

Для цитирования: *Гарипов К.А., Афанасьева З.А., Абрамова З.И.* О роли аутофагии в прогрессировании дифференцированного рака щитовидной железы (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(6): 134–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-134-140.

For citation: *Garipov K.A., Afanaseva Z.A., Abramova Z.I.* On the role of autophagy in the progression of differentiated thyroid cancer (literature review). Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(6): 134–140. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-6-134-140.

## О РОЛИ АУТОФАГИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.А. Гарипов<sup>1,2</sup>, З.А. Афанасьева<sup>1,2</sup>, З.И. Абрамова<sup>3</sup>

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия<sup>1</sup>  
Россия, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36<sup>1</sup>  
ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань, Россия<sup>2</sup>  
Россия, 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29<sup>2</sup>  
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань, Россия<sup>3</sup>  
Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18<sup>3</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – анализ и обобщение данных современной литературы о роли аутофагии при раке щитовидной железы. **Материал и методы.** В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в базах данных PubMed и eLIBRARY.RU, содержащие информацию о раке щитовидной железы и аутофагии. В тексте обзора были процитированы 34 современные публикации, соответствующие теме исследования. **Результаты.** В обзоре обсуждаются вопросы прогрессирования рака щитовидной железы и роли аутофагии, в этом процессе. Показано, что разработка стратегии терапии, модулирующей уровень аутофагии может повысить эффективность лечения данного заболевания. Рак щитовидной железы является одним из наиболее распространенных эндокринных злокачественных новообразований. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью эндокринной системы. Лечение пациентов с ДРЩЖ, резистентным к терапии радиоактивным йодом, представляет собой серьезную проблему. Молекулярно-таргетная терапия с использованием ингибиторов тирозинкиназы значительно улучшает результаты лечения. **Заключение.** Для усиления терапевтического эффекта лечения мультитаргетными ингибиторами тирозинкиназ, а также для преодоления лекарственной устойчивости и возможности внедрения новых технологий необходимо изучение роли аутофагии в развитии и прогрессировании рака щитовидной железы.

**Ключевые слова:** дифференцированный рак щитовидной железы, резистентность к противоопухолевой терапии, аутофагия, молекулярно-направленная терапия, ингибиторы тирозинкиназы.

## ON THE ROLE OF AUTOPHAGY IN THE PROGRESSION OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER (LITERATURE REVIEW)

K.A. Garipov<sup>1,2</sup>, Z.A. Afanaseva<sup>1,2</sup>, Z.I. Abramova<sup>3</sup>

Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan, Russia<sup>1</sup>

36, Butlerova St., 420012, Kazan, Russia<sup>1</sup>

Republican Clinical Cancer Center of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia<sup>2</sup>

29, Sibirsky trakt, 420029, Kazan, Russia<sup>2</sup>

Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan, Russia<sup>3</sup>

18, Kremlin St., 420008, Kazan, Russia<sup>3</sup>

### Abstract

**The aim of the study** was to analyze and summarize available literature data on the role of autophagy in thyroid cancer. **Material and methods.** We analyzed 34 publications available from PubMed and eLIBRARY.RU databases concerning thyroid cancer and autophagy. **Results.** The review discussed the role of autophagy in the progression of thyroid cancer. The development of autophagy-targeted therapy was shown can improve treatment for thyroid cancer. Differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common endocrine malignancy. Treatment of DTC patients who are resistant to radioactive iodine therapy is a major challenge. Molecular targeted therapy using tyrosine kinase inhibitors significantly improves treatment outcomes. **Conclusion.** To enhance the therapeutic effect of treatment with multi-target tyrosine kinase inhibitors, as well as to overcome drug resistance, it is necessary to study the role of autophagy in the development and progression of thyroid cancer.

**Key words:** differentiated thyroid cancer, resistance to anticancer therapy, autophagy, molecular-targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors.

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является одной из самых распространенных злокачественных опухолей эндокринной системы. [1]. В Российской Федерации доля рака щитовидной железы составила 4,5 % в общей структуре онкологической заболеваемости, из них опухоли III–IV стадии составляли 21 %. ДРЩЖ с резистентностью к терапии радиоактивным йодом отличается неблагоприятным прогнозом [2]. Тактика лечения и прогноз при ДРЩЖ во многом определяются стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли. Однако даже в клинически однородных группах ДРЩЖ характеризуется гетерогенным течением и неодинаковым ответом на терапию, поскольку опухоли обладают вариабельностью по широкому спектру морфологических и функциональных показателей, различающихся по своему молекулярному патогенезу.

Особое место в выборе терапии при ДРЩЖ отводится молекулярно-биологическим характеристикам опухоли. Важная роль в механизмах резистентности к широкому спектру противоопухолевых препаратов отводится аутофагии. В литературе рассматривается возможность модуляции уровня аутофагии в опухолевых клетках для повышения эффективности противоопухолевой терапии. Для больных с ДРЩЖ большое значение имеет разработка терапевтических стратегий, направленных на механизмы программированной

гибели клеток, таких как апоптоз, аутофагическая гибель. В поисках возможностей индивидуального планирования терапии ДРЩЖ значительное внимание уделяется изучению процессов аутофагии в опухоли, а также связанных с этим молекулярно-биологических маркеров.

**Целью исследования** является анализ и обобщение данных современной литературы о роли аутофагии в прогрессировании рака щитовидной железы (РЩЖ).

### Роль аутофагии при раке щитовидной железы

Аутофагия является физиологическим клеточным процессом, необходимым для поддержания клеточного гомеостаза за счет удаления поврежденных компонентов, таких как органеллы или избыточные белки. Последствия аутофагии при раке парадоксальны: аутофагия может как предотвращать возникновение некоторых видов рака, так и поддерживать рост опухоли. Некоторые исследователи предполагают, что аутофагия является регулятором многих онкогенов и генов-супрессоров опухолей [3], в то время как другие авторы показали, что аутофагия способствует выживанию опухолевых клеток в условиях стресса, участвует как в стимулировании онкогенеза и развитии рака, так и в ингибировании данных процессов [4]. В отличие от нормальных клеток в тканях, опухо-

левые клетки часто находятся в среде, лишенной питательных веществ, факторов роста и кислорода в результате недостаточной васкуляризации. Аутофагия запускается в ответ на различные стимулы, такие как нехватка питательных веществ, гипоксия и активация онкогенов, помогая раковым клеткам выживать в условиях клеточного стресса.

В настоящее время принята гипотеза о том, что аутофагия играет двойную и противоречивую роль в развитии рака. С одной стороны, процессы аутофагии защищают нормальные клетки от превращения их в злокачественные, удаляя поврежденные органеллы и агрегированные белки и уменьшая количество активных форм кислорода, митохондриальные нарушения и повреждение ДНК. С другой стороны, повышение аутофагии наблюдается в гипоксических опухолевых зонах, наиболее удаленных от питательных кровеносных сосудов, где поддерживается жизнедеятельность опухолевых клеток [5]. Известно, что путем аутофагии происходит селективное разрушение митохондрий. Метаболизм митохондрий приводит к образованию побочных продуктов, которые, в свою очередь, приводят к повреждениям ДНК и мутациям.

Таким образом, аутофагия поддерживает пролиферацию опухолевых клеток, обеспечивает клетку питательными веществами, которые имеют решающее значение для метаболизма и роста опухолевых клеток, эти клетки противостоят химио- и радиотерапевтическому лечению и в конечном итоге вызывают рецидив рака [6]. Данными ряда исследований подтверждается, что аутофагия участвует как в подавлении, так и в прогрессировании рака, влияет на проводимое лечение и, следовательно, на прогноз [7].

Поддерживающие опухоль функции аутофагии способны: улучшать устойчивость раковых клеток к эндогенным состояниям, которые обычно провоцируют гибель клеток, сделать трансформированные клетки менее чувствительными к вызванной терапией гибели клеток; поддерживать выживание раковых клеток, которые находятся в состоянии покоя или старения в ответ на терапию; обеспечить поддержание компартмента раковых стволовых клеток, эпителиально-мезенхимального перехода. Механизмы, приводящие к запуску процессов аутофагии в раковых клетках, пока не полностью изучены. Установлено, что реакция клеток на аутофагию зависит от стадии рака [6]. Известно, что аутофагия может помочь уменьшить метастазирование рака на ранних стадиях и поддерживает прогрессирование рака на поздних стадиях [8, 9].

Недавно описаны основные механизмы аутофагии в регуляции и развитии ДРЩЖ [10]. Один из ключевых механизмов того, как аутофагия способствует прогрессированию рака щитовидной железы, может заключаться в ее способности поддерживать клеточный метаболизм и митохон-

дриальную систему окисления в биоэнергетике клетки [11]. Доказано, что процессы аутофагии и эпителиально-мезенхимальный переход взаимосвязаны и значительно влияют на прогрессирование опухоли [12].

Онкогены и онкосупрессоры, вовлеченные в онкогенез щитовидной железы, участвуют в регуляции сложных процессов аутофагии. В механизме развития рака щитовидной железы принимают участие генетические факторы, которые способствуют возникновению BRAF и RAS-мутаций, что, в свою очередь, активирует ERK-сигнальный путь. Приведенные в исследованиях данные говорят о влиянии активных онкогенов BRAF и Ha-RAS на аутофагию. J.D. Rabinowitz et al. при изучении влияния EGFR на злокачественные клетки опухоли установили, что развитие аутофагии особенно проявляется в злокачественных опухолях с мутациями генов семейства RAS [5]. Авторы отметили, что мутации RAS являются маркером агрессивного поведения рака щитовидной железы и неблагоприятного прогноза. Данные M.J. Kim et al. показывают, что онкогенные мутанты Ha-RAS и K-RAS придают метаболические преимущества раковым клеткам посредством усиления регуляции базальной аутофагии [13].

Основными сигнальными путями, вовлеченными в регуляцию аутофагической активности при раке щитовидной железы, являются RAS-RAF-MEK-ERK и класс I PI3k-AKT-mTOR [14, 15]. Изучая роль аутофагии в развитии и прогрессировании рака, F. Morani et al. отметили, что окончательный результат регуляции аутофагии онкогенным RAS будет зависеть от того, какой путь будет преобладать [15].

Считается, что белок mTOR, центральный регулятор роста клеток, является основным регулятором молекулярных путей аутофагии, контролирует рост опухолевых клеток при онкогенезе и метастазировании [16]. Прогрессирование РЩЖ, низкая эффективность лечения связаны с инициацией защитной аутофагии, изменениями экспрессии компонентов AKT/m-TOR сигнального каскада [17].

F. Morani et al. при исследовании генетических и эпигенетических факторов, которые связывают РЩЖ и аутофагию, показали, что в случае реаранжировки гена RET, кодирующего онкобелок, ингибирование аутофагии способно снижать пролиферативный потенциал опухолевых клеток [15]. Установлено, что у больных РЩЖ с наличием мутации гена BRAF злокачественные новообразования с дефицитом аутофагии часто более чувствительны к лечению таргетными препаратами [6, 18].

Основными маркерами, связанными с аутофагией в раковых клетках, являются Beclin-1, LC3, p62 и ULK1, вовлеченные в процессы развития ДРЩЖ [19]. Ген Beclin-1 был первым геном

онкосупрессором, который доказал связь между аутофагией и восприимчивостью к раку. Beclin-1 был обнаружен мутированным в различных злокачественных опухолях. Подобные изменения генов также обнаружены при раке щитовидной железы. В частности, Beclin-1 высоко экспрессируется при папиллярном РЩЖ и ассоциируется с метастазами в лимфоузлы [20]. Показана взаимосвязь между Beclin-1 и другими белками аутофагии Ambra1, ULK1, Vps15, регулирующими как индукцию, так и подавление аутофагического пути.

Основным компонентом процесса аутофагии при раке щитовидной железы является белок LC3, который способствует формированию аутофагосом. Наличие изоформы LC3II у пациентов с ДРЩЖ свидетельствует об аутофагии [15]. На поздних стадиях в клетках опухолей наблюдается гиперэкспрессия LC3-II. Н.М. Kim et al. исследовали экспрессию белков LC3, LC3B, p62 и BNIP-3, связанных с аутофагией, при различных типах рака щитовидной железы. Показано, что экспрессия белков отличается в зависимости от подтипа РЩЖ [21].

Белок p62, накапливающийся в результате ингибирования аутофагии, переносит убиквитинированные белки в аутофагосому, участвует в нескольких важных сигнальных путях в клетке, а также в регуляции апоптоза и влияет на окислительные стрессы. Другим супрессором опухолей, связывающим аутофагию и прогрессирование РЩЖ, является p53, мутации которого возникают на поздних стадиях рака. В регуляции аутофагии p53 играет двойную роль. Стимуляция аутофагического потока реализуется через прямой путь транскрипции проаутофагических генов, а ингибирование – через независимый от транскрипции механизм [22]. Данные P. Gao et al. показали, что аутофагия может ингибировать экспрессию p53 и блокировать апоптоз, вызванный лучевой терапией при раке щитовидной железы. Неполный ответ на радиотерапию может происходить через аутофагию и путь p53, особенно у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы [23].

Выявлены изменения в паттернах miRNA, которые происходят во время развития и прогрессирования РЩЖ. Предполагается, что в раковых клетках щитовидной железы с низким уровнем miR200 аутофагия активируется. J.S. Gundara et al. предположили возможность использования механизмов аутофагии, нацеленных на miRNA, для лечения рака щитовидной железы [24].

Исследования показали, что мутация генов может привести к значительному снижению уровня белков, ответственных за поглощение радиоактивного йода [25]. Накоплено большое количество фактических данных, показывающих роль белков DNMT, HDAC в регуляции аутофагии при раке щитовидной железы [26]. Полагают, что некоторые HDAC (а именно, SIRT1, HDAC1, HDAC2, HDAC6) действуют как ингибиторы

транскрипционной супрессии регуляторных генов ключевого апоптоза и клеточного цикла и тем самым стимулируют остановку клеточного цикла и апоптоза [27]. Существуют доказательства того, что ингибиторы HDAC можно использовать в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для повышения эффективности лечения РЩЖ. Большинство исследователей сходятся во мнении, что исследование молекулярных маркеров, репрезентированных с аутофагией, является перспективным направлением для поиска мишеней в регуляции данного процесса.

### **Аутофагия и молекулярно направленная терапия рака щитовидной железы**

Основной терапевтической проблемой в лечении пациентов с ДРЩЖ является развитие устойчивости к терапии радиоактивным йодом, в результате чего больные подвергаются высокому риску рецидива и развития метастазов. Резистентность к ингибиторам тирозинкиназы связывают с повышенной аутофагической активностью [28]. Формирование радиойодрезистентных форм ДРЩЖ и ответ на лечение определяются молекулярными особенностями регуляции аутофагии. Исследователями сделаны важные выводы о том, что ингибирование аутофагии эффективно для ингибирования роста опухоли. Следовательно, рационально разработать стратегии молекулярно-прицельной терапии для повышения эффективности лечения ДРЩЖ и преодоления лекарственной устойчивости.

Результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что применение химиотерапии, лучевой терапии в комбинации с ингибиторами аутофагии оказывает сильный противоопухолевый эффект [24]. Одним из первых сообщений, предполагающих участие аутофагии в ответе на терапию РЩЖ, было исследование S.I. Lin et al., которые обнаружили, что применение доксорубина и лучевой терапии вызывало аутофагию и гибель клеток в культивируемых клетках рака щитовидной железы. Авторы считают, что аутофагия способствует клеточной токсичности при обоих методах лечения [29].

Продемонстрировано применение новых молекулярных методов лечения РЩЖ с использованием ингибиторов киназы и ингибиторов протеасом [30]. Некоторые препараты из этой группы могут регулировать аутофагию, подавлять онкогенные белки.

В современной клинической практике у пациентов с ДРЩЖ, резистентным к радиоактивному йоду, все чаще используется молекулярно направленная терапия, подавляющая онкогенные белки. В последние годы протестированы ингибиторы протеинкиназ: дабрафениб, селуметиниб и вемурафениб, которые продемонстрировали положительные эффекты у пациентов с ДРЩЖ, резистентным к радиоактивному йоду, у которых имеется мутация

гена BRAF [12, 31]. В других исследованиях показано, что низкомолекулярные мультикиназные ингибиторы сорафениб и ленватиниб подавляют внутриклеточные киназы, ингибирующие аутофосфорилирование и активацию тирозинкиназ ключевых сигнальных каскадов MAPK, AKT/mTOR. Согласно последним данным, мультикиназные ингибиторы играют ключевую роль в процессах апоптоза и индуцируют накопление аутофагосом в культивируемых клетках РЩЖ [29, 32]. Результаты клинических испытаний продемонстрировали, что ингибирование аутофагии может преодолеть лекарственную устойчивость в солидных опухолях, в том числе при РЩЖ [33]. Ингибиторы, блокирующие мутированный BRAF, восстанавливают поглощение радиоактивного йода. Данные препараты были признаны эффективными для лечения ДРЩЖ и показали преимущества с точки зрения выживаемости без прогрессирования заболевания [1].

