

► L'initiation de l'adénocarcinome pancréatique résulte de l'interaction d'événements génétiques combinés à de multiples facteurs moins bien caractérisés. Parmi les altérations génétiques qui contribuent à la pathogenèse de ce cancer, la mutation de l'oncogène *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma virus*) est importante mais ne suffit pas à le déclencher. La pancréatite, une maladie inflammatoire, facilite et accélère la transformation des cellules pancréatiques si l'oncogène *KRAS* est muté. Toutefois, le répertoire des médiateurs moléculaires de la pancréatite impliqués dans l'initiation de la transformation reposant sur *KRAS* n'est pas totalement élucidé. L'autophagie a été proposée comme l'un des mécanismes cellulaires contribuant à la cancérogenèse pancréatique, en particulier dans les étapes initiales dans lesquelles l'oncogène *KRAS* semble jouer son principal rôle. L'autophagie est fortement induite durant la pancréatite. Bien que certains aspects de l'autophagie dans le développement de l'adénocarcinome pancréatique ne soient pas clairement établis, la surexpression de *VMP1* (*vacuole membrane protein 1*), un inducteur de l'autophagie activé durant la pancréatite, stimule le développement des lésions précancéreuses pancréatiques si l'oncogène *KRAS* est muté. De plus, l'inhibition du flux autophagique par la chloroquine inhibe l'effet pro-tumoral de *KRAS* dans le pancréas. En conclusion, l'activation de l'expression de *VMP1* favorise le rôle pro-tumoral de *KRAS*. ◀

L'adénocarcinome pancréatique

L'adénocarcinome pancréatique est la quatrième cause de décès par cancer dans le monde occidental et les courbes de prédiction prévoient qu'il deviendra sa deuxième cause vers 2030, juste après le cancer du poumon [1]. L'initiation et la progression de cette maladie

L'autophagie contribue à l'initiation du cancer pancréatique

Juan L. Iovanna



Centre de recherche en cancérologie de Marseille (CRCM), Inserm U1068, CNRS UMR 7258, Aix-Marseille Université et Institut Paoli-Calmettes, Parc scientifique et technologique de Luminy, 163, avenue de Luminy, 13288 Marseille, France. juan.iovanna@inserm.fr

résultent de l'interaction d'événements génétiques combinés à des facteurs multiples moins bien caractérisés [2, 3]. Les altérations génétiques contribuant à la pathogenèse de l'adénocarcinome pancréatique ont été largement étudiées et parfaitement déterminées. Parmi celles-ci, les mutations oncogéniques sur le gène *KRAS* (*Kirsten rat sarcoma virus*) sont les plus fréquemment détectées (90 % de cas) non seulement dans la maladie clairement installée mais également dans les lésions préneoplasiques, connues sous le nom abrégé de PanIN (*pancreatic intraductal neoplasia*). Les signaux oncogéniques de *KRAS* orientent les cellules pancréatiques vers une métaplasie canalaire acineuse, une étape essentielle pour la formation de lésions préneoplasiques, qui, conjointement avec l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeur tels que *CDKN2A* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*), *TP53* (*tumor protein 53*, ou *p53*) et *SMAD4* (*SMAD family member 4*), permettent la progression des lésions préneoplasiques vers le cancer invasif [4]. Du fait de son association quasi systématique à l'adénocarcinome pancréatique et de son rôle dans le développement de la maladie, l'oncogène *KRAS* a été l'objet de nombreuses études [5].

L'autophagie a été proposée comme un processus cellulaire contribuant à la cancérogenèse pancréatique, en particulier dans les étapes initiatrices durant lesquelles l'oncogène *KRAS* semble être l'un des principaux éléments impliqués [6-9]. En effet, l'activation de la voie contrôlée par l'oncogène *KRAS* génère un stress métabolique, caractérisé par un déficit temporaire d'énergie, qui doit être compensé par une augmentation du métabolisme qui trouverait ses ressources par le biais de l'activation de l'autophagie [6-10] (Figure 1). Bien que ce concept soit clair et simple, le rôle de l'autophagie comme processus pro- ou anti-tumoral reste encore très débattu dans le cadre du can-

