

Autofagia e Câncer: uma revisão da literatura
Autophagy and Cancer: a literature review
Autofagia y Cáncer: una revisión de la literatura

Recebido: 12/08/2020 | Revisado: 21/08/2020 | Aceito: 27/08/2020 | Publicado: 30/08/2020

Gabriel Cortez da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0543-8840>

Centro Universitário Tiradentes, Brasil

E-mail: gabriel.cortez@souunit.com.br

Victor Angelo Martins Montalli

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1927-7718>

Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: victor.montalli@slmandic.edu.br

Ney Soares De Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4087-889X>

Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: nsaraujo@usp.br

Vera Cavalcanti De Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5860-3715>

Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: vcaraujo@usp.br

João Augusto Vianna Goulart-Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8591-7798>

Faculdade São Leopoldo Mandic, Brasil

E-mail: jgoulartf@hotmail.com

Resumo

Introdução: A autofagia, ou macroautofagia, é um fenômeno de degradação e reciclagem celular que ocorre constitutivamente em baixos níveis nas células eucarióticas. Tem ganhado destaque como via de mobilização de substratos metabólicos que permitem células cancerosas sobreviverem a microambientes com baixa oferta de nutrientes ou em condições de estresse oxidativo, onde o papel de proteínas como o Beclin-1 e LC3B tem sido amplamente pesquisado em diversos tipos de câncer. Objetivo: O objetivo do presente estudo foi fazer

uma revisão de literatura acerca da atuação do processo de autofagia e sua relação com o desenvolvimento de câncer através da autofagia tumoral. Metodologia: Para concepção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico que abrangeu o período de 1998 a 2019. Foram utilizados os portais de pesquisa Google Acadêmico, Scielo, LILacs e Medline. Resultados e Conclusão: Nesta revisão tem como resultado que a autofagia tem papel dual no câncer pois pode prevenir a iniciação tumoral através da supressão de danos crônicos, inflamação, acúmulo de organelas danificadas e instabilidade genômica, porém a autofagia também mantém as funções metabólicas mitocondriais que fornece nutrientes para o crescimento das células tumorais, criando canceres agressivos.

Palavras-chave: Autofagia; Câncer; Crescimento e desenvolvimento.

Abstract

Autophagia, or macroautophagy, is a phenomenon of cellular degradation and recycling that occurs constitutively at low levels in eukaryotic cells. It has gained prominence as a pathway of mobilization of metabolic substrates that allow cancer cells to survive microenvironments with low nutrient supply or under conditions of oxidative stress, where the role of proteins such as beclin-1 and LC3B has been widely researched in various types of cancer. The aim of the present study was to review the literature on the performance of the autophagy process and its relationship with the development of cancer through autophagia. To design This article, a bibliographic survey was carried out covering the period from 1998 to 2019. Google academic, Scielo, LILacs and Medline research portals were used. In this review, it is the result that autophagy has a dual role in cancer, as it can prevent tumor initiation through the suppression of chronic damage, inflammation, accumulation of damaged organelles and genomic instability, but Autophagia also maintains the Mitochondrial metabolic functions that provide nutrients for the growth of tumor cells, creating aggressive cancers.

Keywords: Autophagy; Neoplasms; Growth and development.

Resumen

Introducción: La autofagia, o macroautofagia, es un fenómeno de degradación y reciclaje celular que se produce constitutivamente a niveles bajos en células eucariotas. Ha ganado prominencia como una vía de movilización de sustratos metabólicos que permiten a las células cancerosas sobrevivir a microambientes con bajo suministro de nutrientes o en condiciones de estrés oxidativo, donde el papel de proteínas como Beclin-1 y LC3B ha sido ampliamente investigado en varios tipos de cáncer. Objetivo: El objetivo de este estudio fue

revisar la literatura sobre el rendimiento del proceso de autofagia y su relación con el desarrollo del cáncer a través de la autofagia tumoral. Metodología: Para la concepción de este artículo, se llevó a cabo una encuesta bibliográfica que abarca el período comprendido entre 1998 y 2019. Se utilizaron los portales de búsqueda Google Scholar, Scielo, Lllacs y Medline. Resultados y conclusión: Esta revisión resulta en la autofagia como un doble papel en el cáncer porque puede prevenir la iniciación del tumor a través de la supresión del daño crónico, inflamación, acumulación de orgánulos dañados e inestabilidad genómica, pero la autofagia también mantiene funciones metabólicas mitocondriales que proporcionan nutrientes para el crecimiento de las células tumorales, creando cánceres agresivos.