Х. Meng et al. при изучении влияния апатиниба на папиллярный рак щитовидной железы установили, что апатиниб оказывает противоопухолевое действие путем подавления роста опухоли, стимулирования апоптоза и ингибирования миграции опухолевых клеток через сигнальный путь PI3K / Akt / mTOR [34]. Апатиниб может вызывать аутофагию, причем апатиниб-индуцированная аутофагия была цитопротективной. По мнению авторов, комбинированное лечение апатинибом и ингибитором аутофагии может быть полезной терапевтической стратегией для йод-невосприимчивого папиллярного РЩЖ. Ряд исследований подтверждают, что аутофагия является новой молекулярной терапевтической мишенью при ДРЩЖ. Фармакологические ингибиторы аутофагии могут оказывать устойчивые противоопухолевые эффекты, привести к повторной чувствительности резистентных опухолевых клеток к терапии.

Будущие исследования, нацеленные на изучение специфической роли аутофагии в прогрессировании ДРЩЖ, могут предоставить новые

возможности для разработки персонализированных терапевтических стратегий, основанных на регуляции аутофагии. Модуляторы аутофагии могут стать целевым вариантом для повышения эффективности противоопухолевой терапии, используемой отдельно или в сочетании с другими препаратами.

### Заключение

Рак щитовидной железы является самым частым злокачественным заболеванием эндокринной системы, при этом во всем мире наблюдается рост заболеваемости РЩЖ. Аутофагия является клеточным процессом, вовлеченным не только в защиту клеток от стрессоров, но также в поддержание и развитие ДРЩЖ. Аутофагия играет двойную роль в выживании и гибели клеток в контексте инициации и развития опухоли. В частности, она играет важную роль в обеспечении лекарственной устойчивости к низкомолекулярным терапевтическим средствам, в регулировании процесса дифференцировки клеток рака щитовидной железы, а также влияет на результаты лечения радиоактивным йодом.

Роль аутофагии в развитии и прогрессировании рака имеет важные клинические последствия, поскольку предполагает, что лекарственные средства, индуцирующие аутофагию, могут иметь преимущества в предотвращении развития и роста раковых клеток, тогда как лекарственные средства, ингибирующие аутофагию, должны повышать эффективность противоракового средства. Изучение биохимических связей между аутофагией и прогрессированием рака щитовидной железы поможет прояснить диагностический и прогностический потенциал связанных с аутофагией биомаркеров и будет способствовать более рациональному использованию терапевтических подходов, основанных на модуляции аутофагии, для лечения РЩЖ. Аутофагия является потенциальной мишенью для устранения устойчивости к противораковой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бородавина Е.В., Исаев П.А., Шуринов А.Ю., Румянцев П.О., Крылов В.В., Петросян К.М., Каприн А.Д., Иванов С.А., Подвьязников С.О., Романов И.С., Мудунов А.М., Слащук К.Ю., Жихорев Р.С., Волконский М.В., Чагова Р.М., Сулова И.Р., Хряпа А.И., Лепшикова А.Х., Фадеева Н.Л., Сафарова А.Р., Калейкина Л.П., Лымарь Е.В., Чернякова Е.М., Снежко О.А., Зинковская А.Е., Муфазалов Ф.Ф., Кузьмина Е.С., Дружинина Ю.В., Мусин Ш.И., Мухитова М.Р., Хасанова А.И., Сафина С.З., Кириенко С.Л. Эффективность и переносимость ленватиниба при радиойодрезистентном дифференцированном раке щитовидной железы по результатам многоцентрового наблюдательного исследования в Российской Федерации. Опухоли головы и шеи. 2020; 10(1): 65–72. [Borodavina E.V., Isaev P.A., Shurinov A.Yu., Rumyantsev P.O., Krylov V.V., Petrosyan K.M., Kaprin A.D., Ivanov S.A., Podvyezdnikov S.O., Romanov I.S., Mudunov A.M., Slashchuk K.Yu., Zhikhorev R.S., Volkonsky M.V., Chagova R.M., Suslova I.R., Khryapa A.I., Lepshokova A.Kh., Fadeeva N.L., Safarova A.R., Kaleikina L.P., Lyamar E.V., Chernyakova E.M., Snezhko O.A., Zinkovskaya A.E., Muftazalov F.F., Kuzmina E.S., Druzhinina Yu.V., Musin Sh.I., Mukhitova M.R., Khasanova A.I., Safina S.Z., Kirienko S.L. Efficacy and tolerability of lenvatinib in radioiodine-resistant differentiated thyroid cancer based on

the results of a multicenter observational study in the Russian Federation. Head and neck Tumors. 2020; 10(1): 65–72. (in Russian)].

2. Amaravadi R., Kimmelman A.C., White E. Recent insights into the function of autophagy in cancer. Genes Dev. 2016; 30(17): 1913–30. doi: 10.1101/gad.287524.116.

3. Yun C.W., Lee S.H. The roles of autophagy in cancer. Int J Mol Sci. 2018; 19(11): 3466. doi: 10.3390/ijms19113466

4. Gewirtz D.A. The four faces of autophagy: Implications for cancer therapy. Cancer Res. 2014; 74: 647–651. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2966.

5. Rabinowitz J.D., White E. Autophagy and metabolism. Science. 2010; 330 (6009): 1344–1348. doi: 10.1126/science.1193497.

6. Galluzzi L., Pietrocola F., Bravo-San Pedro J.M., Amaravadi R.K., Baehrecke E.H., Cecconi F., Codogno P., Debnath J., Gewirtz D.A., Karantza V., Kimmelman A., Kumar S., Levine B., Maiuri M.C., Martin S.J., Penninger J., Piacentini M., Rubinsztein D.C., Simon H.-U., Simonsen A., Thorburn A.M., Velasco G., Ryan K.M., Kroemer G. Autophagy in malignant transformation and cancer progression. EMBO J. 2015; 34(7): 856–880. doi: 10.15252/embj.201490784.

7. Burada F., Nicoli E.R., Ciurea M.E., Uscatu D.C., Ioana M., Gheonea D.I. Autophagy in colorectal cancer: An important switch from

- physiology to pathology. *World J Gastrointest Oncol*. 2015; 7(11): 271–284. doi: 10.4251/wjgo.v7.i11.271.
8. *Su Z., Yang Z., Xu Y., Chen Y., Yu Q.* Apoptosis, autophagy, necroptosis, and cancer metastasis. *Mol Cancer*. 2015; 14: 48. doi: 10.1186/s12943-015-0321-5.
  9. *Kocaturk N.M., Akkoc Y., Kig C., Bayraktar O., Gozuacik D., Kutlu O.* Autophagy as a molecular target for cancer treatment. *Eur J Pharm Sci*. 2019; 15(134): 116–137. doi: 10.1016/j.ejps.2019.04.011.
  10. *Tesselaar M.H., Crezee T., Schuurmans I., Gerrits D., Nagarajah J., Boerman O.C., Grunsven I.-van E.-van, Smit J.W.A., Netea-Maier R.T., Plantinga T.S.* Digitalislike compounds restore hNIS expression and iodide uptake capacity in anaplastic thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2018; 59(5): 780–786. doi: 10.2967/jnumed.117.200675.
  11. *Yu Y., Yu X., Fan C., Wang H., Wang R., Feng C., Guan H.* Targeting glutaminase-mediated glutamine dependence in papillary thyroid cancer. *J Mol Med*. 2018; 96(8): 777–790. doi: 10.1007/s00109-018-1659-0.
  12. *Wei W., Hardin H., Luo Q.Y.* Targeting autophagy in thyroid cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(4): 181–194. doi: 10.1530/ERC-18-0502.
  13. *Kim M.J., Woo S.J., Yoon C.H., Lee J.S., An S., Choi Y.H., Hwang S.G., Yoon G., Lee S.J.* Involvement of autophagy in oncogenic K-Ras-induced malignant cell transformation. Involvement of autophagy in oncogenic K-Ras-induced malignant cell transformation. *J Biol Chem*. 2011; 286(15): 12924–32. doi: 10.1074/jbc.M110.138958
  14. *Fagin J.A., Wells S.A.* Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *New Engl J Med*. 2016; 375(23): 1054–1067. doi: 10.1056/NEJMc1613118.
  15. *Morani F., Titone R., Pagano L., Galetto A., Alabiso O., Aimaretti G., Isidoro C.* Autophagy and thyroid carcinogenesis: genetic and epigenetic links. *Endocr Relat Cancer*. 2013; 21(1): 13–29. doi: 10.1530/ERC-13-0271.
  16. *Vlahakis A., Graef M., Nunnari J., Powers T.* TOR complex 2-Ypk1 signaling is an essential positive regulator of the general amino acid control response and autophagy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(29): 10586–10591. doi: 10.1073/pnas.1406305111.
  17. *Спирина Л.В., Чижевская С.Ю., Кондакова И.В., Тарасенко Н.В.* Роль аутофагии в развитии опухолей щитовидной железы, связь с активацией АКТ/m-TOR сигнального пути. Клиническая и экспериментальная тиреология. 2019; 15(3): 110–117. [*Spirina L.V., Chizhevskaya S.Yu., Kondakova I.V., Tarasenko N.V.* The role of autophagy in the development of thyroid tumors, connection with the activation of the AKT/m-TOR signaling pathway. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2019; 15(3): 110–117. (in Russian)].
  18. *Wang H.W., Kang, Zhao Y., Min I., Wyrwas B., Moore M., Teng L., Zarnegar R., Jiang X., Fahey T.J.* Targeting autophagy sensitizes BRAF-mutant thyroid cancer to vemurafenib. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(2): 634–643. doi: 10.1210/jc.2016-1999.
  19. *Jiang Z.F., Shao L.J., Wang W.M., Yan X.B., Liu R.Y.* Decreased expression of Beclin-1 and LC3 in human lung cancer. *Mol Biol Rep*. 2012; 39(1): 259–267. doi: 10.1007/s11033-011-0734-1.
  20. *Yu J., Ren P., Zhong T., Wang Y., Yan M., Xue B., Li R., Dai C., Liu C., Chen G., Yu X.F.* Pseudolaric acid B inhibits proliferation in SW579 human thyroid squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 2015; 12(5): 7195–7202. doi: 10.3892/mmr.2015.4418.
  21. *Kim H.M., Kim E.S., Koo J.S.* Expression of autophagy-related proteins in different types of thyroid cancer. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3): 540. doi: 10.3390/ijms18030540.
  22. *White E.* Autophagy and p53. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016; 6(4): a026120. doi: 10.1101/cshperspect.a026120.
  23. *Gao P., Hao F., Dong X., Qiu Y.* The role of autophagy and Beclin-1 in radiotherapy-induced apoptosis in thyroid carcinoma cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019; 12(3): 885–892.
  24. *Gundara J.S., Robinson B.G., Sidhu S.B.* Evolution of the «autophagamiR». *Autophagy*. 2011; 7(12): 1553–1554. doi: 10.4161/auto.7.12.17762.
  25. *Molinario E., Romei C., Biagini A., Sabini E., Agate L., Mazzeo S., Materazzi G., Sellari-Franceschini S., Ribecchini A., Torregrossa L., Basolo F., Vitti P., Elisei R.* Anaplastic thyroid carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. *Nat Rev Endocrinol*. 2017; 13(11): 644–660. doi: 10.1038/nrendo.2017.76.
  26. *Catalano M.G., Fortunati N., Pugliese M., Marano F., Ortoleva L., Poli R., Aiosi S., Bandino A., Palestini N., Grange C., Bussolati B., Bocuzzi G.* Histone deacetylase inhibition modulates E-cadherin expression and suppresses migration and invasion of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(7): 1150–1159. doi: 10.1210/jc.2011-2970.
  27. *Füllgrabe J., Klionsky D.J., Histone B.J.* Post-translational modifications regulate autophagy flux and outcome. *Autophagy*. 2013; 9(10): 1621–1623. doi: 10.4161/auto.25803.
  28. *Liu K., Ren T., Huang Y., Sun K., Bao X., Wang S., Zheng B., Guo W.* Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma. *Cell Death Dis*. 2017; 8(8): 3015. doi: 10.1038/cddis.2017.422.
  29. *Lin C.I., Whang E.E., Abramson M.A., Jiang X., Price B.D., Donner D.B., Moore Jr. F.D., Ruan D.T.* Autophagy: a new target for advanced papillary thyroid cancer therapy. *Surgery*. 2009; 146(6): 1208–1214. doi: 10.1016/j.surg.2009.09.019.
  30. *Naoum G.E., Morkos M., Kim B., Arafat W.* Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer*. 2018; 17(1): 51. doi: 10.1186/s12943-018-0786-0.
  31. *Plantinga T.S., Tesselaar M.H., Morreau H., Corssmit E.P.M., Willemssen B.K., Kusters B., Grunsven A.C.E.-van, Smit J.W.A., Netea-Maier R.T.* Autophagy activity is associated with membranous sodium iodide symporter expression and clinical response to radioiodine therapy in non-medullary thyroid cancer. *Autophagy*. 2016; 12(7): 1195–1205. doi: 10.1080/15548627.2016.1174802.
  32. *Рябая О.О., Егорова А.В., Стенанова Е.В.* Роль аутофагии в механизме гибели опухолевых клеток. Успехи современной биологии. 2015; 135(2): 177–188. [*Ryabay O.O., Egorova A.V., Stepanova E.V.* The role of autophagy in the mechanism of tumor cell death. *Advances in Modern Biology*. 2015; 135(2): 177–188. (in Russian)].
  33. *Wang W., Kang H., Zhao Y., Min I., Wyrwas B., Moore M., Teng L., Zarnegar R., Jiang X., Fahey T.J.* Targeting autophagy sensitizes BRAF-mutant thyroid cancer to vemurafenib. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(2): 634–643. doi: 10.1210/jc.2016-1999.
  34. *Meng X., Wang H., Zhao J., Hu L., Zhi J., Wei S., Ruan X., Hou X., Li D., Zhang J., Yang W., Qian B., Wu Y., Zhang Y., Meng Z., Guan L., Zhang H., Zheng X., Gao M.* Apatinib inhibits cell proliferation and induces autophagy in human papillary thyroid carcinoma via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Front Oncol*. 2020; 10(3): 217. doi: 10.3389/fonc.2020.00217.

Поступила/Received 26.08.2020  
Принята в печать/Accepted 15.10.2020

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гарипов Карим Альбертович**, аспирант кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; врач-онколог онкологического отделения № 4, ГАУЗ РКЦД МЗ РТ (г. Казань, Россия). E-mail: karimg@rambler.ru. SPIN-код: 9013-7722. ORCID: 0000-0001-7471-3650.

**Афанасьева Зинаида Александровна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующая центром для диагностики и лечения больных раком щитовидной железы и других эндокринных органов ГАУЗ РКЦД МЗ РТ (г. Казань, Россия). SPIN-код: 9921-0860. Researcher ID (WOS): AAE-2027-2020. Author ID (Scopus): 57196436798. ORCID: 0000-0002-6187-2983.

**Абрамова Зинаида Ивановна**, доктор биологических наук, профессор кафедры биохимии, биотехнологии и фармакологии Института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», главный научный сотрудник НИЛ «Молекулярные основы патогенеза и терапии опухолевых заболеваний» ИФМиБ КФУ (г. Казань, Россия). SPIN-код: 5293-9741. Researcher ID: N-6976-2013. Author ID (Scopus): 24833015100. ORCID: 0000-0003-3749-3411.

## ВКЛАД АВТОРОВ

**Гарипов Карим Альбертович:** сбор и обработка материала, составление черновика рукописи.

**Афанасьева Зинаида Александровна:** разработка концепции научной работы, сбор и обработка материала.

**Абрамова Зинаида Ивановна:** сбор и обработка материала, анализ научной работы.

**Финансирование**

*Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.*

**Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## ABOUT THE AUTHORS

**Karim A. Garipov**, MD, Postgraduate, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Oncologist, Department No. 4, Republican Clinical Cancer Center of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). E-mail: karimg@rambler.ru. SPIN-код: 9013-7722. ORCID: 0000-0001-7471-3650.

**Zinaida A. Afanaseva**, MD, DSc, Professor, Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Kazan State Medical Academy – branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Head of the Center for Diagnosis and Treatment of Patients with Thyroid Cancer and Other Endocrine Organs Republican Clinical Cancer Center of Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Kazan, Russia). SPIN-код: 9921-0860. Researcher ID (WOS): AAE-2027-2020. Author ID (Scopus): 57196436798. ORCID: 0000-0002-6187-2983.

**Zinaida I. Abramova**, DSc, Professor, Department of Biochemistry, Biotechnology and Pharmacology, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Federal University Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Chief Researcher, Laboratory of Molecular Foundations of Pathogenesis and Therapy of Tumor Diseases, Institute of Physics and Mathematics and Biology, Kazan Federal University (Kazan, Russia). SPIN-код: 5293-9741. Researcher ID: N-6976-2013. Author ID (Scopus): 24833015100. ORCID: 0000-0003-3749-3411.

## AUTHOR CONTRIBUTION

**Karim A. Garipov:** data collection and analysis, drafting of the manuscript.

**Zinaida A. Afanaseva:** data collection and analysis, study design and concept.

**Zinaida I. Abramova:** data collection and analysis, study supervision.

**Funding**

*This study required no funding.*

**Conflict of interests**

*The authors declare that they have no conflict of interest.*