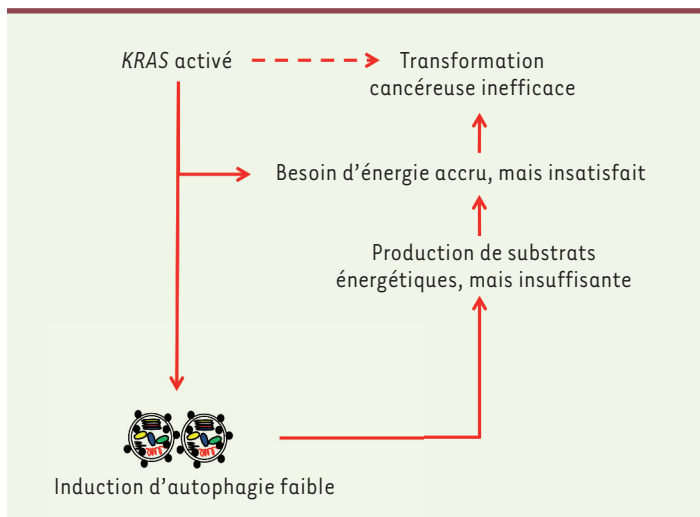


Figure 1. L'activation de l'oncogène *KRAS* (Kirsten rat sarcoma virus) augmente de manière drastique les besoins énergétiques de la cellule. Satisfaire ses besoins est indispensable pour réussir la transformation maligne. Un faible niveau d'autophagie est induit dans les cellules dans le but d'apporter les substrats énergétiques requis. Cependant, les substrats énergétiques apportés par l'autophagie en réponse à l'activation de l'oncogène *KRAS* sont insuffisants et ne permettent pas son activité transformatrice.

cer du pancréas, car ce rôle semble conditionné par la voie de régulation empruntée, le statut génomique de la population de cellules transformées, ainsi que le contexte physiologique et pathologique dans lequel elle est activée [11, 12].

La pancréatite facilite l'effet de l'oncogène *KRAS* au travers de l'induction de l'autophagie

La pancréatite, une maladie inflammatoire du pancréas, facilite et accélère la transformation des cellules pancréatiques si l'oncogène *KRAS* est muté [13]. Une question fondamentale, qui reste encore sans réponse claire dans le domaine de la pancréatologie, concerne les mécanismes par lesquels la pancréatite favorise la formation de lésions préneoplasiques (PanIN). Une partie de la réponse à cette question est fournie par les études qui montrent que l'autophagie est systématiquement activée durant la pancréatite, souvent pour participer à la protection des cellules pancréatiques, pour freiner la progression de la maladie et pour aider durant sa phase de récupération [14, 15]. Dans les cellules acineuses pancréatiques, l'induction de l'autophagie s'accompagne de l'activation de l'expression du gène *VMP1* (*vacuole membrane protein 1*). *VMP1* code une protéine transmembranaire que nous avons identifiée et clonée en 2002 précisément à cause de son extraordinaire activation durant la phase aiguë de la pancréatite [16]. La surexpression de *VMP1* est capable de déclencher l'autophagie dans de nombreuses cellules [16-19]. *VMP1* est impliquée dans la formation du phagosome [19] après son interaction directe avec la protéine autophagique bécline-1 [17], la protéine TP53INP2

(*tumor protein p53 inducible nuclear protein 2*) [20] et possiblement son homologue TP53INP1 [21]. Au cours de la pancréatite, le rôle physiologique de l'autophagie consiste principalement dans le nettoyage des organelles endommagées afin de maintenir l'homéostasie cellulaire garantissant une meilleure survie des cellules pancréatiques [22]. Il est probable qu'au moins une partie de l'effet protecteur de l'autophagie durant la phase aiguë de la maladie soit liée à la séquestration des grains de zymogène qui contiennent les enzymes digestives responsables de l'autodigestion durant la pancréatite. Cet effet aurait une double mission pour la cellule pancréatique : d'une part la zymophagie (autophagie des granules de zymogène) réduirait la disponibilité des enzymes digestives et, d'autre part, ces organites pourraient satisfaire l'exceptionnel besoin métabolique qu'accompagne la croissance cellulaire pendant la phase de régénération [23].