Palabras clave: Autofagia; Neoplasias; Crecimiento y desarrollo.

1. Introdução

A autofagia, ou macroautofagia, é um fenômeno de degradação e reciclagem celular que ocorre constitutivamente em baixos níveis nas células eucarióticas, tendo seus principais mecanismos reguladores ligados a um conjunto de genes conhecidos como ATGs (do inglês AuTophagy-related Genes) (Ouyang et al. 2012; Parzych & Klionsky, 2014).

Sob condições de estresse, a autofagia é induzida e permite as células reciclar o material degradado em metabólitos, como nucleotídeos, aminoácidos e ácidos graxos que poderão ser usados na síntese de macromoléculas e na produção de energia, especialmente em condições de estresse celular, como ausência de fatores de crescimento, escassez de nutrientes e estresse oxidativo. A autofagia é, portanto, um mecanismo citoprotetor relacionado à sobrevivência celular (Levine, 2008; Roy, Debnath, 2010; Parzych & Klionsky, 2014).

Por outro lado, durante o desenvolvimento, homeostase tecidual ou em resposta a estímulos tóxicos, níveis excessivos podem promover a morte celular não apoptótica devido a destruição de constituintes celulares críticos, sendo este processo chamado de tipo II de morte celular programada (Pattingre et al., 2005; Roy, Debnath, 2010).

Este processo representa a principal via intracelular para degradação e reciclagem de proteínas de longa vida e organelas, enquanto o sistema ubiquitina/proteassomo degrada primariamente proteínas de vida curta, assim como para a degradação de agregados de proteínas mal dobradas e eliminação de organelas danificadas, atuando sobremaneira na homeostase celular e em mecanismos de defesa (Guo et al., 2011; Rogov et al., 2014; Guo, White, 2016; Chen et al., 2017).

A autofagia tem ganhado destaque como via de mobilização de substratos metabólicos

que permitem células cancerosas sobreviverem em microambientes com baixa oferta de nutrientes ou em condições de estresse oxidativo, onde o papel de proteínas como o Beclin-1 e LC3B tem sido amplamente pesquisado em diversos tipos de câncer (Ouyang et al. 2012; Parzych & Klionsky, 2013).

O objetivo do presente estudo foi fazer uma revisão de literatura acerca dos mecanismos de autofagia e sua relação com o desenvolvimento de câncer através da autofagia tumoral.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo do tipo revisão da literatura, onde o objetivo é a busca de principais ideias e conceitos sobre a temática exposta. A revisão de literatura permit entre diversos autores e referenciais, sobre os discursos e principais temas abordados, fazendo uma compilação bem trabalhada que nos permite olhar por diversos olhares um mesmo objeto de pesquisa (Pereira et al., 2018)

Para concepção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico que abrangeu o período de 1998 a 2019. Foram utilizados os portais de pesquisa Google Acadêmico, Scielo, LILacs e Medline. Os descritores utilizados foram de acordo com a base de Descritores em Ciências da Saúde – DeCs para a busca: Autofagia, Câncer e Desenvolvimento. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos e/ou dissertações em inglês, português ou espanhol, disponibilizados on-line, dissertações de pós-graduação, mestrado ou doutorado e que fossem disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão levaram-se em consideração: os publicados que não tivesse relação com o tema preposto e que não estivessem disponíveis para leitura.

3. Revisão da Literatura

Autofagia

A partir da degradação de proteínas e organelas são obtidos nucleotídeos, aminoácidos, ácidos graxos, carboidratos e ATP para propiciar o metabolismo e sobrevivência celular na escassez de nutrientes. A autofagia também mitiga o estresse oxidativo através da remoção de mitocôndrias danificadas, as quais representam fontes de espécies reativas de oxigênio (Guo et al., 2011; Guo et al., 2013).

