signal kinases: AKT, mTOR, is noted. It is shown that in most cases this mechanism is responsible for the progression of the disease and the development of resistance to treatment. The development of thyroid cancer associated with the *BRAF* mutation and with the activation of the RET oncoprotein, as well as with the formation of radio-resistant forms of the disease is associated with molecular peculiarities of autophagy. Given the inconsistency of this phenomenon regarding their influence on the processes of oncogenesis, its role in the development of thyroid cancer is still unknown.

Key words: thyroid cancer, autophagy, AKT/mTOR signaling pathway, *BRAF*, *RET*.

Введение

Злокачественные новообразования щитовидной железы представляют собой различные по гистологическому строению опухоли, разделенные на три группы: дифференцированные (97%), анапластиче-

ские (1%) и медулярные (2%) [1]. Молекулярно-генетические маркеры, вовлеченные в развитие дифференцированных опухолей щитовидной железы, включают в себя мутации и реанжировки генов, инициирующих развитие злокачественных ново-

образований, приводящих к пролиферации опухолевых клеток, уходу их от апоптоза и активации неоангиогенеза [2, 3]. В большинстве случаев данная патология связана с возникновением точечных мутаций гена *BRAF* (30–69%) и реанжировками онкогена *RET* (20%), запускающими основные сигнальные каскады MAPK и АКТ/mTOR [1, 4, 5]. Считается, что пациенты с раком щитовидной железы имеют относительно благоприятный прогноз заболевания. Однако в случае метастатического, радиойодрезистентного или анапластического рака исход онкологического процесса часто сопряжен с его прогрессированием. Полагают, что это может быть связано с активацией процесса аутофагии в опухолевых клетках [6].

“Самопоедание” является естественным механизмом клетки, позволяющим ей избавляться от ненужных или аномальных белков, органелл [7]. Ключевыми индукторами процессов аутофагии в клетках являются дефицит питательных веществ, повреждение внутриклеточных органелл, частичная денатурация белков [8]. Кроме того, молекулярные механизмы “самопоедания” клеток могут провоцироваться окислительным или токсическим стрессом [8], что в большей степени связано с влиянием противоопухолевой терапии. Роль аутофагии отмечена при развитии злокачественных новообразований на всех этапах онкогенеза: от инициации до опухолевой прогрессии и исхода [6]. Центральную роль в развитии аутофагии играет протеинкиназа mTOR в составе комплекса TORC1, которая, будучи перекрестом значимых сигнальных каскадов, регулирует важнейшие клеточные процессы, а именно пролиферацию и гибель клеток [4, 9, 10].

Молекулярные механизмы, вовлеченные в развитие аутофагии

Активация аутофагии в целом происходит как при участии mTOR-зависимых сигнальных путей, так и каскадов, не связанных с mTOR. Развитие явления “самопоедания” клетки опосредовано комплексом Atg белков, в которые входят ULK1 (Serine/threonine-protein kinase ULK1), Atg13, способные интегрировать сигналы, получаемые от протеинкиназы mTOR в комплексе mTORC1 [4]. В формировании аутофагосомы различают этапы инициации, элонгации и завершения синтеза мембраны аутофагосом. Подробное описание механизмов аутофагии описано в обзорах R.T. Netea-Maier и соавт. [7], а также E.L. Eskelinen [8]. Дефосфорилирование ULK1 и Atg13 сопровождается ингибированием комплекса mTORC1, что приводит к запуску данного процесса с активацией вакуолеобразующего белка Vps34 (vacuolar sorting protein 34) с Beclin 1 (белком аутофагосом) [11]. В дальнейшем это явление продолжается ростом

мембраны за счет образования ковалентного комплекса из убиквитиноподобного белка Atg12 и Atg5, а также Atg16, катализирующего модификацию белка LC3 (cytosolic-associated protein light chain 3) фосфатидилэтаноламином (таким образом, LC3 переходит в мембранно-связанную форму LC3-II) [12]. LC3-II встраивается в мембрану при участии Atg7 и Atg3. Созданный комплекс сопровождает дальнейшее созревание аутофагосомы до ее слияния с лизосомой, являясь маркером аутофагии [13]. Завершается процесс смыканием краев фагофоры с образованием аутофагосомы, ограниченной двуслойной мембраной. Финальным событием процесса аутофагии является слияние аутофагосомы с лизосомой с образованием аутолизосомы, что требует участия малых ГТФаз Rab и лизосом-ассоциированного белка (LAMP2) [14].