L'autophagie induite par *VMP1* facilite la transformation des cellules pancréatiques

Il est intéressant de noter que l'expression de *VMP1* est aussi activée au niveau transcriptionnel sous l'effet de l'oncogène *KRAS* par un mécanisme dépendant de *GLI3* (*glioma-associated oncogene family zinc finger 3*) et du co-facteur transcriptionnel *p300* [24]. L'oncogène *KRAS* induirait cette expression pour assurer le besoin accru en énergie de la cellule. L'expression de la protéine *VMP1*, et par conséquent de l'autophagie qu'elle déclenche, est induite et maintenue par la mutation de l'oncogène *KRAS*, mais elle est fortement renforcée au cours de la pancréatite. L'hypothèse la plus vraisemblable est que l'autophagie induite par la pancréatite, et reposant sur la surexpression de *VMP1*, assure le besoin énergétique des cellules présentant une mutation activatrice de l'oncogène *KRAS*, permettant ainsi leur transformation (Figure 2). Pour tester cette hypothèse, nous avons récemment développé un modèle animal génétiquement modifié dans lequel la protéine *VMP1* est induite simultanément avec l'activation de l'oncogène *Kras*^{G12D}, et de manière spécifique dans le pancréas, par l'ajout de doxycycline dans l'eau de boisson des animaux [25]. Ce modèle a été établi avec les objectifs d'évaluer, d'une part, les effets de la surexpression de *VMP1* sur l'initiation du cancer pancréatique, et, d'autre part, pour définir le rôle d'inhibiteurs pharmacologiques de l'autophagie dans le développement des cancers pancréatiques. Les résultats obtenus nous permettent de confirmer l'hypothèse selon laquelle l'autophagie induite par la surexpression de *VMP1* dans le pancréas augmente de manière très

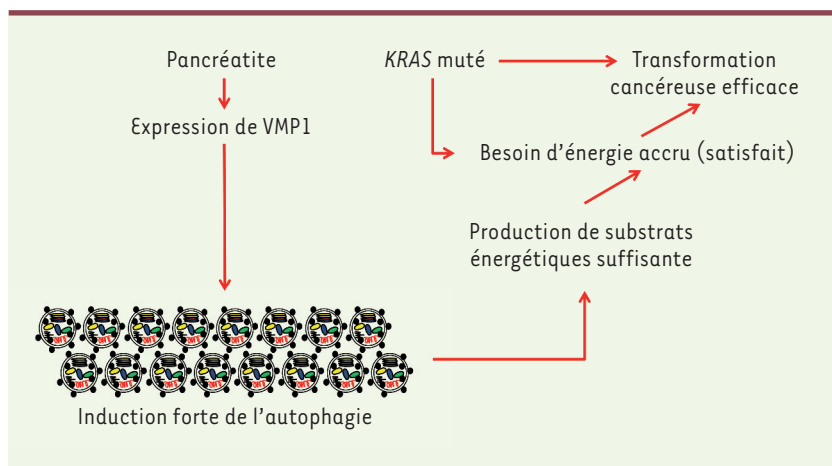


Figure 2. La pancréatite induit un fort taux d'autophagie au travers de l'activation de l'expression de la protéine VMP1 (vacuole membrane protein 1). Cette autophagie produit une grande quantité de substrats énergétiques. En conséquence, dans les cellules portant la mutation KRAS (*Kirsten rat sarcoma virus*), les substrats énergétiques apportés par l'autophagie dépendante de la pancréatite permettent le succès de l'activité transformatrice de cet oncogène.

de cellules inactivées pour la protéine VMP1 chez l'amibe *Dictyostelium discoideum* a permis de mettre en évidence une accumulation massive d'agrégats protéiques poly- et multi-ubiquitinylés contenant les marqueurs autophagiques homologues d'ATG8 et p62, ce qui démontre que l'expression de la protéine de stress VMP1 est indispensable pour décharger les cellules de ces agrégats protéiques par autophagie [29] et les recycler pour fournir le substrat énergétique requis par la cellule dans ces conditions de stress.

significative l'effet pro-tumoral de l'oncogène KRAS. L'utilisation de la chloroquine, un inhibiteur du flux autophagique [26], permet de réverser les effets de VMP1 sur l'initiation du cancer pancréatique induit par l'oncogène KRAS [25]. Ces observations renforcent donc l'idée que les voies activées par la pancréatite, en particulier celles qui régulent l'autophagie, peuvent contribuer au processus de cancérogenèse pancréatique. Elles soutiennent de plus le concept que l'inhibition de l'autophagie pourrait être utilisée pour prévenir la progression des lésions pré-tumorales pancréatiques vers le cancer du pancréas.