Durante a autofagia, uma membrana de origem desconhecida forma um sítio de nucleação que gera uma organela específica, o fagóforo. Possíveis fontes de membrana para gerar o fagóforo incluem o complexo de Golgi, endossomo, o retículo endoplasmático, mitocôndria e membrana plasmática (Kang et al., 2011). O fagóforo expande, possivelmente através de adição vesicular, para formar uma grande vesícula citosólica de dupla membrana denominada autofagossomo. Com a expansão do autofagossomo, há o sequestro de organelas e agregados de grandes proteínas (Cao, Klionsky, 2007).

Assim que o autofagossomo está completo, ele se dirige de locais aleatórios no citoplasma, ao longo de microtúbulos dependentes de dineína até um lisossomo, com o qual se funde e forma um fagolisossomo. Nos mamíferos, a autofagia também converge com a endocitose, uma forma de heterofagia. Esta fusão final envolve uma liberação de diversas hidrolases lisossomais que degradam a membrana interna do autofagossomo juntamente com seu conteúdo. As macromoléculas resultantes são então liberadas no citosol para serem reutilizadas (Luo, Rubinsztein, 2005).

A autofagia também tem funções citoprotetoras durante condições de estresse, como redução de nutrientes e depleção de fatores de crescimento, que podem levar ao acionamento da apoptose ou morte programada do tipo I (Maruyama et al., 2014; Chen et al., 2017). Por outro lado, em alguns casos a autofagia pode promover a morte celular ou morte celular programada do tipo II através do acúmulo de autofagossomo dentro da célula. Neste caso, pode até mesmo colaborar com a apoptose para promover a morte e remoção de células que não podem ser recuperadas (Yu et al., 2017).

Devido a esta dupla função, a modulação da autofagia tem sido pesquisada com o intuito de seu uso terapêutico em diversas doenças, como cardiomiopatias, prevenção de certas doenças neurodegenerativas e câncer (Koo et al., 2016). Com a identificação de aproximadamente 30 genes ATG em organismos fúngicos como o *Saccharomyces cerevisiae*, os mecanismos moleculares da autofagia têm sido gradualmente elucidados (Chen et al., 2012).

A autofagia é controlada por dois processos de conjugação semelhantes à ubiquitina. O primeiro envolve a conjugação de Atg12 a Atg5, presentes na tabela 1, que ocorre nos fagóforos e se dissocia após a formação de autofagossomos maduros, sendo regulado pela quinase PI-3 de classe III (Vps34). A atividade de Vps34 é positivamente regulada pelo análogo à Atg6 conhecido como Beclin-1 (Luo, Rubinsztein, 2005).

As proteínas Beclin-1 e LC3B desempenham papel crucial na autofagia. A proteína Beclin-1 está envolvida tanto na sinalização que regula a ativação da autofagia, como nos

passos iniciais de formação do autofagossomo, requerido para continuação do processo (Patingre et al., 2005; Rogov et al., 2014). Já a proteína LC3B participa da fase de extensão do fagóforo e liga-se à membrana interna e externa do autofagossomo e permanece mesmo após a fusão com o lisossomo, sendo considerada um marcador- chave dos autofagossomos (Juenemann, Reits, 2012; Parzych, Klionsky, 2014).

A seguir na Tabela 1 segue os genes que estão envolvidos no processo de autofagia.