Существует несколько подходов к регуляции данного явления. Известны вещества, способные модифицировать активность процесса аутофагии. К ним относят целый ряд веществ, снижающих активность процесса аутофагии, однако обладающих низкой специфичностью. Подробное описание представлено в обзоре В. Pasquier и соавт. (2016) [15]. Одни из них способны снижать активность внутриклеточных сигнальных каскадов, а также влиять на процессы инициации данного явления, другие – влияют на функции лизосом. Соединения 3-метиладенин, вортманнин, LY294002, PT210, GSK-2126458 регулируют активность фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K). Известен низкомолекулярный ингибитор аутофагии спаутин-1 (spautin-1), ингибирующий пептидазы USP10 и USP13, расщепляющие Beclin-1, что приводит к разрушению комплекса Vps34 [16, 17]. Аналогично ему действуют SAR405, compound 31, VPS34-INI, PIK-III. Состояние ULK связано со следующими ингибиторами: compound 6, MRT68921, SBI-0206965. На лизосомы влияют кломипрамин, лукантон, хлорохин, гидроксихлорохин, Lys05, ARN5187 [15].

Активаторами аутофагии являются следующие вещества: BRD5631, сперминидин, трехалоза, а также витамин D₃ и др. Считается, что их действие сопряжено с активацией иммунной системы за счет изменения состояния АКТ/mTOR сигнального пути [18]. S. Vuun и соавт. также подробно описали влияние рапамицина и его аналогов, метформина, обатокласа (GX15-070), линзинина, а также мапротилина и флуоксетина в гибели трансформированных клеток за счет активации аутофагии.

Другим принципиальным подходом является регуляция аутофагии, связанная с комплексом молекулярных каскадов. Центральное место в этом занимает протеинкиназа mTOR, входящая в состав сигнального комплекса mTORC1 и влияющая на биосинтез

белка [19]. Среди компонентов сигнальных каскадов значение имеет киназа 5'АМФ-активируемая протеинкиназа (АМПК) [20], регулирующая энергетическое обеспечение клетки; митоген-активированные киназы (MAPK), JNK (с-Jun N-terminal kinase), ERK (extracellular signal-regulated kinase), p38 [21], а также JAK-STAT, WNT/ β -catenin, регулирующие пролиферацию и выживаемость клеток [22].

Аутофагия тесным образом связана с развитием гипоксии [23]. Показан значительный вклад транскрипционного фактора HIF (фактора, активируемого гипоксией) в инициацию данного явления, что опосредуется изменением экспрессии компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути, а также ядерных факторов NF- κ B, c-MYC и онкобелка c-MET [24, 25].

Среди молекулярных факторов, не связанных с mTOR, способных влиять на развитие аутофагии, выделяют онкосупрессор p53 [26], инозитол, кальций [27] и протеолитические ферменты – кальпаины. Известно, что действие инозитолов связано с изменением состояния АКТ/mTOR сигнального каскада [28]. Кальпаин-зависимая регуляция уровня белков Beclin1 и Atg может влиять на интенсивность процесса “самопоедания”, а также на переход от аутофагии к апоптозу [29, 30]. Онкосупрессор p53 в ядре активирует АМПК, стимулируя процесс аутофагии [31]. Роль же цитоплазматической фракции до сих пор четко не определена, однако в единичных работах отмечен ее ингибирующий эффект на данный каскад [32]. Изменение внутриклеточной концентрации кальция, активация системы вторичных мессенджеров – инозитолов и кальпаинов определяет состояние ферментативного комплекса mTORC1, запуская процессы аутофагии [33]. Также полагают, что изменение активности АКТ/mTOR сигнального каскада, происходящее при инициации и развитии аутофагии, является основным событием, влияющим на клеточный цикл [34]. В связи с этим снижение активности фосфатазы PTEN, регулирующей данный каскад, может влиять на развитие аутофагии [35].

Роль молекулярно-генетических маркеров в развитии рака щитовидной железы

Рак щитовидной железы гистологически представлен несколькими формами опухолей: дифференцированными (папиллярными и фолликулярными раками), анапластическими и медуллярными [1]. Развитие данных новообразований происходит за счет гетерогенных молекулярно-генетических изменений. К ним относят перестройки и мутации *RET*, мутации *BRAF*, *RAS*, рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста (*VEGFR*) и эпидермального фактора роста (*EGFR*), способные активировать

ключевые сигнальные каскады MAPK, АКТ/mTOR. По данным некоторых исследователей, перестройки и мутации *RET* обуславливают развитие до 20% спорадических раков щитовидной железы [36]. Примерно такой же процент опухолей обусловлен мутациями гена *BRAF* (*BRAF^{V600E}*), представителя семейства RAF белков в составе MAPK сигнального каскада [1, 37]. Кроме того, показано, что мутации *RAS* присутствуют в 10% случаев папиллярного и 40–50% случаев фолликулярного рака щитовидной железы [37]. Агрессивное поведение опухоли связано с изменением экспрессии белков, инициирующих ангиогенез, к числу которых относят рецепторы VEGFR, EGFR. Высокая экспрессия EGFR связана с развитием метастазов папиллярного рака щитовидной железы в лимфатических узлах и способствует прогрессированию заболевания [38]. Кроме того, показана роль перестроек PAX8/peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR γ) с формированием мутантного белка PFP в развитии 30–40% фолликулярных раков и 0–1% папиллярных опухолей щитовидной железы [39].