Mécanismes moléculaires dépendants de VMP1

À la lumière des résultats que nous avons obtenus qui s'avèrent cliniquement pertinents, il est important d'examiner et de discuter les fonctions connues de la protéine VMP1 afin d'améliorer la compréhension de son rôle dans la progression tumorale pancréatique. VMP1 est impliquée dans l'initiation de l'autophagie : des cellules qui en sont dépourvues présentent des niveaux élevés de PtdIns3P (phosphatidylinositol-3-phosphate ou PI3P) et une signalisation, initiée par le réticulum endoplasmique, aberrante, ce qui entraîne le recrutement de protéines autophagiques dont ATG18 [18]. Bien qu'ULK1 (*Unc-51-like autophagy activating kinase 1*) et ATG5 soient impliquées dans des étapes différentes de l'autophagie, ces deux protéines s'accumulent de façon synchrone au niveau des structures punctiformes contenant VMP1 préexistantes, suivies ensuite par le recrutement de ATG14, ZFYVE1 (*Zinc finger FYVE-type containing 1*) et WIPI1 (*WD repeat domain phosphoinositide-interacting protein 1*) [27]. VMP1 se lie directement au motif BH3 (*Bcl-2 homology domain 3*) de la bécline-1, ce qui induirait la formation d'un complexe avec hVps34, une phosphatidylinositol-3 kinase de classe III, régulateur clé de l'autophagie, sur le site où sont générés les autophagosomes. L'interaction de VMP1 avec la bécline-1 conduit à sa libération du complexe qu'elle formait avec Bcl-2 (*B-cell lymphoma 2*), provoquant ainsi une augmentation de la quantité intracellulaire de la protéine disponible pour induire l'autophagie [28]. VMP1 régule également la formation de l'autophagosome en diminuant la durée de formation de l'omégasome permettant ainsi d'accélérer le flux autophagique [19]. Enfin, la réalisation

Il est également important de discuter le rôle plus large que l'autophagie joue dans le développement du cancer pancréatique, car il est complexe et varié. L'autophagie participe à la transition de la mitose à la sénescence [30] et certaines molécules comme la kinase ULK3 (*Unc-51-like autophagy-activating kinase 3*) sont capables d'induire l'autophagie et la sénescence [30]. La sénescence est une voie anti-cancéreuse importante qui est mise en place en réponse à l'activation de l'oncogène KRAS. Renforcée par l'activation de l'autophagie, la sénescence pourrait donc contribuer à inhiber partiellement l'effet oncogénique de KRAS plutôt que l'accroître. L'activation de l'autophagie, dépendante ou indépendante de la surexpression de VMP1, peut également agir comme un facteur anti-apoptotique dans certains tissus et dans certaines circonstances biologiques [31, 32]. Enfin, comme mentionné précédemment, l'activation oncogénique de KRAS induit un stress métabolique en raison des besoins énergétiques exceptionnels de la cellule en cours de transformation, qui peuvent être compensés par les ressources apportées par l'activation de l'autophagie. En complément de cet effort de la cellule maligne pour satisfaire ses propres besoins, il a été récemment démontré que les cellules stellaires, réparties dans le stroma tumoral, activent aussi l'autophagie afin d'obtenir et de sécréter les acides aminés non essentiels nécessaires au cycle de Krebs des cellules cancéreuses [33]. Ainsi, le stroma tumoral n'est pas simplement un espace de support de la tumeur mais

une structure indispensable à la survie de la cellule tumorale. Tous ces mécanismes dans lesquels l'autophagie joue un rôle important peuvent moduler, soit en favorisant, soit, au contraire, en limitant, le développement et la progression tumorale pancréatique selon les voies intracellulaires activées dans les cellules portant des mutations de *KRAS*. Ceci pourrait expliquer les résultats souvent contrastés sur le rôle de l'autophagie dans le cancer rapportés dans la littérature. Il est important de noter qu'une grande majorité de ces travaux ont concerné des études *in vitro* et n'ont donc pas tenu compte, ou uniquement de manière incomplète, de l'environnement cellulaire, ce qui ne permet qu'une interprétation partielle des résultats obtenus. En ce qui concerne le rôle de l'autophagie induite par la surexpression pancréatique de VMP1 chez la souris, nous avons pu établir qu'elle facilite le développement des lésions précancéreuses pancréatiques, qu'elle est responsable d'une forte réduction de la mort cellulaire par apoptose, et enfin qu'elle facilite la prolifération des cellules [25]. En d'autres termes, l'autophagie est donc un événement cellulaire clairement pro-tumoral.