Tabela 1 - Lista dos genes diretamente envolvidos na autofagia¹

Gene de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> e eucariotos	Gene de <i>Homo sapiens</i> ²	Função da proteína
ATG1	ULK1 ULK2	Quinase - reciclagem da membrana
ATG2	C14orf103	Proteína periférica da membrana – formação do autofagossomo
ATG3	ATG3	Enzima conjugada a ubiquitina- indução e regulação de autofagia
ATG4	ATG4A, ATG4B, ATG4C, ATG4D	Cisteína proteinase – clivagem da proteína Atg8
ATG5	ATG5	Proteína conjugada a proteína Atg12 – formação do autofagossomo
ATG6	BECN1	Subunidade de quinase extensão do autofagossomo
ATG7	ATG7	Enzima conjugada a ubiquitina
ATG8, LC3	MAP1LC3A, AP1C3B, GABARAPL, GABARAPL1	Similar a ubiquitina – proteína conjugada a diversas proteínas Atg
ATG9	ATG9A, ATG9B	Proteína transmembrana- alongamento do autofagossomo
ATG10	ATG10	Enzima conjugada a ubiquitina
ATG11		Proteína transportadora de Atg9 – indução da autofagia
ATG12	ATG12	Similar a ubiquitina - extensão do autofagossomo
ATG13		Proteína conjugada a proteína Atg1 – indução da autofagia
ATG14		Subunidade de quinase - extensão do autofagossomo
ATG15		Lípase - digestão da membrana do autofagolisossomo
ATG16	ATG16L1, ATG16L2	Proteína conjugada a proteína Atg5 - formação do autofagossomo
ATG17		Subunidade de quinase - Regulação do fechamento e tamanho de autofagossomo
ATG18	WIPI1, WIPI2	Proteína conjugada a quinase - reciclagem
ATG19		Proteína transportadora
ATG20		Proteína conjugada a quinase - alongamento do autofagossomo
ATG21		Proteína conjugada a quinase – extensão e alongamento do autofagossomo
ATG22	AVT3=SLC36A1, AVT4=SLC36A4	Proteína de membrana de vacúolos – reciclagem de aminoácidos
ATG23		Proteína periférica de membrana – fusão
ATG24	SNX30	Proteína conjugada a quinase – fusão
ATG25		Proteína conjugada a diversas proteínas Atg – fusão com vacúolos
ATG26		Glicosiltransferase - alongamento do autofagossomo
ATG27		Proteína transmembrana de mitocôndria e Golgi – transportte de Atg9
ATG28		Proteína conjugada a diversas proteínas Atg – fusão com vacúolos
ATG29		Subunidade de quinase – indução de autofagia
ATG30		Proteína conjugada a Atg11

¹ Lista dos genes denominados ATG (autophagy-related gene) e identificados em *C. cerevisiae* e vários organismos eucariotos

² Lista de genes identificados em humanos com nomenclatura própria. As linhas em branco indicam que o gene não foi identificado em humanos.

Fonte: Rubinsztein *et al.*, 2007 e Yang; Klionsky (2010).

Autofagia tumoral

A autofagia tem um papel dual no câncer, podendo inicialmente prevenir a iniciação tumoral através da supressão de danos crônicos, inflamação, acúmulo de organelas danificadas e instabilidade genômica via seu controle citoprotetor. Pode sustentar o metabolismo, crescimento e sobrevivência das células neoplásicas via reciclagem de nutrientes. Por outro lado, a promoção da autofagia mantém as funções metabólicas mitocondriais necessárias através deste mecanismo de reciclagem, fornecendo os nutrientes essenciais para o crescimento e sobrevivência de células neoplásicas, criando cânceres agressivos autofagia-dependentes (Guo *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2015; Dielschneider *et al.*, 2017).

O papel pró-tumoral é evidenciado quando os tumores atingem um tamanho considerável, dificultando o alcance de nutrientes e oxigênio dentro da massa tumoral, contanto que o processo angiogênico não se desenvolva. Nesta fase, a autofagia é uma estratégia de sobrevivência até que o bom suprimento sanguíneo seja atingido e o consequente suprimento de nutrientes e oxigênio (Jin, White, 2007). Contudo, sabe-se que a indução exacerbada de autofagia através de drogas quimioterápicas pode levar à morte celular, mostrando assim um papel antitumoral (Liu *et al.*, 2011). Existem evidências de que as células tumorais tendem a exibir níveis mais elevados de autofagia do que as células normais saudáveis e isso pode contribuir para maior resistência a esses tratamentos (Jin, White, 2007; Song *et al.*, 2009).