Молекулярно-генетическая гетерогенность заболевания подразумевает различия в эффективности стандартных методов лечения. Известно, что хирургические подходы в лечении данной патологии доминируют, допускается применение радиойодтерапии у пациентов с высоким риском метастазирования [40]. Однако такое лечение без учета индивидуальных особенностей опухоли сопровождается развитием вторичной, приобретенной резистентности к радиоактивному йоду, снижая эффективность лечения. Стоит отметить, что отсутствие специфических подходов для лечения агрессивных форм дифференцированного и метастатического рака щитовидной железы способствует поиску молекулярно-генетических маркеров и применению таргетной терапии в лечении данных опухолей [41]. С этих позиций наиболее перспективными являются ингибиторы тирозинкиназ (ТКИ), ингибирующие аутофосфорилирование и активацию тирозинкиназ ключевых сигнальных каскадов MAPK, АКТ/mTOR. В целом их действие на вышеупомянутые молекулярные пути, вовлеченные в рост, ангиогенез, местное и отдаленное распространение, сопровождается увеличением эффективности терапии. Однако существование аутофагии, часто сопровождающей процессы развития резистентности, в том числе и к таргетным препаратам, может снижать эффект такого лечения. Такая постановка проблемы подразумевает развитие комплексных подходов в лечении данной категории больных, в том числе использование таргетных препаратов совместно с веществами, модулирующими процесс “самопоедания” [5].

Аутофагия при развитии злокачественных новообразований щитовидной железы

Аутофагия играет важную роль в развитии злокачественных новообразований. При этом значение данного явления для онкогенеза неоднозначно. С одной стороны, аутофагия способна подавлять онкогенез, а с другой стороны, она может способствовать опухолевой прогрессии и развитию резистентности к противоопухолевому лечению [8]. Полагают, что ее роль в большей степени определяется этапом онкогенеза. Показано, что инициация аутофагии на ранних стадиях развития опухоли, до формирования у этих клеток инвазивных свойств и способности к метастазированию, приводит к гибели раковых клеток [34]. В дальнейшем, напротив, особенно на фоне противоопухолевого лечения, активная аутофагия сопровождается развитием метастазов, формированием рецидивов заболевания и резистентности опухоли к лечению [5].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что стимуляция аутофагии является универсальным защитным механизмом, предотвращающим развитие рака. Утилизация функционально неполноценных белков, органелл, предотвращение их токсического действия способно снижать их повреждающий эффект на клетки [42]. Подтверждением активации подобного защитного механизма является гиперэкспрессия генов, связанных с аутофагией, при развитии злокачественных новообразований. Известно, что накопление мутаций в случае развития опухолей происходит в том числе в областях, где кодируются белки, участвующие в процессе аутофагии [7, 33].

Развитие аутофагии в качестве механизма адаптации клеток к неблагоприятным условиям имеет не только теоретическое значение. Известен вклад данного явления в развитие резистентности к противоопухолевому лечению. Показано, что некоторые химиотерапевтические средства могут способствовать развитию защитной аутофагии в опухолевых клетках, предотвращая тем самым апоптоз, вызванный лекарственными средствами [5, 42]. Показано, что аутофагия способствует развитию резистентности к лечению таргетными препаратами у пациентов с раком щитовидной железы с наличием мутации гена *BRAF* [1]. Доказательством этого служит тот факт, что увеличение содержания белка LC3 в ткани папиллярного рака щитовидной железы сочеталось с появлением мутантного белка b-RAF [43]. Также на культуре клеток показано, что в случае реанжировки гена *RET*, кодирующего онкобелок, инициирующий развитие папиллярного рака щитовидной железы, ингибирование аутофагии способно снижать пролиферативный потенциал опухолевых клеток [44]. Кроме

того, доказано значение данного явления в развитии радиойодрезистентных раков щитовидной железы [45]. В качестве перспективных препаратов, способных снижать активность процесса аутофагии, могут быть использованы ингибиторы ULK1, Vsp34, ATG4B, ингибиторы лизосом, однако эффективность их применения до сих пор исследуется [5, 15]. Стоит отметить, что развитие аутофагии, формирование условий для успешного применения противоопухолевых препаратов при папиллярном раке щитовидной железы определенным образом связано с состоянием сигнальных каскадов и ключевого из них — АКТ/mTOR пути.