L'autophagie est proposée être responsable de la résistance à la radiothérapie et à la chimiothérapie, au moins avec certains médicaments et pour certains cancers [34, 35]. Pourtant, le fait que le traitement des cancers induit systématiquement l'autophagie est désormais admis sans ambiguïté [36]. Les mécanismes par lesquels le processus autophagique participe à la résistance aux traitements anticancéreux semblent être initiés par les dommages des organites intracellulaires qui doivent être éliminés pour protéger la viabilité des cellules. L'autophagie est également un médiateur de la mort cellulaire induite par la chimiothérapie dans les cancers [37]. Bien que le mécanisme d'action de la mort cellulaire dépendante de l'autophagie ne soit pas clairement établi, il impliquerait l'activation de la caspase 3 [37]. *In vitro* et dans certains modèles précliniques, le co-traitement avec la chloroquine qui limite l'autophagie semble améliorer l'effet d'un grand nombre de médicaments anticancéreux [38-42] mais aucune étude clinique ne semble encore le confirmer.

Conclusion et perspectives

En conclusion, bien que de nombreux aspects du rôle de l'autophagie dans le développement de l'adénocarcinome pancréatique ne soient pas clairement établis, nous avons pu définir que la surexpression de VMP1, une protéine associée à la pancréatite qu'induit l'autophagie, favorise le développement des lésions précancéreuses pancréatiques si la voie dépendante de l'oncogène *KRAS* est activée. L'inhibition du flux autophagique par la chloroquine permet de limiter l'effet pro-tumoral de *KRAS* dans le pancréas. ♦

REMERCIEMENTS

Ce travail a été soutenu par La Ligue Contre le Cancer, l'INCa, le Canceropôle PACA, la DGOS (labellisation SIRIC) et l'Inserm.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

SUMMARY

Autophagy contributes to the initiation of pancreatic cancer

The pancreatic adenocarcinoma initiation results from the interaction of genetic events combined with multiple other factors. Among the genetic alterations that contribute to the pathogenesis of this disease, the mutation of the *KRAS* oncogene is required but not sufficient to trigger this cancer. Pancreatitis, an inflammatory disease, facilitates and accelerates the transformation of pancreatic cells when the *KRAS* oncogene is mutated. Of note, the repertoire of molecular mediators of pancreatitis which are responsible of the promotion of *KRAS*-mediated transformation is not completely defined. Importantly, autophagy has been proposed as one of the cellular mechanisms contributing to pancreatic carcinogenesis, especially in the initial phases, in which the oncogene *KRAS* appears to play its leading role. In addition, autophagy is strongly induced during pancreatitis. Although some aspects of autophagy in pancreatic cancer development are not completely established, we can affirm that overexpression of VMP1, an inducer of autophagy which is specifically activated in pancreas during pancreatitis, improves the development of pancreatic precancerous lesions PanINs when the oncogene *KRAS* is mutated. In addition, inhibition of the autophagic flux with chloroquine inhibits the *KRAS* pro-tumor effect in the pancreas. In conclusion, activation of expression of VMP1 improves the pro-tumor role of *KRAS* in pancreas. ♦