Diferente de células normais, células tumorais podem exibir níveis elevados de autofagia e podem ser constitutivamente dependentes da autofagia para sua sobrevivência, especialmente em regiões hipóxicas de um tumor (Guo, White, 2016; White, 2016; Dielschneider *et al.*, 2017).

Em linhagens celulares de cânceres agressivos, pode haver uma dependência da autofagia para que as células neoplásicas possam preservar organelas e obter substratos energéticos necessários para sobrevivência celular em microambientes com nutrientes limitados e elevado estresse oxidativo (Guo *et al.*, 2011).

Na maior parte dos modelos experimentais *in vitro* e *in vivo* a perda da autofagia reduz o crescimento tumoral e a sobrevivência celular (Amavaradi *et al.*, 2016). Em alguns modelos experimentais de câncer de pulmão, mama e pâncreas induzidos por K-ras, a perda da autofagia limita a progressão tumoral a uma doença benigna, o que é em parte atribuído a uma ativação amplificada do p53, ao passo que estes fenômenos se tornam aparentes em modelos onde há deleção do gene p53 (Guo *et al.*, 2013). De maneira interessante, em modelos animais de câncer de pulmão, a deleção do gene *Atg7* altera drasticamente a patologia do tumor de carcinomas

para oncocitomas, tumores benignos que acumulam mitocôndrias defeituosas (Guo *et al.*, 2013; Strohecker *et al.*, 2013). Para Chen *et al.* (2012) quando excessiva ou por longo tempo a autofagia pode levar à morte celular.

p53 é um fator de transcrição tetramérico que controla a transcrição de inúmeros genes envolvidos em proliferação e morte celular. Funcionalmente, a transcrição controlada por p53 atua sempre no sentido de suprimir o surgimento (atuando, portanto, como um efector antitumoral endógeno importante) e a progressão tumoral (Volgelstein, Lane, Lavine, 2000; Zong, Moll, 2008). A proteína supressora tumoral p53 é, provavelmente, a proteína mais estudada em câncer, por participar diretamente das três etapas da carcinogênese e se apresentar mutada em mais de 50% de todos os cânceres humanos (Agarwall *et al.*, 1998).

Com isso, a autofagia compreende como um mecanismo de prevenção tumoral através da declinação de danos crônicos, porém, esse mecanismo também se faz com que as células tumorais sobrevivam, criando neoplasias agressivas, através dos inúmeros achados científicos levam a um entendimento de que a autofagia pode facilitar a remoção de proteínas danificadas e organelas ao mesmo tempo que leva à sobrevivência celular em condições desfavoráveis sustentando o metabolismo energético e a síntese de macromoléculas.

Beclin-1 e LC3B

O Beclin-1, um análogo da ATG6 de fungos, é um gene supressor de tumor localizado no cromossomo 17q21 essencial para a indução da autofagia e sua proteína é um ponto importante de convergência entre a autofagia e a apoptose, pois interage com as proteínas anti-apoptóticas da família Bcl-2 e de fato também possui homologia com estas proteínas, sendo considerada uma proteína Bcl-2-homóloga-3 (BH3) (Czabotar *et al.*, 2014).

Os níveis de Beclin-1 parecem ser um dos fatores críticos na indução da autofagia. A haploinsuficiência e níveis baixos de Beclin-1 em diversos tipos de câncer, bem como a estimulação da expressão desta proteína por drogas anti-câncer, como o tamoxifeno, estampam a importância da autofagia nos processos patológicos tumorais (Cao, Klionsky, 2007).

Evidências científicas mostram que mecanismos diversos relacionados com a fosforilação (associado a atividade de proteínas como ou DAPK, do inglês Death-associated protein-kinases) e ubiquitinação (associado a atividade de proteínas como TRAF6, do inglês TNFR-associated fator-6), assim como a fosforilação de Bcl-2 em seu domínio BH3 (por proteínas como as MAPK, proteínas quinases ativadas por mitógenos) são capazes de deflagrar a autofagia, entre outros. De uma forma geral, estes mecanismos provocam uma dissociação

entre Beclin-1 e a proteína anti- apoptótica Bcl-2, liberando o primeiro para interagir com a PI3K de classe III e estimular a autofagia (Levine *et al.*, 2008; Kang *et al.*, 2011; Liang *et al.*, 2012).

De todos os genes em mamíferos homólogos à Atg8 dos fungos, a proteína LC3 (do inglês microtubule-associated protein 1 light chain 3, ou MAP1LC3) associada aos microtúbulos tem uma função crucial na formação do autofagossomo na fase de alongamento e isolamento da membrana do fagóforo, podendo ser considerado como um pré-requisito para biogênese da membrana especificamente na autofagia induzida por falta de nutrientes (Maruyama *et al.*, 2014). O LC3, juntamente com o Beclin-1 e outras proteínas, também para a fase de maturação da autofagia, quando o as membranas do autofagossomo e lisossomo se unem (Kang *et al.*, 2011).

Durante a autofagia, o LC3 se conjuga com a fosfoetanolamina (PE) e este complexo LC3/PE está localizado nas membranas interna e externa do fagóforo. O complexo LC3-PE é essencial para a biogênese e fechamento da membrana do autofagossomo (Fujita *et al.*, 2008, Weidberg *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2017).

Evidências crescentes apontam que a LC3 está associada à seletividade na autofagia para enzimas vacuolares e remoção de proteínas com tendência à agregação e organelas desnecessárias. Esta seletividade permite uma regulação celular diversa, semelhante à notada na via ubiquitina-proteassomo (Weidberg *et al.*, 2010; Rogov *et al.*, 2014).

Existem três tipos de LC3 nas células de mamíferos: A, B e C. Destes, a expressão do LC3B é o marcador mais válido para a formação do autofagossomo e, portanto, o mais amplamente utilizado em técnicas para medição de autofagia em tecidos benignos e malignos (Levine, 2006; Mortezaei *et al.*, 2017).

A autofagia tem função central não somente na manutenção da homeostase celular, mas também no processo de tumorigênese. O fato da autofagia atuar como promotora ou supressora na tumorigênese parece ser uma questão órgão-específica. Neste contexto, o aumento de efeitos citotóxicos de drogas quimioterápicas ou ressensibilização de células tumorais resistentes à quimioterapia através da inibição da função protetora da autofagia tem sido relatada na literatura científica (Miracco *et al.*, 2010; Zhou *et al.*, 2012; Jiang *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2015).

4. Considerações Finais

A autofagia tem papel dual no câncer pois pode prevenir a iniciação tumoral através da supressão de danos crônicos, inflamação, acúmulo de organelas danificadas e instabilidade

genômica, porém a autofagia também mantém as funções metabólicas mitocondriais que fornece nutrientes para o crescimento das células tumorais, criando cânceres agressivos.

A indução exacerbada de autofagia por tratamentos quimioterápicos podem levar a morte tumoral, mas evidências mostram que células neoplásicas possuem linha basal com níveis elevados de autofagia do que células saudáveis, para que as células possam preservar organelas e obter substratos energéticos necessários para sobrevivência em ambientes com nutrientes limitados, o que contribui para maior resistência no tratamento. Com isso, após a revisão de literatura pode-se observar que para futuros estudos deve-se considerar os papéis duais da autofagia e o crescimento e desenvolvimento do câncer.

Referências

Agarwal, M. L., Taylor, W. R., Chernov, M. V., Chernova, O. B., & Stark, G. R. (1998). The P53 Network. *Journal Of Biological Chemistry*, 273(1), 1-4. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.273.1.1>.

Amaravadi, R., Kimmelman, A. C., & White, E. (2016). Recent insights into the function of autophagy in cancer. *Genes & development*, 30(17), 1913-30. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.287524.116>

Cao, Y., & Klionsky, D. J. (2007). Physiological functions of Atg6/Beclin 1: a unique autophagy-related protein. *Cell research*, 17(10), 839-49.

Chen, G., Hu, X., Zhang, W., Xu, N., Wang, F. Q., Jia, J., & Zhao, Y. F. (2012). Mammalian target of rapamycin regulates isoliquritigenin-induced autophagic and apoptotic cell death in adenoid cystic carcinoma cells. *Apoptosis*, 17(1), 90-101. <http://dx.doi.org/10.1007/s10495-011-0658-1>.