АКТ/mTOR сигнальный каскад в развитии злокачественных новообразований щитовидной железы

АКТ/mTOR сигнальный путь является основным регулятором пролиферативного потенциала опухолевых клеток [46]. Являясь универсальным сигнальным каскадом, он обеспечивает функцию передачи информации для большинства клеток. Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы АКТ и mTOR относят к его значимым компонентам, активация которых способна влиять на рост и пролиферацию клеток, а также на процессы их программированной гибели [2, 3, 47].

Передача сигнала начинается с формирования комплекса из лиганда (факторов роста) и тирозинкиназного рецептора (например, EGFR, HER-2, IGFR) с последующим фосфорилированием киназ PI3K и АКТ [48], PDK1 (pyruvate dehydrogenase kinase) и ферментативного комплекса mTORC2, в который входят, помимо mTOR, GβL (или mLST8, mammalian lethal with Sec13 protein 8), Rictor (rapamycin-insensitive companion of TOR), mSIN1 (mammalian stress-activated protein kinase (SAPK)-interacting protein 1), Deptor (DEP domain-containing mTOR-interacting protein) и Protor (protein observed with rictor) [49].

Мишенями АКТ являются множество белков, контролируемых значимые процессы онкогенеза, к которым относят киназы c-RAF (serine/threonine-protein kinase), GSK-3-beta (glycogen synthase kinase-3-beta) и др. [50]. Известно, что mTOR также входит в состав внутриклеточного сигнального комплекса mTORC1 [51]. Регуляция активности рапамицин-чувствительного комплекса mTORC1, состоящего из mTOR, Raptor (regulatory-associated protein of TOR), mLST8, Deptor и PRAS40 (proline-rich PKB/АКТ substrate 40 kDa), осуществляется также АКТ [52]. В составе mTORC1 протеинкиназа mTOR регулирует 70 S6 киназу (киназу рибосомального белка S6) и 4E-BP1 (инициирующий фактор 4E связывающий

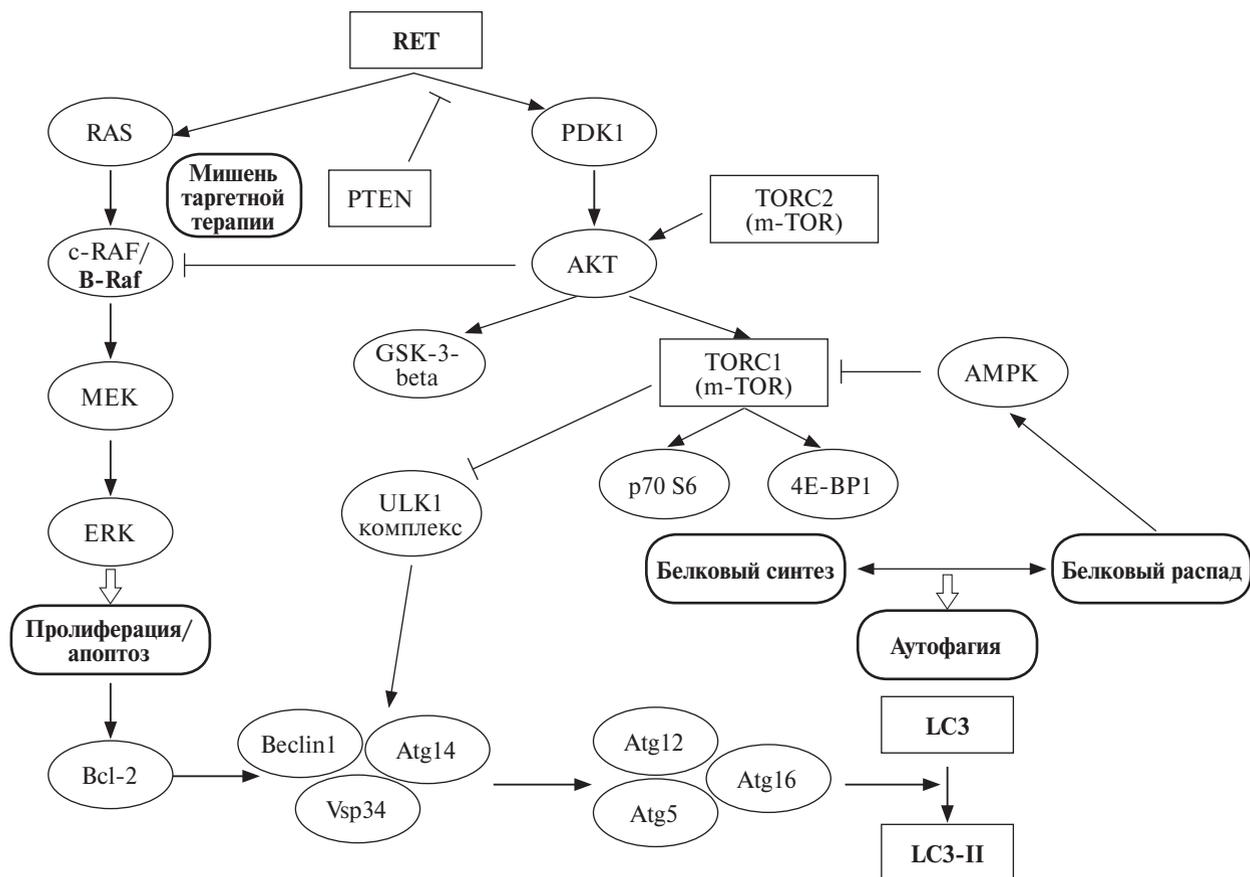


Рисунок. Роль аутофагии в развитии рака щитовидной железы.

Примечание. Развитие папиллярного рака щитовидной железы связано с активацией онкобелков B-Raf, RET, сопровождающейся изменением состояния АКТ/mTOR сигнального каскада. Одним из основных процессов, связанных с онкогенезом, является аутофагия, которая обеспечивает белковый баланс в клетке. mTOR в составе комплекса TORC1 является ключевой киназой данного обмена, регулирующей процессы белкового синтеза и распада, а также влияющей на прогрессию опухоли, в частности на пролиферацию клеток и их апоптоз. Подробно механизм описан в разделе “Молекулярные механизмы, вовлеченные в развитие аутофагии”.

протеин 1) [48, 53], влияя на процессы трансляции мРНК и биосинтеза белков.

Развитие злокачественных новообразований щитовидной железы связано с активацией АКТ/mTOR сигнального пути [54, 55]. Известно, что мутация *BRAF* часто изменяет состояние внутриклеточных сигнальных каскадов [56]. Активация онкобелка RET в случае папиллярного рака щитовидного железы приводит к еще более выраженным модификациям описываемого сигнального каскада [57]. Полагают, что подобные молекулярные особенности заболевания отражаются в активации аутофагии как основного механизма выживаемости клетки, в том числе и трансформированной. Кроме того, показана четкая взаимосвязь между активностью катепсинов, основных лизосомальных ферментов, и процессами аутофагии и апоптоза, регулируемых компонентами изучаемого сигнального каскада [58].

На рисунке представлены основные процессы, происходящие при участии АКТ/mTOR сигнального пути, связанные с аутофагией. Отмечено значение данного явления на всех этапах онкогенеза, связанного с изменением статуса основных сигнальных киназ: АКТ, mTOR.

Заклучение

Таким образом, аутофагия является одним из основных процессов онкогенеза. Ассоциации и взаимосвязи молекулярных механизмов аутофагии с основными сигнальными каскадами, ключевой протеинкиназой mTOR позволяют предполагать роль данного явления как в процессах инициации (где аутофагия обладает, скорее всего, противоопухолевым действием), так и опухолевой прогрессии (в этом случае аутофагия может выступать как фактор устойчивости опухоли к различным стрессам, включая те-

рапию). В этой связи изучение молекулярных особенностей развития аутофагии актуально. Полагают, что поиск новых молекулярных маркеров, ассоциированных с аутофагией, является потенциальной базой перспективных мишеней для регуляции данного процесса.

Показана роль данного явления в развитии рака щитовидной железы, его прогрессировании, в том числе и в формировании ответа на противоопухолевое лечение. Агрессивность заболевания, низкая эффективность лечения связаны с инициацией защитной аутофагии, изменениями экспрессии компонентов АКТ/м-TOR сигнального каскада. До настоящего времени имеются неоднозначные, разрозненные сведения о молекулярных механизмах опухолевой прогрессии злокачественных новообразований щитовидной железы. При этом до сих пор остается недооцененным вклад аутофагии в процессы развития данной патологии. Гиперэкспрессия компонентов АКТ/м-TOR сигнального каскада сопровождается возникновением рака, однако это не всегда позволяет оценить прогноз заболевания. Вероятно, изучение маркеров аутофагии способно предсказывать исход онкологического процесса, в том числе и ожидаемый ответ на противоопухолевое лечение.

Список литературы [References]

- Wang W, Kang H, Zhao Y, et al. Targeting autophagy sensitizes BRAF-mutant thyroid cancer to vemurafenib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):634-643. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1999>.
- Xing M. Genetic alterations in the phosphatidylinositol-3kinase/Akt pathway in thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(7):697-706. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1646>.
- Martelli AM, Evangelisti C, Chiarini F, et al. The emerging role of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin signaling network in cancer stem cell biology. *Cancers (Basel).* 2010;2(3):1576-1596. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers2031576>.
- Mizushima N. The role of the Atg1/ULK1 complex in autophagy regulation. *Curr Opin Cell Biol.* 2010;22(2):132-139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2009.12.004>.
- Wei WJ, Hardin H, Luo QY. Targeting autophagy in thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(4):R181-R194. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-18-0502>.
- Faustino A, Couto JP, Populo H, et al. mTOR pathway overactivation in BRAF mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1139-1149. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2748>.
- Netea-Maier RT, Klück V, Plantinga TS, Smit JW. Autophagy in thyroid cancer: present knowledge and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:22. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00022>.
- Eskelinen EL. Autophagy: supporting cellular and organismal homeostasis by self-eating. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019;111:1-10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.03.010>.
- Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В. Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/м-TOR сигнального пути в ткани папиллярного рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т.64. – №4. – С. 208-215. [Spirina LV, Chigevskaya SYu, Kondakova IV. Expression of transcription, growth factors and components of AKT/m-TOR signaling pathway in papillary thyroid cancers. *Problemy endokrinologii.* 2018;64(4):208-215. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl9310>.
- Li YJ, Lei YH, Yao N, et al. Autophagy and multidrug resistance in cancer. *Chin J Cancer.* 2017;36(1):52. doi: <https://doi.org/10.1186/s40880-017-0219-2>.
- Pattingre S, Espert L, Biard-Piechaczyk M, Codogno P. Regulation of macroautophagy by mTOR and Beclin 1 complexes. *Biochimie.* 2008; 90(2):313-323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.08.014>.
- Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and measuring autophagy. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):pii:E1865. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18091865>.
- Satoo K, Noda NN, Kumeta H, et al. The structure of Atg4BLC3 complex reveals the mechanism of LC3 processing and delipidation during autophagy. *EMBO J.* 2009;28(9):1341-1350. doi: <https://doi.org/10.1038/emboj.2009.80>.
- Morell C, Bort A, Vara-Ciruelos D, et al. Up-regulated expression of LAMP2 and autophagy activity during neuroendocrine differentiation of prostate cancer LNCaP cells. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162977. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162977>.
- Pasquier B. Autophagy inhibitors. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(5):985-1001. doi: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2104-y>.
- Liu J, Xia H, Kim M, et al. Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13. *Cell.* 2011;147(1):223-234. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.037>.
- Shao S, Li S, Qin Y, et al. Spautin-1, a novel autophagy inhibitor, enhances imatinib-induced apoptosis in chronic myeloid leukemia. *Int J Oncol.* 2014;44(5):1661-1668. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2313>.
- Byun S, Lee E, Lee KW. Therapeutic implications of autophagy inducers in immunological disorders, infection, and cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):1959. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18091959>.
- Nagelkerke A, Sweep FC, Geurts-Moespot A, et al. Therapeutic targeting of autophagy in cancer. Part I: molecular pathways controlling autophagy. *Semin Cancer Biol.* 2015;31:89-98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2014.05.004>.
- Hardie DG. AMPK and autophagy get connected. *EMBO J.* 2011;30(4):634-635. doi: <https://doi.org/10.1038/emboj.2011.12>.
- Zhou YY, Li Y, Jiang WQ, Zhou LF. MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway. *Biosci Rep.* 2015;35(3):e00199. doi: <https://doi.org/10.1042/BSR20140141>.
- Wang H, Wang L, Cao L, et al. Inhibition of autophagy potentiates the anti-metastasis effect of phenethylisothiocyanate through JAK2/STAT3 pathway in lung cancer cells. *Mol Carcinog.* 2018;57(4):522-535. doi: <https://doi.org/10.1002/mc.22777>.

23. Huang S, Qi P, Zhang T, et al. The HIF 1 α /miR 224 3p/ATG5 axis affects cell mobility and chemosensitivity by regulating hypoxia induced protective autophagy in glioblastoma and astrocytoma. *Oncol Rep.* 2019;41(3):1759-1768. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2018.6929>.
24. Martinez-Outschoorn UE, Trimmer C, Lin Z, et al. Autophagy in cancer associated fibroblasts promotes tumor cell survival: role of hypoxia, HIF1 induction and NF κ B activation in the tumor stromal microenvironment. *Cell Cycle.* 2010;9(17):3515-3533. doi: <https://doi.org/10.4161/cc.9.17.12928>.
25. Capizzi M, Strappazon F, Cianfanelli V, et al. MIR7-3HG, a MYC-dependent modulator of cell proliferation, inhibits autophagy by a regulatory loop involving AMBRA1. *Autophagy.* 2017;13(3):554-566. doi: <https://doi.org/10.1080/15548627.2016.1269989>.
26. Mrakovcic M, Bohner L, Hanisch M, Fröhlich LF. Epigenetic targeting of autophagy via HDAC inhibition in tumor cells: role of p53. *Int J Mol Sci.* 2018;19(12). pii: E3952. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19123952>.
27. Parys JB, Decuyper JP, Bultynck G. Role of the inositol 1,4,5-trisphosphate receptor/Ca²⁺-release channel in autophagy. *Cell Commun Signal.* 2012;10(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/1478-811X-10-17>.
28. Pandurangan AK, Ismail S, Esa NM, Munusamy MA. Inositol-6 phosphate inhibits the mTOR pathway and induces autophagy-mediated death in HT-29 colon cancer cells. *Arch Med Sci.* 2018;14(6):1281-1288. doi: <https://doi.org/10.5114/aoms.2018.76935>.
29. Russo R, Berliocchi L, Adornetto A, et al. Calpain-mediated cleavage of Beclin-1 and autophagy deregulation following retinal ischemic injury in vivo. *Cell Death Dis.* 2011;2(4):e144. doi: <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.29>.
30. Yousefi S, Perozzo R, Schmid I, et al. Calpain-mediated cleavage of Atg5 switches autophagy to apoptosis. *Nat Cell Biol.* 2006;8(10):1124-1132. doi: <https://doi.org/10.1038/ncb1482>.
31. Xu J, Patel NH, Saleh T, et al. Differential radiation sensitivity in p53 wild-type and p53-deficient tumor cells associated with senescence but not apoptosis or (nonprotective) autophagy. *Radiat Res.* 2018;190(5):538-557. doi: <https://doi.org/10.1667/RR15099.1>.
32. Feng Z. p53 regulation of the IGF-1/AKT/mTOR pathways and the endosomal compartment. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010;2(2):a001057. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001057>.
33. Su M, Mei Y, Sinha S. Role of the crosstalk between autophagy and apoptosis in cancer. *J Oncol.* 2013;2013:102735. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/102735>.
34. Wang BJ, Zheng WL, Feng NN, et al. The effects of autophagy and PI3K/AKT/m-TOR signaling pathway on the cell-cycle arrest of rats primary sertoli cells induced by zearalenone. *Toxins (Basel).* 2018;10(10):398. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins10100398>.
35. Yang F, Wang F, Liu Y, et al. Sulforaphane induces autophagy by inhibition of HDAC6-mediated PTEN activation in triple negative breast cancer cells. *Life Sci.* 2018;213:149-157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.034>.
36. Prescott JD, Zeiger MA. The RET oncogene in papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2015;121(13):2137-2146. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29044>.
37. Jeong SH, Hong HS, Lee EH, et al. Analysis of RAS mutation in thyroid nodular hyperplasia and follicular neoplasm in a Korean population. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2018;1(4):e00040. doi: <https://doi.org/10.1002/edm2.40>.
38. Fisher KE, Jani JC, Fisher SB, et al. Epidermal growth factor receptor overexpression is a marker for adverse pathologic features in papillary thyroid carcinoma. *J Surg Res.* 2013;185(1):217-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.05.003>.
39. Raman P, Koenig RJ. Pax-8-PPAR- γ fusion protein in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(10):616-623. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.115>.
40. Ferrari SM, Fallahi P, Politti U, et al. Molecular targeted therapies of aggressive thyroid cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:176. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00176>.
41. Gule MK, Chen Y, Sano D, et al. Targeted therapy of VEGFR2 and EGFR significantly inhibits growth of anaplastic thyroid cancer in an orthotopic murine model. *Clin Cancer Res.* 2011;17(8):2281-2291. doi: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-2762>.
42. Yang M, Bai L, Yu W, et al. Expression of autophagy-associated proteins in papillary thyroid carcinoma. *Oncol Lett.* 2017;14(1):411-415. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6101>.
43. Strohecker AM, White E. Targeting mitochondrial metabolism by inhibiting autophagy in BRAF-driven cancers. *Cancer Discov.* 2014;4(7):766-772. doi: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0196>.
44. Morani F, Titone R, Pagano L, et al. Autophagy and thyroid carcinogenesis: genetic and epigenetic links. *Endocr Relat Cancer.* 2013;21(1):R13-29. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-13-0271>.
45. Nozima BH, Mendes TB, Pereira GJ, et al. FAM129A regulates autophagy in thyroid carcinomas in an oncogene-dependent manner. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(1):227-238. doi: <https://doi.org/10.1530/ERC-17-0530>.
46. Yi H, Long B, Ye X, et al. Autophagy: a potential target for thyroid cancer therapy (Review). *Mol Clin Oncol.* 2014;2(5):661-665. doi: <https://doi.org/10.3892/mco.2014.305>.
47. Robbins HL, Hague A. The PI3K/Akt pathway in tumors of endocrine tissues. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;6:188. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00188>.
48. Dodd KM, Yang J, Shen MH, et al. mTORC1 drives HIF-1 α and VEGF-A signalling via multiple mechanisms involving 4E-BP1, S6K1 and STAT3. *Oncogene.* 2015;34(17):2239-2250. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2014.164>.
49. Yu JS, Cui W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. *Development.* 2016;143(17):3050-3060. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.137075>.
50. Hager M, Haufe H, Alinger B, Kolbitsch C. pS6 Expression in normal renal parenchyma, primary renal cell carcinomas and their metastases. *Pathol Oncol Res.* 2012;18(2):277-283. doi: <https://doi.org/10.1007/s12253-011-9439-y>.
51. Figlin RA, Kaufmann I, Brechbiel J. Targeting PI3K and mTORC2 in metastatic renal cell carcinoma: new strategies for overcoming resistance to VEGFR and mTORC1 inhibitors. *Int J Cancer.* 2013;133(4):788-796. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.28023>.
52. Thangavelu K, Pan CQ, Karlberg T, et al. Structural basis for the allosteric inhibitory mechanism of human kidney-type glutaminase (KGA) and its regulation by Raf-Mek-Erk signaling in cancer cell metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(20):7705-7710. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1116573109>.

53. Mendoza MC, Er EE, Blenis J. The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. *Trends Biochem Sci.* 2011; 36(6):320-328. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2011.03.006>.
54. Darwish OM, Kapur P, Youssef RF, et al. Cumulative number of altered biomarkers in mammalian target of rapamycin pathway is an independent predictor of outcome in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urology.* 2013;81(3):581-586. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urology.2012.11.030>.
55. Tanaka TN, Alloju SK, Oh DK, et al. Thyroid cancer: molecular pathogenesis, tyrosine kinase inhibitors, and other new therapies. *Am J Hematol Oncol.* 2015;11(4):5-9.
56. Jin S, Borkhuu O, Bao W, Yang YT. Signaling pathways in thyroid cancer and their therapeutic implications. *J Clin Med Res.* 2016;8(4):284-296. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr2480w>.
57. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer.* 2013;13(3):184-199. doi: <https://doi.org/10.1038/nrc3431>.
58. Zhang L, Wang H, Xu J, et al. Inhibition of cathepsin S induces autophagy and apoptosis in human glioblastoma cell lines through ROS-mediated PI3K/AKT/mTOR/p70S6K and JNK signaling pathways. *Toxicol Lett.* 2014;228(3):248-259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.05.015>.

Информация об авторах [Authors info]

*Спирина Людмила Викторовна, д.м.н. [Liudmila V. Spirina, MD, PhD]; адрес: Россия, 634050, Томск, переулок Кооперативный, д. 5 [address: 5 Kooperativnyy street, 364050 Tomsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>; eLibrarySPIN: 1336-8363; e-mail: spirinalvl@mail.ru

Чижевская Светлана Юрьевна, д.м.н. [Sventlana Yu. Chizhevskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2974-4778>; eLibrarySPIN: 9561-3382; e-mail: sch@oncology.tomsk.ru

Кондакова Ирина Викторовна, д.м.н., профессор РАН [Irina V. Kondakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0907-4615>; eLibrarySPIN: 9338-4149; e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Тарасенко Наталия Викторовна, к.м.н. [Nataliya V. Tarasenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3605-5009>; eLibrarySPIN: 2000-5477; e-mail: nataly.tarasenko@medgenetics.ru

Как цитировать [To cite this article]

Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Тарасенко Н.В. Роль аутофагии в развитии опухолей щитовидной железы, связь с активацией АКТ/м-TOR сигнального пути // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. — 2019. — Т. 15. — №3. — С. 110-117. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12251>

Spirina LV, Chizhevskaya SY, Kondakova IV, Tarasenko NV. The role of autophagy in the thyroid tumors development, connection with the AKT/m-TOR signaling pathway activation. *Clinical and experimental thyroidology.* 2019;15(3): 110-117. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12251>

Рукопись получена: 20.12.2019. Рукопись одобрена: 09.01.2020. Опубликовано online: 15.01.2020.
Received: 20.12.2019. Accepted: 09.01.2020. Published online: 15.01.2020.