RÉFÉRENCES

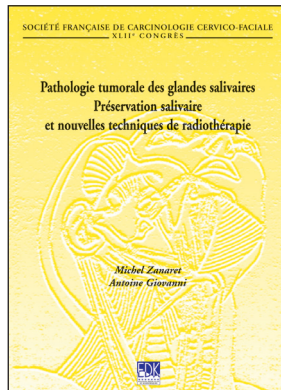
1. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014 ; 74 : 2913-21.
2. Iovanna JL, Marks DL, Fernandez-Zapico ME, Urrutia R. Mechanistic insights into self-reinforcing processes driving abnormal histogenesis during the development of pancreatic cancer. *Am J Pathol* 2013 ; 182 : 1078-86.
3. Lomberk GA, Iovanna J, Urrutia R. The promise of epigenomic therapeutics in pancreatic cancer. *Epigenomics* 2016 ; 8 : 831-42.
4. Hezel AF, Kimmelman AC, Stanger BZ, et al. Genetics and biology of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Genes Dev* 2006 ; 20 : 1218-49.
5. Tsuchida N, Murugan AK, Grieco M. Kirsten Ras* oncogene: significance of its discovery in human cancer research. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 46717-33.
6. Yang S, Wang X, Contino G, et al. Pancreatic cancers require autophagy for tumor growth. *Genes Dev* 2011 ; 25 : 717-29.
7. Guo JY, Chen HY, Mathew R, et al. Activated Ras requires autophagy to maintain oxidative metabolism and tumorigenesis. *Genes Dev* 2011 ; 25 : 460-70.
8. Kim MJ, Woo SJ, Yoon CH, et al. Involvement of autophagy in oncogenic K-Ras-induced malignant cell transformation. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 12924-32.
9. Lock R, Roy S, Kenific CM, et al. Autophagy facilitates glycolysis during Ras-mediated oncogenic transformation. *Mol Biol Cell* 2011 ; 22 : 165-78.
10. Mathew R, White E. Autophagy, stress, and cancer metabolism: what doesn't kill you makes you stronger. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011 ; 76 : 389-96.

