

# 자가포식을 통한 항암효과에 대한 한약 관련 논문 분석

이국주<sup>1</sup> · 김경순<sup>1</sup> · 유화승<sup>1</sup> · 이연월<sup>1</sup> · 조종관<sup>1</sup> \*

---

## Review of Herb Related Papers on Anticancer Effects through Autophagy

Li1 Kuo-Chu<sup>1</sup> · Kim Kyung-Soon<sup>1</sup> · Yoo Hwa-Seung<sup>1</sup> · Lee Yeon-Weol<sup>1</sup> · Cho Chong-Kwan<sup>1</sup> \*  
<sup>1</sup>East-West Cancer Center, Dunsan Oriental Hospital of Daejeon University

Objective : This is a comprehensive review summary of anticancer effect through autophagy using herb.

Method : Data were retrieved from pubmed and authorized texts concerning anticancer effect through autophagy using herb.g its ant

Results : A total of 5 potentially relevant studies were identified with including 4 in vitro papers. All papers were related to single herb extract or its compound providini-cancer effect through autophagy mechanisms of up-regulated pro-autophagy proteins and down-regulated anti-autophagy proteins.

Conclusion : We can search five potentially relevant studies with anticancer treatment through enhancing autophagy mechanism. Autophagy will be a good pathway mechanism to explore novel experimental therapeutics in herb.

Key words : autophagy, anticancer, herb

---

### I. 서 론

암으로 인한 사망자 수는 국내에서 1999년 인구 10만 명당 114.2명에서 2009년 140.5명으로 매년 증가하는 추세를 보이고 있다<sup>1)</sup>. 특히 화학적 약물요법으로 치료하는 경우가 50%로, 이는 단독요법 뿐만 아니라 외과적 수술 전후로 성장을 막거나 종양에 의한 부작용을 조절하기 위해 이차적으로 사용하는 경우가 많기 때문이다<sup>2)</sup>. 이러한 집중적

인 항암화학요법은 종양의 제거 및 성장억제, 부작용 완화 등의 장점을 가지고 있는 반면 오심, 구토 등의 부작용이 심해 치료를 거부하는 경우가 20%에 이르는 정도였다<sup>3)</sup>. 또한 항암 임상에 사용되는 대부분 화학요법 항암제의 효능은 세포주기를 타깃으로 하므로 독성이 암세포의 증식 정도에 의존적이다<sup>4)</sup>. 화학요법으로 인한 전신독성과 세포독성 때문에 항암효과가 떨어지기도 하고, 또한 장기치료 시 항암제에 대한 내성을 야기할 수 있어 세포독성약물이 암세포만 사멸시키는 향상된 치료요법이 절실히 필요하다고 할 수 있다.

최근 급속도로 발달한 분자생물학과 이를 의

---

\* 교신저자 : 조종관, 대전대학교 둔산한방병원  
E-mail : orimedc@dju.kr  
투고일 : 2011년 12월5일 수정일 : 2012년 2월10일  
확정일 : 2012년 2월10일

학에 접목하여 얻은 연구를 토대로 임상적으로 암의 치료에 적용할 수 있는 결과를 바탕으로 암 치료제에 접목하여 새로운 항암치료제의 개발을 추진하고 있는 실정이다. 이와 같이 빠르게 증식하는 암세포에만 반응하는 것이 아니라 암의 발생 및 진행 단계에 작용하여 중요한 역할을 담당하는 물질을 표적으로 삼아 그 작용을 억제하여 치료효과를 얻고자 하는 표적치료는 기존의 항암 화학요법과 비교할 때 원칙적으로 표적을 가지는 환자만을 치료의 대상으로 삼기 때문에 부작용이 적고 치료효율을 높일 수 있어 향후 암 치료에 주된 역할을 담당하게 될 것이다<sup>5-6)</sup>.

이러한 표적치료의 한 방법으로 세포사멸 기전을 이용할 수 있다. 세포예정사(programed cell death, PCD)는 세포의 다양한 신호전달기전을 조절하고, 그로 인해 세포사멸을 유도하여 항상성을 유지하는 세포 내 기전이다. 이는 형태학적 구분으로 세포고사(apoptosis, PCD type I)와 자가포식(autophagy, PCD type II)으로 구분할 수 있다<sup>7)</sup>. 자가포식은 진행세포에서 세포 내의 손상된 단백질, 소기관 등을 탐식하며 이를 소화하여 재사용하는 기전을 가지며, 이는 기본적인 세포질 구성요소들의 turnover에 관여하거나 외부적인 환경의 변화 즉 영양분 고갈, 병원균 침윤, 산소 결핍 등으로 유도되기도 한다<sup>8-9)</sup>. 최근 항암 약물의 효과를 설명 할 때 세포사멸 및 자가포식 기전을 증명하는 경우가 많아지고 있다. 자가포식은 여러 종양 세포주에서 종양 치료제에 의해 활성화된다고 보고되고 있지만, 암의 형성이나 억제와의 연관성에 대해서는 확실히 규명된 바가 없다<sup>10-14)</sup>. 세포고사와 관련된 내성암 억제 연구 및 자가포식을 타겟으로 하는 항암 연구 분야에서는 다양한 의약품이 개발되고 있으며, 특히 화학적 항암요법과 방사선조사에서도 항암보조제로 많은 연구가 진행되고 있다<sup>15-16)</sup>.

현재까지 항암제 개발의 새로운 타겟으로 autophagy system과 관련된 작용기전과 target molecule이 밝혀지고 있으나, 이를 이용한 한약물 분야, 특히 항암제 개발과 관련된 임상연구는 이루어지지 않고 있다. 이러한 접근은 향후 천연

물을 이용한 항암소재 개발에 있어서 보다 구체적인 작용기전 제시 및 활용범위 확장에 기여할 것으로 기대된다. 이에 저자는 자가포식을 통한 한약물의 항암작용 기전과 효과에 대한 현재까지 연구결과를 소개하여 현재의 연구 진행 상황을 고찰하고자 한다.

## II. 연구방법

자료수집방법으로는 2011년 11월 20일 현재까지 한약물 또는 한약물 구성성분의 효능을 자가포식 기전과 관련하여 [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)에서 'autophagy'와 'herb', 'anticancer'와 관련된 논문을 검색한 결과를 토대로 전자파일을 다운받거나 각 도서관 및 학회에 의뢰, 원문복사를 하는 방법으로 자료를 수집하였다.

## III. 결과 및 고찰

세포사(cell death)는 세포의 분열 과정과 더불어 가장 기본적인 형태의 생물학적 특성으로 개체 발달 과정에서 세포 수를 조절함으로써 특정 형태의 기관을 형성하거나, 비정상적인 발달 과정을 유발할 수 있는 해로운 세포를 제거하거나, 혹은 바이러스에 의해 감염된 세포를 선택적으로 제거함으로써 바이러스의 체내 확산을 억제하는 순기능을 한다<sup>17-18)</sup>. 그러나 과도한 세포사는 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke)이나 파킨슨병과 같은 특정 질병을 유발하기도 하고<sup>19-20)</sup>, 세포사를 유도하는 특정 신호전달체계에 문제가 생겨 정상세포가 암세포로 발전하거나, 특정 암세포에 대한 화학 치료나 방사능 치료에 저항성을 보이는 역기능을 하기도 한다<sup>21-22)</sup>. 따라서 세포사는 세포의 항상성을 유지하는 차원에서 세포의 총합으로 구성되는 개체를 놓고 보았을 때 선과 악의 양날의 칼 성격을 갖고 있다고 할 수 있을 것이다. 세포사의 불균형으로부터 유발되는 특정 질병에 대한 예방이나 치료약물을 개발함에 있어서 세포사의 메커니즘을 이해하는 것은 필수적이라 할 수 있다.

다세포 생물체에서의 세포사는 일반적으로 체계적인 분자 신호 전달 체계에 의해 매개되는

세포예정사(PCD)와 분자 신호 전달 과정이 없이 급성적으로 이루어지는 괴사(necrosis) 두 형태로 구별을 하는데, 이는 흔히 PCD를 자살에 의한 세포사로, necrosis를 타살에 의한 세포사로 비유하기도 한다<sup>23)</sup>. PCD는 다시 apoptosis (PCD Type I)와 autophagy (PCD Type II)로 세분하는데, apoptosis는 세포사를 억제하는 (anti-apoptotic) 단백질(예: Bcl-2와 Bcl-xL), 혹은 반대로 세포사를 유발하는(proapoptotic) 단백질(예: Bax와 Bak)들의 활성도 조합으로 결정이 되며 동시에 세포에너지를 사용한다<sup>24)</sup>. Apoptotic body는 주변의 phagocyte 면역 세포에 의해 제거되어 세포 내 항원 물질이 세포 밖으로 새어나오지 않기 때문에 염증반응에 의한 주변 세포의 피해를 최소화시킨다<sup>18)</sup>. Autophagy는 lipid bilayer로 구성된 membranous vacuole이 제거 대상의 세포질과 함께 미토콘드리아나 소포체, 골지체와 같은 세포 소기관을 둘러싸으로써 autophagosome을 형성하고 연이어 lysosome과 합쳐져 autolysosome을 형성한다. Autolysosome에 의해 둘러싸인 내부 물질은 lysosome에 존재하는 산성 가수분해 효소에 의하여 분해되고 부산물은 세포 구성 물질로 재사용된다. 결국 불필요하게 소모되는 세포 영양분을 세포 구성 성분의 합성과 분해, recycling을 통해 줄이고 이를 다시 세포 성장에 필요한 process에 재배치시키는 역할을 한다<sup>25)</sup>.

암의 형성 과정 또는 억제 과정에서 autophagy의 역할에 대해 명확한 증거는 없으나, 암의 진행 정도에 따라 autophagy의 역할이 암세포의 사멸 또는 생존에 그 역할이 달라진다는 의견이 제시되고 있다. 종양 초기 autophagy의 억제는 암세포의 지속적인 생존에 긍정적인 역할을 하여 종양을 촉진시키게 된다. 이러한 관점에서 autophagy는 발암억제 유전자의 역할을 한다고 주장할 수 있을 것이다<sup>26-27)</sup>. 종양형성 말기에 혈관과의 접촉이 적은 내부에 존재하는 암세포는 영양분의 제한으로 autophagy가 유도되

어 기아라는 극한상황에서 생존할 수 있는 밀거름이 되거나, 항암화학요법 또는 방사선치료로 인해 손상된 미토콘드리아 및 소포체를 빠르게 복구 및 제거함으로써 생존에 유리한 방향으로 작용하기도 한다<sup>28-29)</sup>.

이러한 autophagy에 연관된 기전을 살펴보면 먼저 Class I PtdIns-3 kinase/ Akt 신호전달이 mitogen의 외부 신호에 반응하여 세포성장을 유도한다. Akt 신호전달이 활성화되면 autophagy의 형성이 억제되고 반대로 dominant negative 형태의 Akt의 발현은 autophagy의 형성을 촉진시킨다<sup>30)</sup>. 마찬가지로 Akt의 활성을 억제하는 PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted in chromosome 10)의 발현은 autophagy를 촉진시키고 그 PTEN의 돌연변이는 Akt의 활성을 유도하여 autophagy의 활성을 억제시킴을 보여준다<sup>31)</sup>.

Autophagy의 단계에서 나타나는 autophagosome의 형성에 관련된 Beclin-1 유전자의 소실이 유방암, 자궁암, 전립선암 등의 조직에서 발견된다. 일례로 유방암 조직세포주 MCF7에 Beclin-1 단백질의 발현을 거의 찾아볼 수 없었으며 Beclin-1이 발현되는 MCF7 세포주는 autophagy 활성이 증가되고 종양활성이 억제됨을 보여주었다<sup>32-34)</sup>. 이들 결과는 autophagy가 종양세포의 사멸을 유도하고 세포의 성장을 억제함으로써 항암효과를 나타냄을 알 수 있다.

2011년 11월 20일 현재까지 한약물 또는 한약물 구성성분의 효능을 자가포식 기전과 관련하여 pubmed에 수록된 연구는 총 5건이며, 그 중 항암효능과 관련된 것은 4가지로 모두 단일 약물 추출물을 이용한 실험연구에 국한되어 있다 (Table 1).

Table 1. The list of herb related papers on anticancer effects through autophagy

Authors	Year	Herb	Results
Yo YT et al	2009	<i>Glycyrrhiza glabra L</i>	Licorice induced down-regulation of Bcl-2 and inhibition of mammalin target of rapamycin pathway.
Bredholt T et al	2009	<i>Camptotheca Acuminata</i> Decne	Camptothecin and khat induced down-regulation of Bcl-2 and Mcl-1 protein, and induced c-FLIP cleavage and procaspase-8 activation.
Liu J et al	2011	<i>Zedoariae Rhizomae</i>	$\beta$ -elemene induced to increase levels of LC3-II protein, the cellular morphology, Atg5-12 and to inhibit PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 and Beclin-1.
Stander A et al	2009	<i>Sutherlandia frutescens</i>	Non-tumorigenic MCF-12A cell line is less susceptible to induction of apoptosis at higher concentrations of <i>S. frutescens</i> when compared to the tumorigenic MCF-7 cell line.

Yo 등은 Licorice (*Glycyrrhiza glabra L.*, 감초) 에탄올 추출물과 그 성분인 licochalcone-A (LA)를 LNCaP 전립선암 세포에 처리하여 자가포식과 관련된 세포사멸에 관해 연구하였다. Licorice 및 LA를 처리한 전립선암 세포를 monodansylcadaverine 염색하여 autophagy vacuoles와 acidic vesicular organelles (AVOs) 가 대조군에 비해 약 세 배 높음을 관찰하였으며 acridine orange 염색을 통해 green fluorescent protein-light chain 3 (GFP-LC3) 발현이 증가되었음을 확인하였다. 또한 autophagy 촉진인자인 beclin-1의 증가, autophagy 억제인자인 Bcl-2의 감소, autophagy 억제 기전인 mTOR pathway의 감소를 관찰하여 결국 licorice 및 LA가 LNCaP 전립선암 세포에서 자가포식과 연관된 세포사멸 유도를 촉진시킴을 확인하였다<sup>35</sup>.

Bredholt 등은 camptothecin (*Camptotheca Acuminata* Decne, CPT, 희수), khat (*Catha edulis* Forsk. 카트)를 이용하여 급성골수성백혈병 세포주에서의 세포사멸을 연구하였다. 급성골수성백혈병에서 Bcl-2의 과발현이 나타나는 경우가 많고 이 경우 치료에 내성이 잘 생기며 환자의 삶의 질 및 생존률이 낮아진다. 이에

MOLM-13, MV-4-11, MOLM-14 등의 급성골수성백혈병 세포주에서 CPT와 khat을 처리한 후 Bcl-2 protein level과 또 다른 anti-apoptotic protein인 Mcl-1 protein level이 감소됨을 확인하였으며, 세포고사를 억제하는 Cellular FLICE-like Inhibitory Protein (c-FLIP)의 분열 및 세포사멸을 촉진하는 procaspase-8의 활성도를 높여 결국 autophagy로 인한 암세포 사멸을 유도함으로써 항암효과가 있음을 제시하였다<sup>36</sup>.

Liu 등은 Zedoariae Rhizomae (봉출)에서 추출한  $\beta$ -Elemene을 이용하여 위암세포주에서의 자가포식 작용에 대해 연구하였다. Zedoariae Rhizomae는 한의학에서 폐암, 직장암, 아교모세포종 등의 다양한 암종의 치료제로 이용된다. 그 구성 성분 중의 하나인  $\beta$ -Elemene 또한 임상적으로 다양한 암종의 치료제로 사용되고 있다. Liu 등의 연구에서는 위암세포주인 MGC803 및 SGC7901 세포에  $\beta$ -Elemene을 처리한 후 세포의 생존력이 감소함을 확인하였으며, 그 기전이 LC-3 protein의 증가와 autophagy-related gene (Atg) 5 - Atg 12의 증가, PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 활성도 감소, Beclin-1의 활성도 감소에 기인함을 보고하였다<sup>37</sup>.

Stander는 *Sutherlandia frutescens* (부시)를 이용한 *in vitro* 실험에서 유방암세포주인 MCF-7와 유선상피세포인 MCF-12A 세포에서의 cell growth, morphology, cell cycle, cell death 변화를 연구하였다. *Sutherlandia frutescens*는 남아프리카의 전통 약물로 고형 종양, 당뇨 등의 치료에 이용되며, 특히 면역 기능을 강화시키는 효능이 있어 종양뿐만 아니라 HIV/AIDS 환자에게 다용된다. 이 실험에서 *S. frutescens* 추출물을 처치한 군은 대조군에 비해 용량 의존적으로 MCF-7 세포군에서는 apoptotic body의 증가를, MCF-12A 세포군에서는 apoptotic body의 감소를 확인할 수 있었다. 비록 이 연구에서는 직접적인 autophagy의 기전으로 항암작용을 설명한 것은 아니지만 여타 논문을 인용하여 apoptosis와 autophagy 기전이 연관성이 있음을 기술하고 있다<sup>38)</sup>.

세포에 대한 세포독성을 유발하거나 stress 상태의 암세포에 autophagy 활성을 촉진시킬 경우 암세포 성장이 크게 저해됨이 보고되고 있으며, 항암 화학요법 및 방사선 조사시의 내성암에도 autophagy 활성 촉진자에 의하여 내성이 억제될 수 있는 가능성이 보고되고 있다<sup>39)</sup>. Autophagy는 programmed cell death의 기전 중의 일부로 apoptosis와 유사하지만 세포의 형태 및 작용기전 면에서 차이가 있다. 특히 autophagy의 작용기전으로 mTOR pathway, p53에 의한 조절, class III PI3K 경로, beclin-1 protein, LC-3, Atg 등을 통하여 조절되고 있으며, 여기에 관여하는 inhibitor로서의 oncogene 및 activator로서의 oncosuppressor 들이 다양하게 밝혀지고 있다. 따라서 이러한 inhibitor 및 activator로 작용하는 oncogene, oncosuppressor 및 이러한 작용 기전에 관여하는 modulator들을 조절할 수 있는 물질을 규명한다면 기존에 항암제에 대한 보조요법이나 새로운 작용기전의 항암제 개발이 가능할 것이다. 향후 한약물의 항암효능 규명에 대해 autophagy 관련 진일보한 연구를 기대하는 바이다.

## IV. 결론

Autophagy 활성을 유도하는 성분에 대한 연구는 새로운 항암제 개발에 대한 가능성을 시사한다. 현재까지 기존에 알려져 있는 화학적 합성 성분 및 타겟환에 이용되고 있는 성분의 autophagy 활성 촉진 특성을 이용하여 기존의 세포독성 항암제와 병용투여 시의 임상효과에 대한 연구에 한정되어 있는 새로운 항암제 및 항암 보조제로서의 autophagy system은 매우 유용할 것이라 판단되며, 특히 한방에서 항암약물로 이용되고 있는 풍부한 한약물을 활용하여 autophagy 기전으로 설명할 수 있는 항암 효과에 대한 실험 및 임상 연구에 대한 개발이 매우 중요하다고 판단된다.

### Acknowledgment

본 연구는 한국한의학연구원의 지원(K11062)으로 수행되었음에 감사드립니다.

(This work was supported by Korea Institute of Oriental Medicine (K11062)).

## V. 참고문헌

1. 통계청. 2010년 한국의 사회지표. 2010.
2. Jung KW, Park S, Kong HJ, Won YJ, Boo YK, Shin HR et al. Cancer statistics in Korea: Incidence, mortality and survival in 2006-2007. *J Korean Med Sci.* 2010;25(8):1113-21.
3. Jordan K, Sippel C, Schmoll HH. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting: past, present, future recommendations. *Oncologist.* 2007;12:1143-50.
4. Sandra T, Amato JG. Targeting cancer cells through autophagy for anticancer therapy. *Curr Opin Cell Biol.* 2010;22(2):246-51.
5. Park WC, Kim LS, Kim TH, Park BW,

- Park HY et al. Molecular targets for treatment of breast cancer. *J Breast Cancer*. 2009;12(4):229-34.
6. Michael PD, Ross Fi, Peter MF. Small-molecule inhibitors of MDM2 as new anticancer therapeutics. *Seminars in Cancer Biol*. 2010;20(1):10-8.
  7. Abraham MC, Shaham S. Death without caspases, caspases without death. *Trends Cell Biol*. 2004;14(4):184-93.
  8. Bursch W, Grasl-Kraupp B, Ellinger A, Tönrök L, Kienzl H, et al. Active cell death: role in hepatocarcinogenesis and subtypes. *Biochem Cell Biol*. 1994;72(11-12):669-75.
  9. Dunn WA Jr. Studies on the mechanisms of autophagy: formation of the utophagic vacuole. *J Cell Biol*. 1990;110(6):1923-33.
  10. Bursch W, Ellinger A, Kienzl H, Tönrök L, Pandey S, et al. Active cell death induced by the anti-estrogens tamoxifen and ICI 164 384 in human mammary carcinoma cells (MCF-7) in culture: the role of autophagy. *Carcinogenesis*. 1996;17(8):1595-607.
  11. Kanzawa T, Kondo Y, Ito H, Kondo S, Germano I. Induction of autophagic cell death in malignant glioma cells by arsenic trioxide. *Cancer Res*. 2003;63:2103-8.
  12. Paglin S, Hollister T, Delohery T, Hackett N, McMahon M, et al. A novel response of cancer cells to radiation involves autophagy and formation of acidic vesicles. *Cancer Res*. 2001;61:439-44.
  13. Yao KC, Komata T, Kondo Y, Kanzawa T, Kondo S, et al. Molecular response of human glioblastoma multiforme cells to ionizing radiation: cell cycle arrest, modulation of the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors, and autophagy. *J Neurosurg*. 2003;98(2):378-84.
  14. Butler R, Mitchell SH, Tindall DJ, Young CY. Nonapoptotic cell death associated with S-phase arrest of prostate cancer cells via the peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand, 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2. *Cell Growth Differ*. 2000;11(1):49-61.
  15. Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: A link between cancer therapy. *Cell*. 2002;108(2):153-64.
  16. Fulda S, Debatin M. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oecogene*. 2006;25: 8543-67.
  17. Miyamoto Y, Hosotani R, Wada M, Lee J-U, Koshiba T et al. Immunohistochemical Analysis of Bcl-2, Bax, Bcl-X, and Mcl-1 Expression in Pancreatic Cancers. *Oncology*. 1999;56(1):73-82.
  18. Koh DW, Dawson TM, Dawson VL. Mediation of cell death by poly(ADP-ribose) polymerase-1. *Pharmacol*. 2005;52(1):5-14.
  19. Liang D, Dawson TM, Dawson VL. What have Genetically Engineered Mice Taught Us About Ischemic Injury? *Curr Mol Med*. 2004;4(2):207-25.
  20. Savitt JM, Dawson VL, Dawson TM. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1744-54.
  21. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science*. 1995;267(5203):1456-62.

22. Mashima T, Tsuruo T. Defects of the apoptotic pathway as therapeutic target against cancer. *Drug Resist Updat.* 2005;8(6):339-43.
23. Fietta P. Many ways to die: passive and active cell death styles. *Riv Biol.* 2006; 99:69-83.
24. Lorenzo HK, Susin SA. Therapeutic potential of AIF-mediated caspase-independent programmed cell death. *Drug Resist Updat.* 2007;10(6): 235-55.
25. Yorimitsu T, Klionsky DJ. Autophagy: molecular machinery for self-eating. *Cell Death Differ.* 2005;12:1542-52.
26. Gozuacik D, Kimchi A. Autophagy as a cell death and tumor suppression mechanism. *Oncogene.* 2004;23:2891-906.
27. Orier-Denis E, Codogno P. Autophagy: a barrier or an adaptive response to cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1603(2):113-28.
28. Yasuko K, Takao K, Raymond S, Seiji K. The role of autophagy in cancer development and response to therapy. *Nature Reviews Cancer.* 2005;5: 726-34.
29. Alva AS, Gultekin SH, Baehrecke EH. Autophagy in human tumors: cell survival or death. *Cell Death Differ.* 2004;11:1046-8.
30. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature.* 2001; 411(6835): 355-65.
31. Arico S, Petiot A, Bauvy C, Dubbelhuis PF, Meijer AJ, et al. The tumor suppressor PTEN positively regulates macroautophagy by inhibiting the phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway. *J Biol Chem.* 2001; 276(38): 35243-6.
32. Liang XH, Jackson S, Seaman M, Brown K, Kempkes B, et al. Induction of autophagy and inhibition of tumorigenesis by beclin 1. *Nature.* 1999 ;402:672-6.
33. Qu X, Yu J, Bhagat G, Furuya N, Hibshoosh H, et al. Promotion of tumorigenesis by heterozygous disruption of the beclin 1 autophagy gene. *J Clin Invest.* 2003; 112(12):1809-20.
34. Yue Z, Jin S, Yang C, Levine AJ, Heintz N. Beclin 1, an autophagy gene essential for early embryonic development, is a haploinsufficient tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100(25):15077-82.
35. Yo YT, Shieh GS, Hsu KF, Wu CL, Shiau AL. Licorice and licochalcone-A induce autophagy in LNCaP prostate cancer cells by suppression of Bcl-2 expression and the mTOR pathway. *J Agric Food Chem.* 2009;57(18):8266-73.
36. Bredholt T, Dimba EA, Hagland HR, Wergeland L, Skavland J, Fossan KO, Tronstad KJ, Johannessen AC, Vintermyr OK, Gjertsen BT. Camptothecin and khat (*Catha edulis* Forsk.) induced distinct cell death phenotypes involving modulation of c-FLIPL, Mcl-1, procaspase-8 and mitochondrial function in acute myeloid leukemia cell lines. *Mol Cancer.* 2009;8:101.
37. Liu J, Zhang Y, Qu J, Xu L, Hou K, Zhang J, Qu X, Liu Y.  $\beta$ -Elemene-induced autophagy protects human gastric cancer cells from

- undergoing apoptosis. *BMC Cancer*. 2011;11:183.
38. Stander A, Marais S, Stivaktas V, Vorster C, Albrecht C, Lottering ML, Joubert AM. In vitro effects of *Sutherlandia frutescens* water extracts on cell numbers, morphology, cell cycle progression and cell death in a tumorigenic and a non-tumorigenic epithelial breast cell line. *J Ethnopharmacol*. 2009;124(1):45-60.
39. Kang SC. Autophagy: Noble target mechanisms in natural medicines as anticancer agents. *J Plant Biotechnol*. 2010;37:57-66