Chen, Y., Zhou, X., Qiao, J., & Bao, A. (2017). Autophagy is a regulator of TRAIL-induced apoptosis in NSCLC A549 cells. *Journal of cell communication and signaling*, 11(3), 219-226. <http://dx.doi.org/10.1007/s12079-016-0364-4>.

Czabotar, P. E., Lessene, G., Strasser, A., & Adams, J. M. (2014). Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nature reviews Molecular cell biology*, 15(1), 49-63. <http://dx.doi.org/10.1038/nrm3722>

Dielschneider, R. F., Henson, E. S., & Gibson, S. B. (2017). Lysosomes as oxidative targets for cancer therapy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/3749157>.

Fujita, N., Hayashi-Nishino, M., Fukumoto, H., Omori, H., Yamamoto, A., Noda, T., & Yoshimori, T. (2008). An Atg4B mutant hampers the lipidation of LC3 paralogues and causes defects in autophagosome closure. *Molecular biology of the cell*, 19(11), 4651-59. <http://dx.doi.org/10.1091/mbc.e08-03-0312>.

Guo, J. Y., Chen, H. Y., Mathew, R., Fan, J., Strohecker, A. M., Karsli-Uzunbas, G., & Collier, H. A. (2011). Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. *Genes & development*, 25(5), 460-470. <http://dx.doi.org/10.1101/gad.2016311>

Guo, J. Y., & White, E. (2016, January). Autophagy, metabolism, and cancer. In *Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology*. 81, 73-78). Cold Spring Harbor Laboratory Press. <http://dx.doi.org/10.1101/sqb.2016.81.030981>

Guo, J. Y., Xia, B., & White, E. (2013). Autophagy-mediated tumor promotion. *Cell*, 155(6), 1216-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.019>

Jiang, L. C., Huang, S. Y., Zhang, D. S., Zhang, S. H., Li, W. G., Zheng, P. H., & Chen, Z. W. (2014). Expression of beclin 1 in primary salivary adenoid cystic carcinoma and its relation to Bcl-2 and p53 and prognosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(3), 252-8. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20133231>

Jin, S., & White, E. (2007). Role of autophagy in cancer: management of metabolic stress. *Autophagy*, 3(1), 28-31. <http://dx.doi.org/10.4161/auto.3269>.

Juenemann, K., & Reits, E. A. (2012). Alternative macroautophagic pathways. *International journal of cell biology*, 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/189794>.

Kang, R., Zeh, H. J., Lotze, M. T., & Tang, D. (2011). The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death & Differentiation*, 18(4), 571-80. <http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2010.191>.

Koo, J. S., Kim, J. W., & Yoon, J. S. (2016). Expression of autophagy and reactive oxygen species-related proteins in lacrimal gland adenoid cystic carcinoma. *Yonsei medical journal*, 57(2), 482-489. <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2016.57.2.482>

Levine, B., Sinha, S. C., & Kroemer, G. (2008). Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy*, 4(5), 600-6.

Levine, B. (2006). Unraveling the role of autophagy in cancer. *Autophagy*, 2(2), 65-66.

Levine, B., & Yuan, J. (2006). Autophagy in cell death: an innocent convict?. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(12), 3293-93.

Liang, L. Z., Ma, B., Liang, Y. J., Liu, H. C., Zheng, G. S., Zhang, T. H., & Liao, G. Q. (2012). High expression of the autophagy gene Beclin-1 is associated with favorable prognosis for salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine*, 41(8), 621-9.

Liu, B., Miyake, H., Nishikawa, M., Tei, H., & Fujisawa, M. (2015). Expression profile of autophagy-related markers in localized prostate cancer: correlation with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Urology*, 85(6), 1424-30.

Liu, J. J., Lin, M., Yu, J. Y., Liu, B., & Bao, J. K. (2011). Targeting apoptotic and autophagic pathways for cancer therapeutics. *Cancer letters*, 300(2), 105-14.

Luo, S., & Rubinsztein, D. C. (2010). Apoptosis blocks Beclin 1-dependent autophagosome synthesis: an effect rescued by Bcl-xL. *Cell Death & Differentiation*, 17(2), 268-77.

Maruyama, Y., Sou, Y. S., Kageyama, S., Takahashi, T., Ueno, T., Tanaka, K., & Ichimura, Y. (2014). LC3B is indispensable for selective autophagy of p62 but not basal autophagy. *Biochemical and biophysical research communications*, 446(1), 309-15.

Miracco, C., Cevenini, G., Franchi, A., Luzi, P., Cosci, E., Mourmouras, V., & Moretti, D. (2010). Beclin 1 and LC3 autophagic gene expression in cutaneous melanocytic lesions. *Human pathology*, 41(4), 503-512. <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2009.09.004>

Mortezavi, A., Salemi, S., Rupp, N. J., Rüschoff, J. H., Hermanns, T., Poyet, C., & Wild, P. (2017). Negative LC3b immunoreactivity in cancer cells is an independent prognostic predictor of prostate cancer specific death. *Oncotarget*, 8(19), 31765. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.15986>

Ouyang, L., Shi, Z., Zhao, S., Wang, F. T., Zhou, T. T., Liu, B., & Bao, J. K. (2012). Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell proliferation*, 45(6), 487-498. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2184.2012.00845.x>

Parzych, K. R., & Klionsky, D. J. (2014). An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation. *Antioxidants & redox signaling*, 20(3), 460-473. <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2013.5371>

Pattingre, S., Tassa, A., Qu, X., Garuti, R., Liang, X. H., Mizushima, N., & Levine, B. (2005). Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell*, 122(6), 927-39.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book].

Rogov, V., Dötsch, V., Johansen, T., & Kirkin, V. (2014). Interactions between autophagy receptors and ubiquitin-like proteins form the molecular basis for selective autophagy. *Molecular cell*, 53(2), 167-78. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2013.12.014>

Roy, S., & Debnath, J. (2010, December). Autophagy and tumorigenesis. In *Seminars in immunopathology* 32(4), 383-396). Springer-Verlag. <http://dx.doi.org/10.1007/s00281-010-0213-0>

Rubinsztein, D. C., Gestwicki, J. E., Murphy, L. O., & Klionsky, D. J. (2007). Potential therapeutic applications of autophagy. *Nature reviews Drug discovery*, 6(4), 304-12. <http://dx.doi.org/10.1038/nrd2272>

Strohecker, A. M., Guo, J. Y., Karsli-Uzunbas, G., Price, S. M., Chen, G. J., Mathew, R., ... & White, E. (2013). Autophagy sustains mitochondrial glutamine metabolism and growth of BrafV600E-driven lung tumors. *Cancer discovery*, 3(11), 1272-85. <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.cd-13-0397>

Vogelstein, B., Lane, D., & Levine, A. J. (2000). Surfing the p53 network. *Nature*, 408(6810), 307-310. <http://dx.doi.org/10.1038/35042675>

Weidberg, H., Shvets, E., Shpilka, T., Shimron, F., Shinder, V., & Elazar, Z. (2010). LC3 and GATE-16/GABARAP subfamilies are both essential yet act differently in autophagosome biogenesis. *The EMBO journal*, 29(11), 1792-1802. <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2010.74>

White, E. (2016). Autophagy and p53. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(4), a026120.

Yang, Z., & Klionsky, D. J. (2010). Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nature cell biology*, 12(9), 814-822. <http://dx.doi.org/10.1038/ncb0910-814>

Yu, P., Zhang, C., Gao, C. Y., Ma, T., Zhang, H., Zhou, M. M., & Kong, L. Y. (2017). Anti-proliferation of triple-negative breast cancer cells with physagulide P: ROS/JNK signaling pathway induces apoptosis and autophagic cell death. *Oncotarget*, 8(38), 64032. <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.19299>

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Gabriel Cortez da Silva – 35%

Victor Angelo Martins Montalli – 10%

Ney Soares De Araújo – 10%

Vera Cavalcanti De Araújo – 10%

João Augusto Vianna Goulart-Filho – 35%