RÉFÉRENCES

11. Rosenfeldt MT, O'Prey J, Morton JP, *et al.* p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development. *Nature* 2013 ; 504 : 296-300.
12. Yang A, Rajeshkumar NV, Wang X, *et al.* Autophagy is critical for pancreatic tumor growth and progression in tumors with p53 alterations. *Cancer Discov* 2014 ; 4 : 905-13.
13. Guerra C, Schuhmacher AJ, Canamero M, *et al.* Chronic pancreatitis is essential for induction of pancreatic ductal adenocarcinoma by K-Ras oncogenes in adult mice. *Cancer Cell* 2007 ; 11 : 291-302.
14. Diakopoulos KN, Lesina M, Wormann S, *et al.* Impaired autophagy induces chronic atrophic pancreatitis in mice via sex- and nutrition-dependent processes. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 626-38 e17.
15. Gukovsky I, Gukovskaya AS. Impaired autophagy underlies key pathological responses of acute pancreatitis. *Autophagy* 2010 ; 6 : 428-9.
16. Dusetti NJ, Jiang Y, Vaccaro MI, *et al.* Cloning and expression of the rat vacuole membrane protein 1 (VMP1), a new gene activated in pancreas with acute pancreatitis, which promotes vacuole formation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; 290 : 641-9.
17. Ropolo A, Grasso D, Pardo R, *et al.* The pancreatitis-induced vacuole membrane protein 1 triggers autophagy in mammalian cells. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 37124-33.
18. Calvo-Garrido J, King JS, Munoz-Braceras S, Escalante R. Vmp1 regulates PtdIns3P signaling during autophagosome formation in Dictyostelium discoideum. *Traffic* 2014 ; 15 : 1235-46.
19. Tian Y, Li Z, Hu W, *et al.* C. elegans screen identifies autophagy genes specific to multicellular organisms. *Cell* 2010 ; 141 : 1042-55.
20. Nowak J, Archange C, Tardivel-Lacombe J, *et al.* The TP53INP2 protein is required for autophagy in mammalian cells. *Mol Biol Cell* 2009 ; 20 : 870-81.
21. Seillier M, Peugeot S, Gayet O, *et al.* TP53INP1, a tumor suppressor, interacts with LC3 and ATG8-family proteins through the LC3-interacting region (LIR) and promotes autophagy-dependent cell death. *Cell Death Differ* 2012 ; 19 : 1525-35.
22. Antonucci L, Fagman JB, Kim JY, *et al.* Basal autophagy maintains pancreatic acinar cell homeostasis and protein synthesis and prevents ER stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015 ; 112 : E6166-74.
23. Grasso D, Ropolo A, Lo Re A, *et al.* Zymophagy, a novel selective autophagy pathway mediated by VMP1-USP9x-p62, prevents pancreatic cell death. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 8308-24.
24. Lo Re AE, Fernandez-Barrena MG, Almada LL, *et al.* Novel AKT1-GLI3-VMP1 pathway mediates KRAS oncogene-induced autophagy in cancer cells. *J Biol Chem* 2012 ; 287 : 25325-34.
25. Loncle C, Molejon MI, Lac S, *et al.* The pancreatitis-associated protein VMP1, a key regulator of inducible autophagy, promotes Kras(G12D)-mediated pancreatic cancer initiation. *Cell Death Dis* 2016 ; 7 : e2295.
26. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, *et al.* Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd ed). *Autophagy* 2016 ; 12 : 1-222.
27. Koyama-Honda I, Itakura E, Fujiwara TK, Mizushima N. Temporal analysis of recruitment of mammalian ATG proteins to the autophagosome formation site. *Autophagy* 2013 ; 9 : 1491-9.
28. Molejon MI, Ropolo A, Re AL, *et al.* The VMP1-Beclin 1 interaction regulates autophagy induction. *Sci Rep* 2013 ; 3 : 1055.
29. Calvo-Garrido J, Escalante R. Autophagy dysfunction and ubiquitin-positive protein aggregates in Dictyostelium cells lacking Vmp1. *Autophagy* 2010 ; 6 : 100-9.
30. Young AR, Narita M, Ferreira M, *et al.* Autophagy mediates the mitotic senescence transition. *Genes Dev* 2009 ; 23 : 798-803.
31. Marino G, Niso-Santano M, Baehrecke EH, Kroemer G. Self-consumption: the interplay of autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014 ; 15 : 81-94.
32. Pattingre S, Tassa A, Qu X, *et al.* Bcl-2 antiapoptotic proteins inhibit Beclin 1-dependent autophagy. *Cell* 2005 ; 122 : 927-39.
33. Sousa CM, Biancur DE, Wang X, *et al.* Pancreatic stellate cells support tumour metabolism through autophagic alanine secretion. *Nature* 2016 ; 536 : 479-83.
34. Yang MC, Wang HC, Hou YC, *et al.* Blockade of autophagy reduces pancreatic cancer stem cell activity and potentiates the tumoricidal effect of gemcitabine. *Mol Cancer* 2015 ; 14 : 179.
35. Ding L, Ma G, Liu Y, *et al.* Autophagy blockage enhances radiosensitivity of osteosarcoma MG-63 cells in vitro. *Clin Lab* 2015 ; 61 : 1365-72.
36. Kondo Y, Kanzawa T, Sawaya R, Kondo S. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 726-34.
37. Salazar M, Carracedo A, Salanueva IJ, *et al.* Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1359-72.
38. Lefort S, Joffre C, Kieffer Y, *et al.* Inhibition of autophagy as a new means of improving chemotherapy efficiency in high-LC3B triple-negative breast cancers. *Autophagy* 2014 ; 10 : 2122-42.
39. Sasaki K, Tsuno NH, Sunami E, *et al.* Resistance of colon cancer to 5-fluorouracil may be overcome by combination with chloroquine, an in vivo study. *Anticancer drugs* 2012 ; 23 : 675-82.
40. Saleem A, Dvorzhinski D, Santanam U, *et al.* Effect of dual inhibition of apoptosis and autophagy in prostate cancer. *Prostate* 2012 ; 72 : 1374-81.
41. Martinez-Otschoorn UE, Trimmer C, Lin Z, *et al.* Autophagy in cancer associated fibroblasts promotes tumor cell survival: Role of hypoxia, HIF1 induction and NFkappaB activation in the tumor stromal microenvironment. *Cell Cycle* 2010 ; 9 : 3515-33.
42. Bellodi C, Lidonnici MR, Hamilton A, *et al.* Targeting autophagy potentiates tyrosine kinase inhibitor-induced cell death in Philadelphia chromosome-positive cells, including primary CML stem cells. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1109-23.

TIRÉS À PART

J.L. Iovanna



Bon de commande à retourner à EDP Sciences, 109, avenue Aristide Briand - 92541 Montrouge Cedex
Tél. : 01 41 17 74 05 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Pathologie tumorale des glandes salivaires** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDP Sciences**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |