

癌細胞惡化表徵—代謝重整

林怡可¹、張君如¹

¹國立臺灣海洋大學食品科學系，基隆，臺灣

摘要

癌細胞常見旺盛的糖解作用 (glycolysis) 與粒線體呼吸失衡。為了快速增生，癌細胞以糖解作用消耗大量單糖以產生能量，此稱為癌細胞的「嗜糖」現象。除了糖解作用依賴，癌細胞對胺基酸與脂肪之需求亦高，這些在癌細胞中特有的能量營養素之分解及合成轉換統稱為代謝重整。癌組織的有氧糖解作用可能肇因於粒線體功能缺損、以及致癌基因與抑瘤基因所共同調節之生物合成作用。其中，致癌基因MYC及RAS，可活化mTOR (serine/threonine protein kinase) 與PI3K/AKT訊息而提升糖解酵素活性，以加速細胞增生；而抑瘤基因TP53則可穩定粒線體呼吸功能，抑制糖解作用。此外，腫瘤之低氧微環境可維持轉錄因子「低氧誘導因子 (hypoxia-inducible factor-1 α ; HIF-1 α)」功能，促進糖解酵素基因表現，並抑制糖解終產物進入粒線體行呼吸作用。癌細胞主要能量來源除葡萄糖之外，外生性麩醯胺 (glutamine) 也是許多癌細胞賴以維生的營養素，此為癌細胞的麩醯胺成癮現象 (glutamine addiction)。在正常細胞中麩醯胺為非必需胺基酸，但對部分癌細胞而言為必需胺基酸，癌細胞所需的麩醯胺可由補充效應 (anaplerosis) 調節檸檬酸循環產物恆定性，並促進脂肪酸、胺基酸及抗氧化物合成，其中MYC也為關鍵調控基因之一。正常組織自循環系統獲得脂質，但癌細胞則提升內源性脂質生成作用 (de novo lipogenesis) 為脂質來源。惡化的癌細胞中，致癌基因HER2與HIF-1 α 共同活化PI3K訊息路徑，提升脂肪酸合成酵素活性，以供細胞膜合成與細胞增生所需之脂質。基於前述癌細胞特有之代謝重整現象，代謝調整劑成為可行的腫瘤治療策略之一。細胞與動物實驗證實，糖解抑制劑 (2-deoxy-D-glucose與lonidamine) 及麩醯胺代謝抑制劑 (phenylacetate) 等能抑制癌細胞增生或誘發細胞凋亡，目前已進入臨床試驗階段，評估其輔助化學與放射線治療之潛力。(生醫2013;6(3):147-166)

關鍵字：致癌基因 (oncogene)、抑瘤基因 (tumor suppressor gene)、低氧 (hypoxia)、內源性脂質生成作用 (de novo lipogenesis)、麩醯胺成癮現象 (glutamine addiction)

通訊作者：張君如 助理教授

電話：886-2-2462-2192 ext 5107

傳真：886-2-2463-4203

地址：20224 基隆市中正區北寧路2號 國立臺灣海洋大學 食品科學系

電子郵件：chunju@ntou.edu.tw

2013年7月5日來稿；2013年8月20日修改；2013年8月23日同意刊登

前言

癌細胞代謝異常於西元1956年由Otto Warburg博士提出，他認為大部分癌細胞不如正常細胞一般，使葡萄糖在粒線體中進行完全氧化，反而由高速率有氧糖解作用獲得主要能量，據此Warburg假設癌症發生可能與粒線體功能有關。過去數十年的研究也發現，癌細胞需要大量營養素以供應其快速生長，因此演化出一套特有的代謝模式，大幅提高對醣類、脂肪與蛋白質等熱量營養素之攝取與合成作用，並累積乳酸與氨等代謝產物；此現象稱為癌細胞之代謝重整 (metabolic reprogramming)，廣泛存在各種癌症中，由於其顯著異於正常細胞，臨床已發展出以組織或血液之代謝產物做為癌症診斷指標。

近年來癌細胞代謝重整更被列為癌症十大表徵之一，代謝重整不僅有助於細胞增生，更可促進癌症進程與惡化，其中致癌基因與抑瘤基因之調節作用、以及腫瘤之低氧環境活化HIF-1 α 轉錄因子均扮演重要角色。

本文將詳述癌細胞的三大營養素代謝重整現象，並說明致癌基因、抑瘤基因及細胞訊息路徑在癌細胞代謝過程之調控機制，進一步探討代謝調整劑應用於癌症治療之未來展望。

癌細胞之醣類代謝重整

一、Warburg效應

Otto Warburg博士發現癌細胞具有異於正常細胞

之能量代謝方式。相較於正常細胞，癌細胞不論在正常氧壓或低氧環境下有較高之糖解作用速率，並伴隨大量乳酸 (lactate) 產生，此現象稱為有氧糖解作用 (aerobic glycolysis)，或稱「Warburg效應 (Warburg effect¹)」。

糖解作用即以一分子的葡萄糖產生兩分子ATP及兩分子丙酮酸 (pyruvate)。丙酮酸於後續之產能途徑分為二：(一) 低氧環境下，氧化成乳酸 (lactate)；(二) 常氧壓環境下，丙酮酸進入粒線體，透過丙酮酸脫氫酶 (pyruvate dehydrogenase) 形成乙醯輔酶A (acetyl-CoA)，再藉由檸檬酸循環 (citric acid cycle；或稱tricarboxylic acid cycle、Krebs cycle) 及細胞呼吸的最終代謝途徑--氧化磷酸化作用 (oxidative phosphorylation)，氧化產生6分子CO₂、36個ATP及2分子水。儘管部份癌細胞仍保有氧化磷酸化作用，但有氧糖解作用提升之現象廣泛存在各類癌症組織中，並成為支持癌細胞快速增生與癌症進程之關鍵。

癌細胞行有氧糖解作用之優勢如下：

1. 低氧 (hypoxia) 為腫瘤微環境特徵之一，不利於氧化磷酸化作用進行，因此癌細胞藉由提高糖解作用速率獲得所需能量。
2. 癌細胞提高糖解作用，並將丙酮酸代謝為大量乳酸，此酸性環境能降低免疫系統攻擊，有助於癌細胞轉移。
3. 糖解作用之中間代謝產物提供癌細胞合成胺基酸、核苷酸及脂質之前驅物質，有助於癌細胞快速增生。例如：葡萄糖六磷酸 (glucose-6-phosphate) 進行戊醣磷酸途徑 (pentose phosphate pathway;

PPP) 合成核糖五磷酸 (ribose-5-phosphate) 及 NADPH, 核糖五磷酸為合成核苷酸之基質, 而 NADPH 能維持抗氧化力並提供脂肪酸合成所需。

儘管糖解作用產能效率低於氧化磷酸化反應, 但癌細胞旺盛之有氧糖解作用亦能滿足癌細胞能量需求。且有氧糖解旺盛可影響化學放射線治療之敏感性及癌症患者之預後, 因此癌細胞代謝失衡為新興之癌症特徵 (the hallmarks of cancer), 於癌症治療上扮演重要之角色²。

二、逆Warburg效應

癌細胞會「寄生」於鄰近之基質纖維母細胞 (stromal fibroblasts), 透過氧化壓力誘導細胞自噬作用 (autophagy) 及粒線體自噬作用 (mitophagy), 導致纖維母細胞粒線體功能障礙, 促進其有氧糖解作用提高; 癌細胞可從纖維母細胞獲得產生之大量乳酸及酮 (ketone), 並以此為基質進行高效能之粒線體呼吸作用, 稱「逆Warburg效應」 (reverse Warburg effect)³。基質細胞及癌細胞間存著微妙關係, 不但能提供癌細胞能量來源, 基質幹細胞能藉由細胞間微管 (intercellular nanotubes) 將細胞之粒線體或粒線體DNA傳輸至癌細胞中, 此傳輸的作用被視為「粒線體回春」作用 (mitochondrial rejuvenation), 有助於癌細胞不朽特性以及癌轉移⁴。

乳癌細胞存在逆Warburg效應, 其粒線體電子傳遞鏈complex I、complex II及complex IV (cytochrome c oxidase; COX) 活性顯著高於正常細

胞, 更遠高過於癌症基質細胞⁵, 因此癌症治療無法只針對單一代謝路徑。

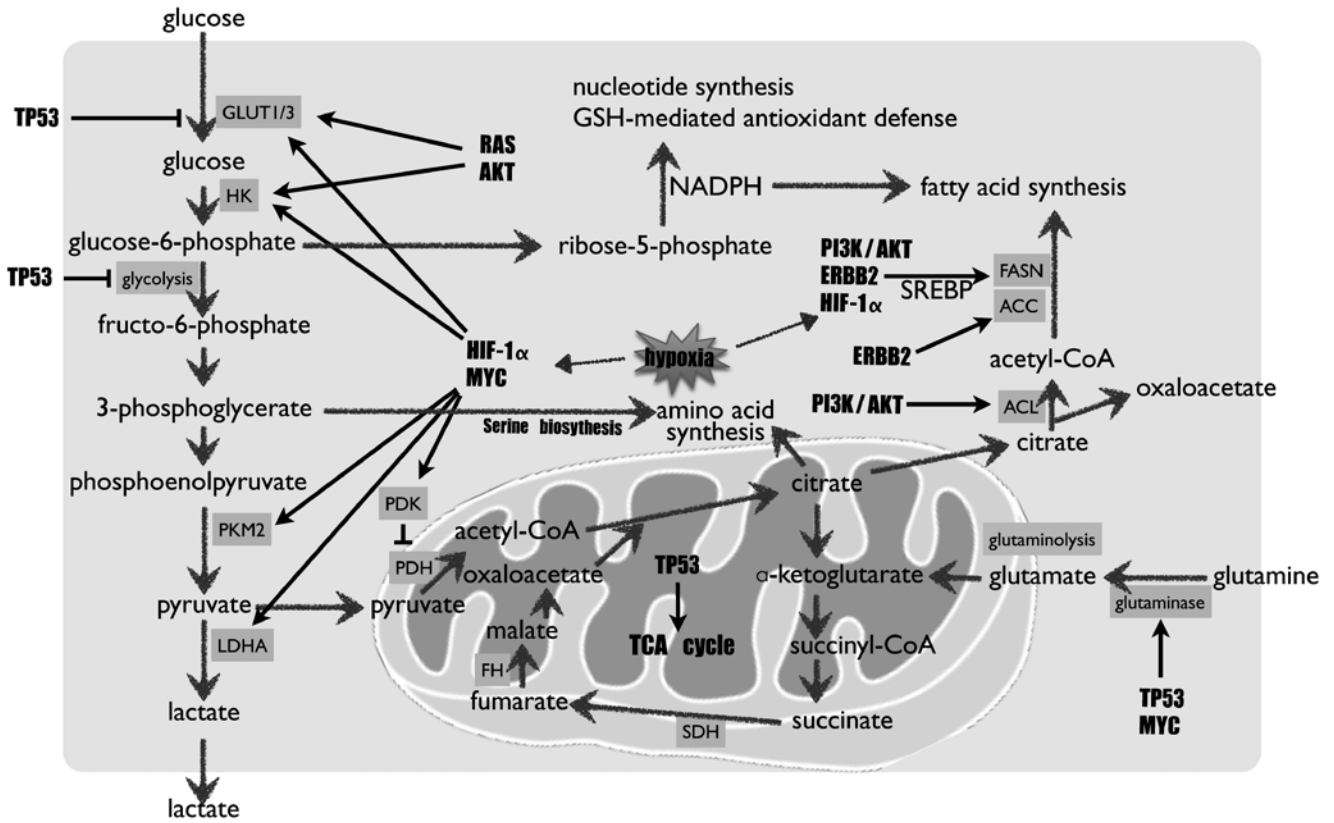
合併粒線體呼吸功能調整劑及醣類代謝抑制劑應用於控制腫瘤生長已有先例。第二型糖尿病治療藥 metformin 可提高細胞葡萄糖攝入加速糖解作用、降低肝臟糖新生作用、延緩小腸對糖分子吸收, 達到降血糖目的, 被視為胰島素增敏劑。研究指出 metformin 可抑制粒線體電子傳遞鏈 complex I, 因此在合併使用 metformin 與 2DG 的前列腺癌細胞中, 可同時抑制粒線體呼吸與糖解作用, 使細胞中 ATP 大幅降低, 而抑制細胞增生並促進細胞凋亡, 其效果優於單一藥物⁶。此外, metformin 可以同時抑制不同基因表現型乳癌之癌症幹細胞, 包括: 雌激素受體 (estrogen receptor; ER) 表現型 MCF-7 細胞、致癌基因 *ERBB2* 表現型 SK-BR-3 細胞、ER/PR/*ERBB2* 均不表現之 MDA-MB-468 細胞或轉殖 *Src* 及 *ER* 基因之 MCF10A-ER-*Src* 細胞, metformin 選擇性地抑制具有乳癌幹細胞抗原特性 ($CD44^{high}/CD24^{low}$) 之細胞, 但對其他細胞影響小。此外, metformin 與 doxorubicin 抑制異種移植小鼠乳癌腫瘤體積呈協同作用⁷; 據此, 代謝調整對於高度惡化特徵之癌症幹細胞之治療潛力值得期待。

三、調節醣類代謝之抑瘤基因及致癌基因

抑瘤基因及致癌基因調控癌細胞代謝 (圖一), 進而促進腫瘤之形成及癌惡化。以下介紹醣類代謝重整之致癌基因與訊息路徑:

1. MYC

癌細胞中常見 MYC 染色體易位 (chromosome translocation) 及基因擴增 (gene amplification) 現象。c-Myc 為轉錄調節因子, 與其他轉錄因子形成



圖一、參與癌細胞代謝之致癌基因與抑癌基因

(1) 醣類代謝：低氧誘發因子 (hypoxia-inducible factor-1 α ; HIF-1 α)、MYC、RAS與PI3K/AKT訊息路徑可活化其下游基因中的葡萄糖運輸蛋白 (glucose transporter 1/3; GLUT 1/3)²⁸、己糖激酶 (hexokinase; HK)⁸、因而促進葡萄糖攝入與糖解作用。HIF-1 α 與MYC可活化丙酮酸激酶 (pyruvate kinase M2 type; PKM2)¹²與乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase A; LDHA)²⁸，促進乳酸堆積。且HIF-1 α 可活化丙酮酸脫氫酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase; PDK)，使丙酮酸脫氫酶 (pyruvate dehydrogenase; PDH) 活性降低⁸，進而抑制丙酮酸進入粒線體行檸檬酸循環 (tricarboxylic acid cycle; TCA cycle)。

(2) 脂質代謝：ERBB2、PI3K/AKT與HIF-1 α 透過固醇調節區域結合蛋白 (sterol regulatory element binding protein; SREBP) 活化脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase; FASN)^{86,89,92}；ERBB2可活化乙醯輔酶A羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase; ACC)⁹⁰，PI3K/AKT路徑可活化ATP-檸檬酸裂解酶 (ATP-citrate lyase; ACL)⁹¹，綜合以上可促進內源性脂質生成 (*de novo* lipogenesis)。

(3) 胺基酸代謝：MYC可活化麩醯胺酸酶 (glutaminase; GLS)，促進麩醯胺轉換成麩醯胺酸 (glutamate)，並由補充效應 (anaplerosis) 調節檸檬酸循環產物 (如：檸檬酸) 之恆定性，以促進脂肪酸合成¹⁰⁵。抑癌基因TP53可抑制GLUT與糖解酵素活性²¹，穩定TCA cycle，使癌細胞降低有氧糖解並回復粒線體呼吸作用^{23,24}。(彩圖詳見本刊網頁)

複合體，結合至數種基因之啟動子區 (promoter) 以調節基因轉錄。c-Myc主要調節核糖體、粒線體之生合成基因以及細胞週期相關基因；c-Myc亦可活化醣類代謝蛋白及酵素，包括葡萄糖運輸蛋白 (glucose transporter 1; GLUT1)、己糖激酶-2 (hexokinase-2; HK2)、磷酸果糖激酶 (phosphofructokinase muscle; PFKM) 及烯醇化酶 (enolase 1; ENO1) 等，促進葡萄糖攝入及糖解作用，並藉由提高乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase-A; LDH-A) 表現，促進乳酸產生⁸ (圖一)。

正常氧壓環境中，c-Myc促進葡萄糖攝入及乳酸產生；低氧環境中，c-Myc則會進一步與HIF-1 α 合作，誘導丙酮酸脫氫酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase-1; PDHK-1) 表現，抑制粒線體呼吸作用，使癌細胞更趨有糖解作用⁹。

2. PI3K (phosphatidylinositol 3 kinase) /AKT 路徑

PI3K為人類腫瘤中最常被改變的訊息傳遞路徑之一，當抑癌基因*PTEN* (phosphatase and tensin homolog; PTEN) 突變、PI3K複合體突變，或接收到來自細胞膜上受體之酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 而活化PI3K訊息¹⁰，則刺激腫瘤細胞生長及增生、改變細胞代謝。PI3K訊息路徑下游之AKT1活化能促進癌細胞糖解作用及ATP產生，其機制為提高葡萄糖運輸及糖解作用酵素表現，如：HK及磷酸果糖激酶-2 (phosphofructokinase-2; PFK-2)¹¹。

3. mTOR

mTOR全名為「mammalian target of rapamycin」，是一種絲胺酸/蘇胺酸蛋白激酶 (serine/

threonine protein kinase)，能促進蛋白質、脂質、核糖體之生合成，更為PI3K/AKT下游活化Warburg效應之重要角色。mTOR活化可促進細胞攝入葡萄糖並產生乳酸，其關鍵標的為*PKM2*基因，mTOR藉由活化低氧誘發因子HIF-1 α 促進*PKM2*轉錄活性，此反應可以解釋常氧狀態下之糖解旺盛。此外，mTOR活化下游c-Myc可降低選擇性剪切後*PKM1*表現，並提升*PKM2*表現，因此mTOR/HIF-1 α /c-Myc/*PKM2*為促進有糖解之重要訊息路徑¹²。

4. RAS

*RAS*突變發生在30%癌症中¹³。其家族成員*KRAS*基因突變與人類癌症最為相關，有32%至57%之結腸直腸癌、90%胰臟癌具有*KRAS*突變¹⁴。早期研究發現，RAS可活化葡萄糖運輸蛋白及HIF-1 α ，促進糖解作用^{15,16}。後續研究證實，*KRAS*活化將導致粒線體功能障礙及活性氧分子 (reactive oxygen species; ROS) 產生，*KRAS*轉殖小鼠體內之氧化磷酸化作用效率低；*KRAS*轉染細胞中，指數生長期的細胞其粒線體complex I基因及蛋白表現量皆較正常細胞低，推測*KRAS*可能藉由抑制complex I表現造成粒線體功能障礙，進而抑制粒線體呼吸作用¹⁷。Kim等更發現，*KRAS*可誘發粒線體自噬作用，導致粒線體功能障礙，使癌細胞於葡萄糖不足時，得以克服此環境壓力，維持細胞內ATP之恆定。由此證實自噬作用於癌化過程中，可於非低氧之情況下誘導粒線體功能障礙¹⁸。

5. TP53

抑癌基因*TP53*於DNA損傷、低氧等環境壓力下，藉由誘發細胞週終止 (cell cycle arrest)、細

胞分化 (differentiation)、老化 (senescence)、細胞凋亡 (apoptosis) 和DNA修復 (DNA repair) 等機制，抑制不正常細胞之增生並促進細胞凋亡，防止腫瘤發展¹⁹。TP53突變會導致癌症發展，此現象存在於半數以上人類癌症中。TP53在正常細胞中能降低細胞內葡萄糖濃度及糖解作用酵素活性，如6-phosphofructo-1-kinase (PFK-1) 與 phosphoglycerate mutase (PGM)²⁰⁻²²，另一方面，穩定粒線體DNA (mitochondrial DNA; mtDNA) 及電子傳遞鏈。癌細胞中TP53失活將會造成粒線體功能受損，並提高癌細胞對糖解作用產能之依賴²³。

糖解過程中，TP53透過調控TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)，降低果糖-2,6-二磷酸 (fructose-2,6-biphosphate; F-2,6-BP) 含量，抑制糖解作用。若癌細胞TP53功能喪失，可能導致TIGAR活性降低，使糖解作用提升²²。在粒線體中，TP53可調降氧氣消耗速率，降低ROS產生對mtDNA造成之損傷，減少癌症發生機率。此外，TP53可透過直接結合至mtDNA，或調節DNA polymerase γ (POL γ)、粒線體轉譯因子A (mitochondrial transcription factor A; TFAM) 及 mitochondrial single-stranded DNA-binding protein (SSB) 等，穩定mtDNA²⁴。

6. Notch訊息路徑

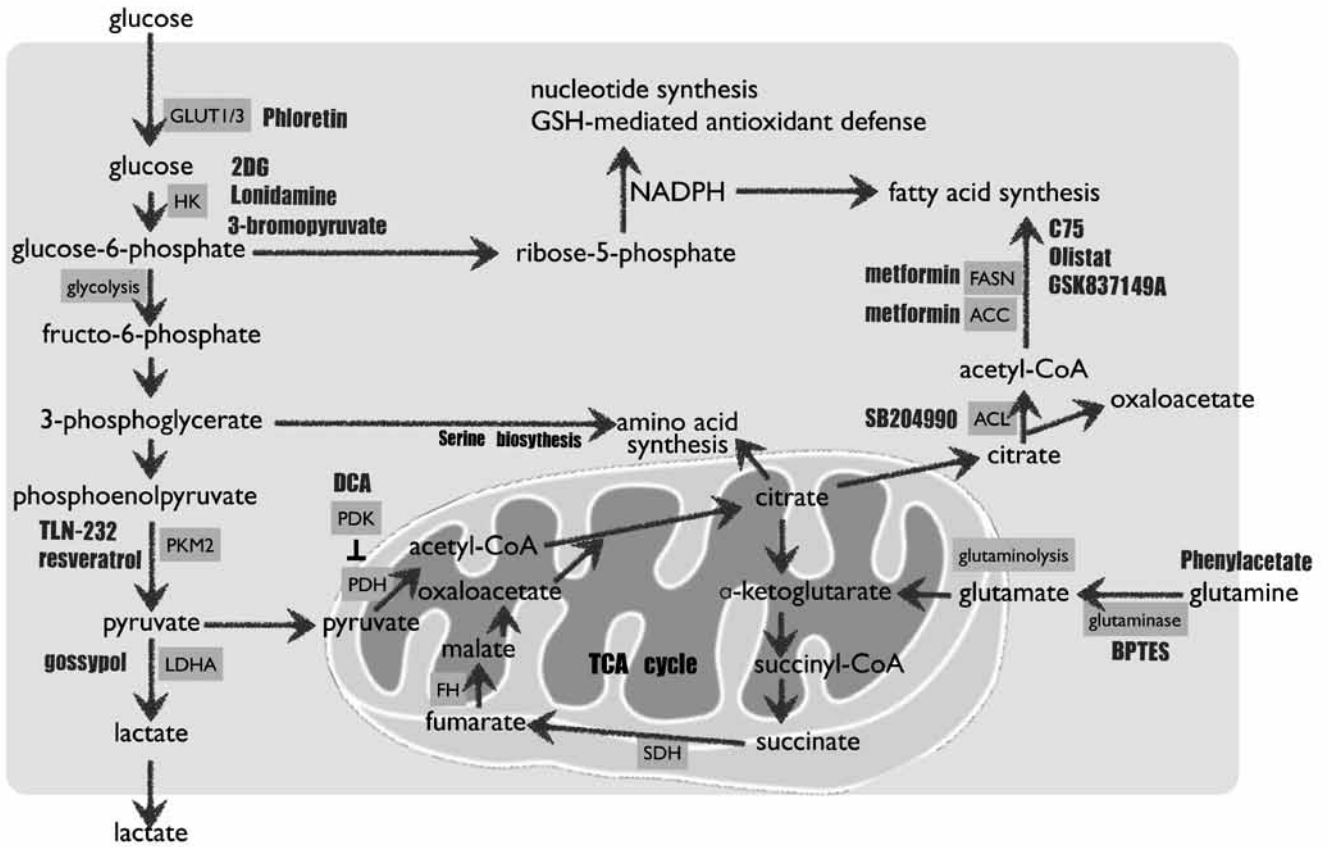
Notch訊息路徑參與細胞分化調控，此訊息路徑異常活化與乳癌有關²⁵，Sebastian等指出Notch可以調節乳癌細胞之代謝變化，Notch超活化 (hyper activation) 與低活化 (hypo activation) 可透過不同路徑加強糖解作用。乳癌細胞穩定轉染質體使Notch

過表現，其細胞仍保留氧化磷酸化作用，但可透過PI3K路徑促進葡萄糖利用與乳酸產率。而Notch訊號受阻時，粒線體呼吸酵素complex I、IV、V活性降低，導致癌細胞之有氧糖解作用依賴度提高。顯示Notch可同時平衡能量與細胞結構物之生產，使細胞增生效率最佳化²⁶。

四、低氧狀態之醣類代謝

固態腫瘤體積迅速增大，周邊血管無法到達腫瘤核心，因此腫瘤的生長環境常呈現低氧狀態，癌細胞藉由HIF-1 α 調節代謝反應以適應低氧環境。HIF-1 α 於健康組織中能持續表現，氧氣充足時HIF-1 α 很快會被泛素化 (ubiquitinylation) 降解，但缺血或低氧狀態則會抑制HIF-1 α 被降解，並提高其轉錄活性。活化之HIF-1 α 與HIF-1 β (hypoxia-inducible factor-1 β) 以heterodimer形式結合在特定基因之啟動子區，啟動基因轉錄，促進血管新生、細胞移行、細胞存活及能量代謝等與癌細胞惡性化有關之基因表現，其中更有九成以上與糖解作用相關²⁷。

HIF-1可促進葡萄糖運輸蛋白GLUT1及GLUT3表現、促進己醣激酶1/2表現、提高乳酸去氫酶及第四型單羧基運輸蛋白 (monocarboxylate transporter 4; MCT4) 活性，促進乳酸產生，並將乳酸運輸至細胞外，降低癌細胞周圍環境之pH值²⁸、提高丙酮酸脫氫酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase; PDK) 活性，促使丙酮酸脫氫酶 (pyruvate dehydrogenase; PDH) 失活，降低粒線體對丙酮酸之利用，可防止過多ROS產生與細胞凋亡⁹。



生物醫學

圖二、癌細胞之代謝抑制劑

根皮素 (phloretin) 可競爭性抑制GLUT1活性，降低葡萄糖攝入，臨床試驗前期之研究證實能延緩異種移植大鼠乳腺癌細胞生長⁵⁵。Lonidamine (臨床試驗第三期)、2-deoxy-D-glucose (2DG; 臨床試驗第一及第二期) 可抑制HK活性，主要應用於乳癌、前列腺癌、肺癌及卵巢癌之治療^{29,30}。3-bromopyruvate (臨床前試驗) 誘導大鼠異種移植之肝細胞癌細胞凋亡³⁵。PKM2抑制劑TLN-232/CAP-232已完成腎細胞癌臨床試驗第二期；白藜蘆醇 (resveratrol; 3, 4', 5 trihydroxystilbene) 可降低PKM2之mRNA及蛋白質表現，可抑制乳癌細胞增生⁴⁵。棉子酚 (gossypol) 為酚類衍生物，可抑制LDHA活性，已完成前列腺癌臨床試驗第二期⁴⁶。Dichloroacetate (DCA) 可抑制PDK活性，於神經膠質母細胞瘤治療已進入臨床試驗第二期⁵⁹。SB204990為ACLY抑制劑，肺癌前臨床試驗用藥⁹⁷。C75、Orlistat及GSK837149A為FASN抑制劑，乳癌臨床試驗前期藥物^{100,101}。Phenylacetate為前列腺癌臨床試驗第二期藥物，可以抑制血漿中麩醯胺之生物利用率⁷⁵。BPTES [bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide]為GLS抑制劑，可延緩IDH1突變型神經膠質母細胞瘤細胞生長⁷⁹。Metformin可活化AMPK路徑進而抑制FASN與ACC活性，可降低脂質合成並促進脂質氧化¹⁰²；以metformin合併荷爾蒙調整劑Exemestane已完成乳癌臨床試驗第一期¹⁰⁶。(彩圖詳見本刊網頁)

五、醣類代謝重整之酵素及其抑制劑

癌細胞代謝轉換可反映於代謝酵素及相關蛋白表現之變化，此現象為抑癌基因及致癌基因共同調節之結果。糖解酵素過表現廣泛存在癌細胞中，其參與癌症之進程，且為癌症治療診斷指標之一。目前已針對癌細胞之代謝失衡，發展出應對之代謝抑制劑（圖二），藉由抑制癌細胞有氧糖解，於細胞、動物及臨床試驗中證實具有抗癌及輔助化學放射線治療之潛力。糖解抑制劑輔助化學及放射治療已應用於人類乳癌、卵巢癌、肺癌以及多形性神經膠母細胞瘤（glioblastoma multiforme）^{18,29-32}。以下詳述糖解作用酵素於人類癌症組織中之表現，以及糖解酵素抑制劑應用於癌症治療之現況：

1. 己糖激酶（hexokinase; HK）

HK為糖解作用第一步驟之酵素，將葡萄糖磷酸化為葡萄糖-6-磷酸（glucose-6-phosphate; G6P）。人類具有四種同源性之己糖激酶同功酵素（HK1~3，GCKR）分布於細胞中，其中HK2在多種癌症過表現，可促進癌細胞之有氧糖解作用³³。此外，細胞內70%之HK位於粒線體外膜上，Gottlob等人認為AKT訊息路徑可活化HK表現，促進HK與voltage-dependent anion channel（VDAC）之交互作用，進而抑制細胞凋亡³⁴。

臨床上共有兩種HK抑制劑，lonidamine（臨床試驗第三期）及葡萄糖類似物2-deoxy-D-glucose（2DG；臨床試驗第一及第二期），主要應用於治療乳癌、前列腺癌、肺癌及卵巢癌^{29,30}。此外，3-bromopyruvate（臨床前試驗）也於動物實驗中證實可藉由降低ATP產生，誘導大鼠異種移植之肝細胞癌

細胞凋亡³⁵。

2DG經由HK磷酸化為2-deoxy-D-glucose-phosphate，此化合物無法被下游糖解酵素作用，其累積於細胞中會抑制HK活性及糖解作用，導致癌細胞能量ATP驟降，進而造成細胞週期終止或細胞凋亡。2DG單獨使用時對腫瘤生長無顯著影響，但於小鼠異種轉植之肉骨瘤及非小細胞肺癌中，可提高adriamycin及paclitaxel之效力^{36,37}。2DG合併化學治療及放射治療已進入臨床試驗階段，多形性神經膠母細胞瘤（glioblastoma multiforme）患者口服2DG（250 mg/kg）合併放射線治療（5 Gy/fraction/week），具有良好耐受性³⁸。

2. 丙酮酸激酶（pyruvate kinase; PK）

糖解作用最後一個步驟，由PK催化磷酸烯醇丙酮酸（phosphoenolpyruvate; PEP）轉換成丙酮酸並產生ATP。人類PK依組織分布，分為PKM1（成人肌肉）、PKM2（胚胎及腫瘤）、PKLR（肝或紅血球）等數種。Fructose-1,6-bisphosphate（F-1,6-BP）為PKM2之異位活化子（allosteric activator），當PKM2與tyrosine-phosphorylated peptides結合使F-1,6-BP釋出，造成PKM2失活。由於大部分癌細胞之酪胺酸激酶訊息持續活化，導致癌細胞中之PKM2活性降低，此現象有助於癌細胞之增生。PKM2能延緩糖解速率，使糖解中間產物進入其他代謝途徑，如己糖胺路徑（hexosamine pathway）、尿嘧啶雙磷酸葡萄糖合成（uridine diphosphate glucose synthesis）、甘油合成（glycerol synthesis）及PPP等路徑，促進核苷酸、胺基酸及抗氧化物質NADH合成³⁹。PKM2抑制劑TLN-232/CAP-232為七肽，可與PKM2結合，將其固定於非活化之雙聚體（dimmer）形式，已完成

腎細胞癌臨床試驗第二期³⁹。

3. 乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase; LDH)

LDH為四聚體酵素 (tetrameric enzymes)，催化丙酮酸及乳酸之可逆性轉化反應。由LDH-A基因轉錄之LDH-M subunit，及LDH-B基因轉錄之LDH-H subunit，進行重組可獲得五種LDH酵素 (LDH1-LDH5)，其中LDH5 (由4個LDH-M subunit組成) 主要催化丙酮酸還原成乳酸，而LDH1 (由4個LDH-H subunit組成) 則催化乳酸氧化成丙酮酸⁴⁰。LDH5表現提高為非小細胞肺癌、結腸癌及頭頸癌預後不良之重要指標⁴¹⁻⁴³。相反地，LDH1於糖解作用旺盛癌細胞中之表現極低，此結果可能為LDH-B基因啟動子區過甲基化 (hypermethylation) 所造成⁴⁴。

白藜蘆醇 (resveratrol; 3,4',5-trihydroxystilbene) 可作為化學預防劑，已進入大腸癌臨床試驗第一期。白藜蘆醇於子宮頸癌HeLa細胞株、肝細胞癌HepG2細胞株及乳癌MCF-7細胞株中，透過抑制mTOR路徑，可降低PKM2之mRNA及蛋白質表現，且能降低葡萄糖攝入、乳酸產生及核糖五磷酸生成，顯著抑制癌細胞增生⁴⁵。

棉子酚 (gossypol) 為酚類衍生物，其可與NADH競爭結合至LDHA進而抑制LDHA活性，其專一性較低，不過已完成前列腺癌臨床試驗第二期⁴⁶。其中，專一性較高之棉子酚衍生物FX11[3-hydroxy-6-methyl-7-(phenylmethyl)-4-propylnaphthalene-1-carboxylic acid]於細胞實驗中能誘發氧化壓力及細胞凋亡，並於腫瘤異種移植小鼠模式中，能抑制人類淋巴瘤和胰腺癌之癌症進程⁴⁷，天然物於癌症代謝調整之潛力，極具發展為新興癌症治療策略。

4. 葡萄糖運送蛋白 (glucose transporter; GLUT)

GLUT總共有12種亞型 (GLUT1-GLUT12)，以GLUT1及GLUT3對葡萄糖的親和力較高，兩者活性受HIF-1調控，因此在低氧狀態下，能促進癌細胞葡萄糖攝入及糖解作用速率⁴⁸。GLUT1及GLUT3之高度表現，與乳癌、結腸癌、喉癌、膽囊癌腎上腺皮質癌及口腔鱗狀細胞癌預後不良有關⁴⁹⁻⁵⁴。

黃酮類 (flavonoid) 具有抗氧化等多種生理活性。研究發現，根皮素 (phloretin) 為GLUT競爭性之抑制劑，臨床試驗前期之研究證實能延緩異種移植大鼠乳腺癌細胞生長⁵⁵。

5. 丙酮酸脫氫酶激酶 (pyruvate dehydrogenase kinase; PDK)

Pyruvate dehydrogenase (PDH) 催化丙酮酸轉化為乙醯輔酶A，為調節糖解作用及氧化磷酸化反應之重要蛋白，其活性受PDK及丙酮酸脫氫酶磷酸酶 (pyruvate dehydrogenase phosphatase; PDP) 等蛋白調控。癌細胞中，HIF-1及MYC活化會促進PDK表現，無論在低氧或常氧壓狀態下，PDK皆可透過磷酸化作用抑制PDH活性，造成粒線體有氧呼吸作用下降^{8,9}，此反應發生於pyruvate dehydrogenase complex (PDC)，PDC是由acetyltransferase (E2p) 與E3-binding protein (E3BP) 所組成60聚體之酵素複合物，可結合PDH、PDK、dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) 及PDP。在癌細胞中，PDK可藉由鍵結至E2p之inner lipoyl domain促進與基質PDH結合，並藉由磷酸化PDH促使PDC失活，進而抑制粒線體呼吸作用；反之，PDP之去磷酸化作用則可恢復PDC活性⁵⁶。

Dichloroacetate (DCA) 原本為乳酸中毒治療用藥，藉由促進丙酮酸氧化，可降低乳酸形成。近年來研究發現，DCA可顯著抑制PDK活性（以PDK2敏感性最高）可專對糖解旺盛之癌細胞產生細胞毒性⁵⁷，促進癌細胞回復正常粒線體有氧呼吸作用，具有抗癌潛力。Bonnet等人首先於大鼠移植人類肺腺癌A549細胞之實驗中發現，DCA可顯著延緩腫瘤生長⁵⁸。目前DCA於神經膠質母細胞瘤治療已進入臨床試驗第二期，其可提高癌細胞ROS及pH值、使粒線體膜電位去極性、促進肺癌、乳癌及神經膠質母細胞瘤細胞凋亡⁵⁹。且能提高前列腺癌細胞對於放射線治療之敏感性，與治療藥物cisplatin合併使用時，對於子宮頸癌細胞生長抑制具有協同作用⁶⁰。

6. 琥珀酸脫氫酶 (succinate dehydrogenase; SDH)

SDH蛋白由SDHA、SDHB、SDHC及SDHD四個subunits組成，主要構成電子傳遞鏈complex II。SDH可將succinate氧化成fumarate，並將電子傳遞給ubiquinone，防止ROS產生⁶¹。SDH蛋白之subunits B、C、或D突變時會導致腎細胞癌、乳突性甲狀腺癌 (papillary thyroid cancer)、副神經節瘤 (paraganglioma) 和嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma)。且於胃癌和結腸癌中亦發現SDHD低表現⁶²。

7. 富馬酸水合酶 (fumarate hydratase; FH)

FH於TCA cycle中，可將fumarate轉換成malate，FH突變與SDH突變皆會造成酵素功能喪失，且與HIF-1 α 及HIF-2 α 之蛋白表現提高相關，能促進有氧糖解作用及ROS產生。目前已知，FH突變與遺傳性平滑肌瘤性腎細胞癌 (Hereditary leiomyomatosis renal cell

carcinoma; HLRCC) 形成有關⁶³。

癌細胞之胺基酸代謝重整

在多種癌細胞中，麩醯胺 (glutamine) 消耗速率為其他非必需胺基酸的10倍⁶⁴，且其攝取量遠超過合成蛋白質所需⁶⁵。麩醯胺分解反應 (glutaminolysis)，是麩醯胺產生乳酸之代謝過程，為癌細胞代謝特徵之一。正常細胞中，麩醯胺為非必需胺基酸，但在癌細胞中，麩醯胺的代謝速率遠超過其他胺基酸，似乎成為癌細胞的必需胺基酸，因此又稱為癌細胞麩醯胺成癮現象 (glutamine addiction)。

一、補充效應 (anaplerosis)

檸檬酸循環為乙醯輔酶A氧化生成二氧化碳之過程，為醣類、脂質、及蛋白質共通之最終產能路徑，其代謝中產物可合成葡萄糖、脂肪酸及非必需胺基酸。若其代謝中產物被移除時，必須透過外在的補充作用使其回復正常運作，此作用稱為補充效應。丙酮酸羧化酶 (pyruvate carboxylase; PC) 為補充效應中主要酵素之一，可將丙酮酸轉換成乙醯輔酶A，補足糖質新生及脂質合成之過程中，蘋果酸 (malate) 及檸檬酸 (citrate) 之流失。

增生細胞需合成大量脂肪酸，提供細胞膜等物質之建造，因此需耗費大量檸檬酸。補充效應主要來源為麩醯胺，麩醯胺進入粒線體中轉換成 α -酮戊二酸 (α -ketoglutarate)，透過檸檬酸循環形成草醯酸 (oxaloacetate; OAA) 得以補充檸檬酸之消耗，穩定其代謝恆定性。此外，麩醯胺代謝為癌細胞NADPH

(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) 主要來源。蘋果酸轉換成丙酮酸之過程會伴隨NADPH產生。人類神經膠母細胞瘤中 (glioblastoma)，麩醯胺分解反應產生之NADPH超過脂質合成所需，亦能提供核苷酸及穀胱甘肽 (glutathione; GSH) 合成，有助於癌細胞增生⁶⁵。

特定癌細胞中，麩醯胺分解反應會產生大量之乳酸及丙胺酸 (alanine)，此現象極類似Warburg效應。麩醯胺為癌細胞主要之氮源，細胞內累積之含氮物質須以丙胺酸或氨 (ammonia) 排除。神經膠母細胞瘤中，麩醯胺之胺基進入補充效應中，以乳酸及丙胺酸排除。乳酸及丙胺酸可作為糖質新生之前趨物質，提供額外之能量來源，因此麩醯胺分解反應提升為癌細胞之重要代謝特徵⁶⁵。

二、麩醯胺代謝重整與自噬作用 (autophagy)

麩醯胺藉由麩醯胺酶 (glutaminase; GLS) 轉換成麩醯胺酸之過程會產生一分子氨，再由麩醯胺脫氫酶 (glutamate dehydrogenase; GLUD) 轉換成 α -酮戊二酸的過程會再產生一分子氨。高度麩醯胺消耗之癌細胞，其氨產率明顯提高。氨對哺乳類細胞具有毒性，但研究指出低濃度 (2~4 mM) 氨能促進癌細胞自噬作用⁶⁶。基礎自噬作用 (basal autophagy) 有助於細胞對抗外在環境壓力，維持細胞存活。在缺乏麩醯胺的環境中，細胞基礎自噬作用會降低，若提高麩醯胺濃度則有助於促進基礎自噬作用⁶⁷。麩醯胺能透過合成作用 (anabolic effect)，補充檸檬酸循環代謝中產物，促進癌細胞的生長；或藉由分解作

用 (catabolic effect) 產生氨，促進細胞基礎自噬作用，維持癌細胞存活。

三、調節胺基酸代謝之抑瘤基因與致癌基因

1. MYC

癌細胞中主要調控麩醯胺代謝者為MYC，MYC能促進巨分子物質及抗氧化物穀胱甘肽的合成。MYC能提高麩醯胺運輸蛋白SLC5A1及SLC7A1 (CAT1) 表現，提高癌細胞之麩醯胺攝入量。此外，MYC透過抑制microRNA-23A及microRNA-23B表現，間接提高淋巴瘤及前列腺癌GLS1活性，促進癌細胞增生⁶⁸。

2. TP53

TP53除了調控細胞週期、細胞凋亡及老化之外，還參與細胞能量代謝以及抗氧化防禦系統，主要透過提升癌細胞粒線體GLS2表現，以提高細胞對麩醯胺代謝之依賴性，促進麩醯胺酸及 α -酮戊二酸生成以及粒線體呼吸作用，回復癌細胞之氧化磷酸化作用⁶⁹。

四、低氧狀態之胺基酸代謝

相對於葡萄糖代謝，探討低氧對麩醯胺代謝之影響的研究較少。目前發現低氧可以促進神經母細胞瘤 (neuroblastoma) 攝入麩醯胺，但其機制仍待探討⁷⁰。慢性低氧可促進麩醯胺代謝相關基因表現，提高細胞內麩醯胺酸含量、降低麩醯胺含量。小鼠嗜鉻細胞瘤 (pheochromocytoma) 在慢性低氧環境，麩醯胺合成酶 (glutamine synthase；

glutamate-ammonia ligase; GLUL) mRNA及蛋白表現量提升，但此項結果仍具爭議。先前研究結果發現，低氧只會造成GLUL mRNA表現提高，並不影響其活性⁷¹，亦或者，過度低氧狀態反而會降低麩醯胺合成酶之活性⁷²；因此推測低氧對於GLUL表現與活性之影響，可能與組織或細胞種類、低氧持續時間及缺氧程度等多重因子有關。

五、胺基酸代謝重整之酵素及其抑制劑

麩醯胺分解反應在粒線體中進行，麩醯胺藉由麩醯胺酸酶 (glutaminase; GLS) 之催化可轉換成麩醯胺酸；儘管此為雙向反應 (bidirectional reaction)，研究發現，肝癌細胞中麩醯胺酸酶之過表現，會導致偏向於麩醯胺之脫胺反應，以形成麩醯胺酸，再藉由麩醯胺酸脫氫酶 (glutamate dehydrogenase; GDH)，將麩醯胺酸轉換成 α -酮戊二酸，藉此補充檸檬循環代謝物，維持核苷酸、脂肪酸、NADPH、天門冬胺酸及精胺酸 (arginine) 合成。

GLS1及GLS2在癌惡化的過程扮演相反的角色，分三方面探討如下：(1) 受到不同的調控機制: GLS1主要由MYC調控，而GLS2由TP53活化；(2) 不同的免疫及分子特徵: GLS1需要高度磷酸化才能活化，且被終產物麩醯胺酸抑制；GLS2只要低度磷酸化就能被活化，且不被麩醯胺酸抑制；(3) GLS1過表現則會促進淋巴癌及前列腺癌細胞增生，而GLS2可延緩癌惡化^{68,73}。GLS2之作用機轉詳述如下：GLS2能提高細胞中的麩醯胺酸及 α -酮戊二酸含量，提升粒線體呼吸作用及ATP產生；增加還原態穀胱甘肽 (reduced glutathione; GSH) 數量，有助於減少氧化

壓力 (如 H_2O_2) 所誘導之細胞凋亡。在能量產生的觀點上，GLS2能夠促進氧化磷酸化作用進行，使細胞能有效利用葡萄糖，避免乳酸堆積及細胞酸化現象。研究證實，在高度惡化的多形性神經膠質母細胞瘤及分化不良星形細胞瘤 (anaplastic astrocytoma) 細胞中GLS2常失去表現；若恢復GLS2表現，則能抑制多形性神經膠質母細胞瘤細胞增生及移行能力⁶⁹。因此，抑制GLS1，並促進GLS2活性，有助於減少氧化壓力及提升葡萄糖利用。

以低氧現象對GLS1及GLS2基因表現及活性之調節為例。GLS1為腎腦型 (kidney/brain-type)，GLS2為肝型 (liver-type)。低氧抑制GLS1 mRNA、蛋白質表現及酵素活性，但提高GLS2酵素活性，可見低氧在不同組織對於麩醯胺轉換成麩醯胺酸有不同的調控作用⁷⁴，是否因此調節腎腦在低氧狀態下之麩醯胺利用，或以其它胺基酸為替代能量來源值得進一步探討。

癌細胞具有高度外源性必需胺基酸及非必需胺基酸之需求量，血漿濃度最高之胺基酸為麩醯胺，因癌細胞會使用大量麩醯胺，使腫瘤組織附近之血漿麩醯胺濃度顯著下降，因此針對調節血漿中麩醯胺濃度之治療方法可誘導腫瘤快速縮小。Phenylacetate為前列腺癌臨床試驗第二期藥物，可以抑制血漿中麩醯胺之生物利用率，其機制為與麩醯胺 γ -amino group結合，使其透過尿液將排除，能有效抑制癌細胞增生，並可促進癌細胞分化，使腫瘤趨向於分化良好之低侵略性之特徵⁷⁵。

異檸檬酸脫氫酶 (isocitrate dehydrogenase 1;

IDH1) 為檸檬酸循環酵素，可將isocitrate轉換成 α -酮戊二酸及NADPH，神經膠質母細胞瘤與急性髓細胞性白血病中常見IDH1突變，且與腫瘤發展有關；突變之IDH1獲得新的酵素活性，可將 α -酮戊二酸轉換成D-2-hydroxyglutarate (2-HG)⁷⁶。細胞內NADPH減少、2-HG累積易產生氧化壓力，導致粒線體呼吸作用受損，進而提升有氧糖解作用之癌惡化特徵^{77,78}。麩醯胺為2-HG重要來源，因此GLS可能做為治療標的。Meghan等發現bis-2-(5-phenylacetamido-1,2,4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide (BPTES)，可異位抑制GLS活性，降低細胞內麩醯胺酸與 α -酮戊二酸含量，進而延緩IDH1突變型神經膠質母細胞瘤生長⁷⁹。

精胺酸亦為癌細胞生長之非必需胺基酸來源。人體中負責合成精胺酸之酵素為精胺酸合成酶 (arginine synthetase; ASNS)；血癌細胞中ASNS活性極低，須攝取血漿中之精胺酸維生，基於血癌此特徵，asparaginase及pegasparaginase兩項藥物被應用於小兒急性白血病化學治療，已進入臨床試驗第二期。asparaginase可將天冬醯胺 (asparagine) 轉換成天門冬胺酸 (aspartate) 及氨，降低血中天冬醯胺濃度，達到治療急性白血病之功效；但asparaginase會引起過敏毒素中毒反應 (anaphalaxia)，此療法仍有改善空間^{80,81}。

另一方面arginine deminase可降低血清中精胺酸含量達到抗癌作用，arginine deiminase為臨床試驗第二期藥物，將精胺酸代謝為瓜胺酸 (citrulline) 及氨。由於肝細胞癌及黑色素瘤細胞中缺乏精胺丁二酸合成酶 (argininosuccinate synthetase 1; ASS1)，此兩腫瘤必須完全依靠外源性精胺酸，因

此使用arginine deiminase可以有效抑制此兩癌細胞生長^{82,83}。

癌細胞之脂質代謝重整

脂質為生物體內重要之生化分子，參與多項生理功能包括能量儲存、細胞膜建構、訊息傳導等，人體可透過飲食攝取或內源性脂質生成 (*de novo* lipogenesis) 兩種方式獲得脂質，其中脂質生成作用在胚胎發育時其最為活躍，多種脂肪及膽固醇合成酶呈現活化狀態。但隨著個體的成長，在成年個體中，脂肪合成酶活性降低，身體主要以飲食方式獲得脂肪。

脂肪酸如棕櫚酸酯 (palmitate)、油酸 (oleic acid) 及 α -亞麻脂酸 (α -linolenic acid) 會與甘油結合，形成三酸甘油酯、儲存於肝臟或脂肪組織中，維持能量恆定性。內源性脂質生成主要於細胞質進行，脂肪酸合成的第一步驟為丙酮酸在粒線體中轉換成乙醯輔酶A，由於乙醯輔酶A無法直接穿過粒線體膜進入細胞質，乙醯輔酶A需先進行檸檬酸循環，與草醋酸 (oxaloacetate) 結合形成檸檬酸，以檸檬酸運出粒線體進入細胞質、並由ATP-檸檬酸裂解酶 (ATP-citrate lyase; ACL) 轉換成乙醯輔酶A，接著乙醯輔酶A進一步被乙醯輔酶A羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase; ACC) 轉換成三碳中間產物丙二醯輔酶A (malonyl-CoA)，至此脂肪酸合成的第一步驟完成；後續由脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase; FASN) 負責將下一個malonyl-CoA中的二個碳原子重複加在正在延長的碳鏈上，最後合成16碳棕櫚酸。

相較於正常組織從循環系統獲得脂質來源，癌症會

加劇內源性脂質生成作用，在前列腺癌與乳癌中已獲得驗證，此現象反映於FASN、ACC及ACL三種脂質合成酶之高度表現，其與腫瘤形成及癌症惡化相關⁸⁴。脂質除了提供生物合成作用，尚且能透過調控轉錄、轉譯後修飾、改變致癌蛋白結構或作為訊息脂質（signal lipid）等作用，活化PI3K/AKT、RAS或WNT 路徑，促進癌細胞增生及存活⁸⁵⁻⁸⁷。

一、調節脂質代謝之抑癌基因與致癌基因

1. TP53

TP53除了抑癌功能之外，也能在葡萄糖來源受限下，啟動代謝替代途徑以維持細胞存活。脂質被認為是癌細胞替代能量來源的首選，TP53可藉由活化胍基乙酸鹽甲基轉移酶（guanidinoacetate methyltransferase; GAMT），促進脂肪酸氧化以維持能量來源。GAMT為肌酸（creatine）合成酶，研究指出基因毒性與代謝壓力（如葡萄糖不足或節食的小鼠）會活化TP53依賴之內生性細胞凋亡途徑，且GAMT為TP53下游標的基因；TP53可結合於GAMT基因序列之起動子區，提高GAMT轉錄活性，促進細胞凋亡。除了促進肌酸合成作用與細胞凋亡，葡萄糖不足時之脂肪酸β氧化作用提升亦與TP53及GAMT活化有關。大腸癌細胞模式中，以shRNA抑制TP53及GAMT表現可延緩葡萄糖不足時的脂肪酸β氧化作用；反之，穩定轉染TP53及GAMT可提升脂肪酸β氧化作用，且肌酸代謝物可藉由活化AMP-activated protein kinase（AMPK）而抑制ACC活性，促進脂肪酸氧化⁸⁸。

2. ERBB2

ERBB2為一受體型酪氨酸激酶（tyrosine kinase

receptor），常在乳癌中過度表現，且ERBB2及FASN表現在乳癌中呈現密切的相關性。DNA微陣列發現，乳癌中ERBB2過表現會促進FASN基因表現提高4倍，且ERBB2可同時促進FASN的轉錄及轉譯作用，進而提升乳癌細胞脂肪酸合成率⁸⁹。除了FASN之外，ERBB2過表現之乳癌細胞（如SK-BR-3與BT-474）相較於ERBB2低表現乳癌細胞（如MCF-7與MDA-MB-231）亦有較高之ACC表現。大部分研究指出，乳癌中脂質合成基因表現，主要是由荷爾蒙於基因轉錄層級上的活化，然而Yoon（2007）等指出，FASN與ACC表現為ERBB2/PI3K/AKT/mTOR訊息路徑於基因轉譯層級活化之結果，兩者5'-或3'-UTRs之mRNA扮演重要調控角色⁹⁰。

3. PI3K/AKT路徑

FASN常過表現於荷爾蒙敏感之細胞（hormone-sensitive cells），而荷爾蒙在FASN轉錄時期扮演重要角色。當固醇類荷爾蒙（如：雌激素、黃體激素及雄激素）與細胞膜表面之荷爾蒙受體結合後，可經由PI3K/AKT途徑，活化固醇調節區域結合蛋白（sterol regulatory element binding protein; SREBP）之轉錄調節活性、促進FASN表現、加速脂肪酸合成⁸⁶；另一方面，PI3K/AKT也同時活化ACL、提供乙醯輔酶A以合成脂質；降低肉鹼棕櫚醯轉移酶（carnitine palmitoyltransferase; CPT）表現而抑制脂質氧化⁹¹。

二、低氧狀態之脂質代謝

乳癌細胞中，低氧可促進FASN的轉錄轉譯活性，與AKT、SREBP-1、HIF-1α活化以及ROS產生有關。由螢光素酶報導基因分析（luciferase

reporter assay) 與染色質免疫沈澱技術 (chromatin immunoprecipitation assay; CHIP) 得知, 低氧造成 AKT 活化, 並促使 SREBP-1 結合至 FASN 啟動子區 (SREBP binding/E-box sequence)。此外, 動物實驗及乳癌患者組織切片中, 皆發現低氧造成 FASN 高度表現。因此, 低氧可能加速乳癌細胞內源性脂質生成作用⁹²。

三、脂質代謝重整之酵素及其抑制劑

1. ATP-檸檬酸裂解酶 (ATP-citrate lyase; ACL)

ACL 在正常細胞中的表現量很低, 卻於乳癌、膀胱癌、胃癌及肝癌中有高度表現⁹³⁻⁹⁶。檸檬酸可作為內源性脂質生成反應之原料, 正常情況下, 檸檬酸主要於粒線體中行檸檬酸循環, 由於癌細胞之檸檬酸運輸及 ACLY 表現提高, 因此可促進檸檬酸於細胞質中轉換成乙醯輔酶 A 並提升脂質生成作用。

SB204990 為 ACLY 抑制劑, 可抑制肺癌細胞增生及存活率, 目前進入臨床試驗前期。此外, 以 siRNA 干擾癌細胞 ACLY 表現, 也可抑制 AKT 訊息傳遞, 延緩癌症惡化。藤黃果 (*Garcinia cambogia*) 萃取物 (-)-hydroxycitric acid 能競爭性抑制 ACLY 活性, 可作為食物來源之化學預防劑⁹⁷。

2. 乙醯輔酶 A 羧化酶 (acetyl-CoA carboxylase; ACC)

ACC 將乙醯輔酶 A 轉換成 malonyl-CoA 以提供 FASN 合成脂肪酸所需, ACC 之 mRNA 及蛋白質表現在乳癌及肝癌中顯著提高, 且與 FASN 表現正相關⁹⁶。在乳癌及前列腺癌中以 RNA 干擾技術同時抑制 ACC 及 FASN 表現, 會造成乳癌及前列腺癌細胞週期中斷、

導致凋亡蛋白酶 (caspase) 主導之細胞凋亡, 但對正常細胞並無影響⁹⁸, 故頗具癌症治療潛力。

TOFA (5-(tetradecyloxy)-2-furancarboxylic acid) 為 ACC 抑制劑。細胞中 TOFA 會轉變為 TOFyl-CoA (5-tetradecyloxy-2-furoyl-CoA), 以異位結合 (allosteric binding) 抑制 ACC 活性, 並誘導肺癌 NCI-H460 細胞及結腸癌 HCT-8 細胞凋亡⁹⁹。

3. 脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase; FASN)

FASN 為癌細胞中表現失衡頻率最高的酵素之一。FASN 為多種酵素複合體, 由負責轉移乙醯輔酶 A 之乙醯基的醯基載體蛋白 (acyl carrier protein; ACP) 及縮合酶 (condensing enzyme; CE) 等所組成, 其主要功能為催化乙醯輔酶 A 與 malonyl-CoA 合成棕櫚酸。免疫化學組織染色中發現, FASN 之過表現存在於多種人類上皮癌及癌前病變部位, 如乳腺癌、結直腸癌、前列腺癌、膀胱癌、卵巢癌、頭頸癌、胃癌, 肺癌、肝癌, 子宮內膜癌等⁸⁶。

FASN 抑制劑包括前臨床試驗藥物 C75、Olistat 及 GSK837149A, 可以抑制癌細胞及動物體中異種移植腫瘤生長。除了具有癌細胞毒殺性, FASN 抑制劑也可提高癌細胞對化學治療藥 5-Fluorouracil 以及 ERBB2 標靶藥 Trastuzumab 等之敏感性^{100,101}。

第二型糖尿病患服用 metformin 使癌症死亡率較低可能也與其抑制 FASN 活性有關。Metformin 調節醣類與脂質代謝的關鍵可能是 AMPK; 大鼠初代肝細胞模式中, metformin 可促進 AMPK 活化、抑制 SREBP 之 mRNA 與蛋白表現, 導致其下游標的基因 FASN 與 ACC

活性皆顯著下降，進而降低脂質合成並促進脂質氧化潛力¹⁰²。此外，metformin對於TP53表現異常的腫瘤也有選擇性療效；將結腸癌HCT116細胞（TP53^{+/+}或TP53^{-/-}）移植於裸鼠，給予metformin或AMPK活化劑AICAR治療，可造成TP53^{-/-}腫瘤縮小及細胞凋亡，但對TP53^{+/+}腫瘤無顯著抑制作用。進一步於小鼠胚胎纖維母細胞（mouse embryo fibroblasts; MEFs）轉殖TP53^{+/+}或TP53^{-/-}發現，metformin乃經由TP53路徑抑制粒線體氧化磷酸化，使細胞改以脂肪酸 β 氧化作用產能，因此即使缺乏葡萄糖來源，TP53^{+/+}細胞仍能存活¹⁰³；由於TP53^{-/-}細胞無法執行此一代謝重整途徑，metformin可望應用於治療TP53異常之腫瘤。

4. 肉鹼棕櫚醯轉移酶（carnitine palmitoyltransferase; CPT）

脂肪酸氧化（fatty acid oxidation; FAO）活性由脂肪酸運輸至粒線體的速率所調節，執行此調節的蛋白為CPT1。CPT1A主要分佈於肝臟、CPT1B存在肌肉、CPT1C則分佈於大腦；CPT1C可提高FAO促進ATP產生。肝癌細胞中CPT1C的mRNA表現量提高，且小鼠在低氧或葡萄糖不足情況下，細胞中CPT1C之mRNA被誘導表現；但在低氧或葡萄糖不足時，CPT1C低表現可抑制癌細胞生長與腫瘤形成。此外，小鼠ES細胞若缺乏CPT1C基因表現，則粒線體膜電位功能失常、脂質代謝平衡改變、細胞生長速率減緩以及增加凋亡蛋白酶所誘發之細胞凋亡。綜合以上，CPT1C可能為癌細胞於代謝壓力下，調節脂肪酸恆定性及能量代謝之重要蛋白，在異種移植腫瘤實驗中，剔除CPT1C基因能顯著抑制乳癌及結腸癌之腫瘤生長，顯示CPT1C抑制劑可作為單獨療法，或合併抗癌藥物使用，為有潛力之癌症新興療法¹⁰⁴。

展望代謝調整劑的新穎應用

癌細胞藉由致癌基因訊息路徑以及下游代謝酵素之活化，促進代謝重整效應，導致細胞增生、癌轉移、抗細胞凋亡等癌症表徵，更造成癌症患者預後不良。針對癌細胞代謝重整酵素或基因表現之藥物與天然物因應而生，並陸續進入臨床試驗階段，形成一股新興癌症治療策略。然而，各癌症對於能量代謝路徑調控不盡相同，為了以此做為治療方向，必須個別探討其能量代謝網路，藉由癌細胞與正常細胞代謝酵素表徵不同，發展出高度專一性之代謝治療方針，以期降低對正常組織器官之傷害，加速患者復原並促其預後良好。

參考文獻

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309-314.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
3. Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Whitaker-Menezes D, Daumer KM, et al. Tumor cells induce the cancer associated fibroblast phenotype via caveolin-1 degradation Implications for breast cancer and DCIS therapy with autophagy inhibitors. *Cell Cycle* 2010;9:2423-2433.
4. Spees JL, Olson SD, Whitney MJ, Prockop DJ. Mitochondrial transfer between cells can rescue aerobic respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:1283-1288.
5. Whitaker-Menezes D, Martinez-Outschoorn UE, Flomenberg N, Birbe RC, et al. Hyperactivation of oxidative mitochondrial metabolism in epithelial cancer cells in situ: visualizing the therapeutic effects of metformin in tumor tissue. *Cell Cycle* 2011;10:4047-4064.
6. Ben Sahra I, Laurent K, Giuliano S, Larbret F, et al. Targeting cancer cell metabolism: the combination of metformin and 2-deoxyglucose induces p53-dependent apoptosis in prostate cancer cells. *Cancer Res* 2010;70:2465-2475.
7. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsihchlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission.

- Cancer Res 2009;69:7507-7511.
8. Kim JW, Gao P, Liu YC, Semenza GL, Dang CV. Hypoxia-inducible factor 1 and dysregulated c-Myc cooperatively induce vascular endothelial growth factor and metabolic switches hexokinase 2 and pyruvate dehydrogenase kinase 1. *Mol Cell Biol* 2007;27:7381-7393.
 9. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab* 2006;3:177-185.
 10. Wong KK, Engelman JA, Cantley LC. Targeting the PI3K signaling pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2010;20:87-90.
 11. Elstrom RL, Bauer DE, Buzzai M, Karnauskas R, et al. Akt stimulates aerobic glycolysis in cancer cells. *Cancer Res* 2004;64:3892-3899.
 12. Sun Q, Chen X, Ma J, Peng H, et al. Mammalian target of rapamycin up-regulation of pyruvate kinase isoenzyme type M2 is critical for aerobic glycolysis and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:4129-4134.
 13. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: The first 30 years. *Nat Rev Cancer* 2003;3:708-708.
 14. Friday BB, Adjei AA. K-ras as a target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2005;1756:127-144.
 15. Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987;235:1492-1495.
 16. Lim JH, Lee ES, You HJ, Lee JW, et al. Ras-dependent induction of HIF-1 α 785 via the Raf/MEK/ERK pathway: a novel mechanism of Ras-mediated tumor promotion. *Oncogene* 2004;23:9427-9431.
 17. Baracca A, Chiaradonna F, Sgarbi G, Solaini G, et al. Mitochondrial Complex I decrease is responsible for bioenergetic dysfunction in K-ras transformed cells. *Biochim Biophys Acta* 2010;1797:314-323.
 18. Kim J, Kim HY, Lee Y, Yoon Y, et al. Involvement of mitophagy in oncogenic K-Ras-induced transformation: overcoming a cellular energy deficit from glucose deficiency. *Autophagy* 2011;7:1187-1198.
 19. Vousden KH, Lu X. Live or let die: The cell's response to p53. *Nat Rev Cancer* 2002;2:594-604.
 20. Corcoran CA, Huang Y, Sheikh MS. The regulation of energy generating metabolic pathways by p53. *Cancer Biol Ther* 2006;5:1610-1613.
 21. Schwartzberg-Bar-Yoseph F, Armoni M, Karnieli E. The tumor suppressor p53 down-regulates glucose transporters GLUT1 and GLUT4 gene expression. *Cancer Res* 2004;64:2627-2633.
 22. Bensaad K, Tsuruta A, Selak MA, Vidal MN, et al. TIGAR, a p53-inducible regulator of glycolysis and apoptosis. *Cell* 2006;126:107-120.
 23. Zhou S, Kachhap S, Singh KK. Mitochondrial impairment in p53-deficient human cancer cells. *Mutagenesis* 2003;18:287-292.
 24. Lago CU, Sung HJ, Ma WZ, Wang PY, Hwang PM. p53, Aerobic metabolism, and cancer. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:1739-1748.
 25. Politi K, Feirt N, Kitajewski J. Notch in mammary gland development and breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2004;14:341-347.
 26. Landor SK, Mutvei AP, Mamaeva V, Jin SB, Busk M, Borra R, Gronroos TJ, Kronqvist P, Lendahl U, Sahlgren CM. Hypo- and hyperactivated Notch signaling induce a glycolytic switch through distinct mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:18814-18819.
 27. Ke QD, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 2006;70:1469-1480.
 28. Iyer NV, Kotch LE, Agani F, Leung SW, et al. Cellular and developmental control of O-2 homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 alpha. *Genes Dev* 1998;12:149-162.
 29. De Lena M, Lorusso V, Latorre A, Fanizza G, et al. Paclitaxel, cisplatin and lonidamine in advanced ovarian cancer. A phase II study. *Eur J Cancer* 2001;37:364-368.
 30. Di Cosimo S, Ferretti G, Papaldo P, Carlini P, et al. Lonidamine: efficacy and safety in clinical trials for the treatment of solid tumors. *Drugs Today (Barc)* 2003;39:157-174.
 31. Oudard S, Carpentier A, Banu E, Fauchon F, et al. Phase II study of lonidamine and diazepam in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2003;63:81-86.
 32. Papaldo P, Lopez M, Cortesi E, Cammilluzzi E, et al. Addition of either lonidamine or granulocyte colony-stimulating factor does not improve survival in early breast cancer patients treated with high-dose epirubicin and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2003;21:3462-3468.
 33. Mathupala SP, Rempel A, Pedersen PL. Glucose catabolism in cancer cells. Isolation, sequence, and activity of the promoter for type II hexokinase. *J Biol Chem* 1995;270:16918-16925.
 34. Gottlob K, Majewski N, Kennedy S, Kandel E, et al. Inhibition of early apoptotic events by Akt/PKB is dependent on the first committed step of glycolysis and mitochondrial hexokinase. *Genes Dev* 2001;15:1406-1418.
 35. Ko YH, Smith BL, Wang Y, Pomper MG, et al. Advanced cancers: eradication in all cases using 3-bromopyruvate therapy to deplete ATP. *Biochem Biophys Res Commun*

- 2004;324:269-275.
36. Maher JC, Krishan A, Lampidis TJ. Greater cell cycle inhibition and cytotoxicity induced by 2-deoxy-D-glucose in tumor cells treated under hypoxic vs aerobic conditions. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:116-122.
 37. Liu H, Savaraj N, Priebe W, Lampidis TJ. Hypoxia increases tumor cell sensitivity to glycolytic inhibitors: a strategy for solid tumor therapy (Model C). *Biochem Pharmacol* 2002;64:1745-1751.
 38. Dwarakanath BS, Singh D, Banerji AK, Sarin R, et al. Clinical studies for improving radiotherapy with 2-deoxy-D-glucose: present status and future prospects. *J Cancer Res Ther* 2009;5 Suppl 1:S21-26.
 39. Christofk HR, Vander Heiden MG, Harris MH, Ramanathan A, et al. The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth. *Nature* 2008;452:230-233.
 40. Markert CL, Shaklee JB, Whitt GS. Evolution of a gene. Multiple genes for LDH isozymes provide a model of the evolution of gene structure, function and regulation. *Science* 1975;189:102-114.
 41. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, Bougioukas G, et al. Tumour and Angiogenesis Research Group. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) overexpression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis. *Br J Cancer* 2003;89:877-885.
 42. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Simopoulos C, Polychronidis A, Sivridis E. Lactate dehydrogenase 5 (LDH5) relates to up-regulated hypoxia inducible factor pathway and metastasis in colorectal cancer. *Clin Exp Metastasis* 2005;22:25-30.
 43. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Winter S, Leek R, et al. Lactate dehydrogenase 5 expression in squamous cell head and neck cancer relates to prognosis following radical or postoperative radiotherapy. *Oncology* 2009;77:285-292.
 44. Leiblich A, Cross SS, Catto JW, Phillips JT, et al. Lactate dehydrogenase-B is silenced by promoter hypermethylation in human prostate cancer. *Oncogene* 2006;25:2953-2960.
 45. Iqbal MA, Bamezai RN. Resveratrol inhibits cancer cell metabolism by down regulating pyruvate kinase M2 via inhibition of mammalian target of rapamycin. *PLoS One* 2012;7:e36764.
 46. Liu G, Kelly WK, Wilding G, Leopold L, et al. An open-label, multicenter, phase I/II study of single-agent AT-101 in men with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:3172-3176.
 47. Le A, Cooper CR, Gouw AM, Dinavahi R, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:2037-2042.
 48. Ebert BL, Firth JD, Ratcliffe PJ. Hypoxia and mitochondrial inhibitors regulate expression of glucose transporter-1 via distinct Cis-acting sequences. *J Biol Chem* 1995;270:29083-29089.
 49. Younes M, Brown RW, Mody DR, Fernandez L, Laucirica R. GLUT1 expression in human breast carcinoma: correlation with known prognostic markers. *Anticancer Res* 1995;15:2895-2898.
 50. Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, et al. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998;83:34-40.
 51. Baer S, Casaubon L, Schwartz MR, Marcogliese A, Younes M. Glut3 expression in biopsy specimens of laryngeal carcinoma is associated with poor survival. *Laryngoscope* 2002;112:393-396.
 52. Kim YW, Park YK, Yoon TY, Lee SM. Expression of the GLUT1 glucose transporter in gallbladder carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2002;49:907-911.
 53. Fenske W, Völker HU, Adam P, Hahner S, et al. Glucose transporter GLUT1 expression is an stage-independent predictor of clinical outcome in adrenocortical carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:919-928.
 54. Ayala FR, Rocha RM, Carvalho KC, Carvalho AL, et al. GLUT1 and GLUT3 as potential prognostic markers for Oral Squamous Cell Carcinoma. *Molecules* 2010;15:2374-2387.
 55. Nelson JA, Falk RE. The efficacy of phloridzin and phloretin on tumor cell growth. *Anticancer Res* 1993;13:2287-2292.
 56. Hitosugi T, Fan J, Chung TW, Lythgoe K, et al. Tyrosine phosphorylation of mitochondrial pyruvate dehydrogenase kinase 1 is important for cancer metabolism. *Mol Cell* 2011;44:864-877.
 57. Bowker-Kinley MM, Davis WI, Wu P, Harris RA, Popov KM. Evidence for existence of tissue-specific regulation of the mammalian pyruvate dehydrogenase complex. *Biochem J* 1998;329:191-196.
 58. Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, et al. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell* 2007;11:37-51.
 59. Michelakis ED, Sutendra G, Dromparis P, Webster L, et al. Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate. *Sci Transl Med* 2010;2:31ra34.
 60. DeBerardinis RJ, Cheng T. Q's next: the diverse functions of glutamine in metabolism, cell biology and cancer. *Oncogene* 2010;29:313-324.
 61. Yankovskaya V, Horsefield R, Törnroth S, Luna-Chavez C, et al. Architecture of succinate dehydrogenase and reactive

- oxygen species generation. *Science* 2003;299:700-704.
62. Habano W, Sugai T, Nakamura S, Uesugi N, et al. Reduced expression and loss of heterozygosity of the SDHD gene in colorectal and gastric cancer. *Oncol Rep* 2003;10:1375-1380.
 63. Sudarshan S, Sourbier C, Kong HS, Block K, et al. Fumarate hydratase deficiency in renal cancer induces glycolytic addiction and hypoxia-inducible transcription factor 1 α stabilization by glucose-dependent generation of reactive oxygen species. *Mol Cell Biol* 2009;29:4080-4090.
 64. Eagle H. Nutrition needs of mammalian cells in tissue culture. *Science* 1955;122:501-514.
 65. DeBerardinis RJ, Mancuso A, Daikhin E, Nissim I, et al. Beyond aerobic glycolysis: transformed cells can engage in glutamine metabolism that exceeds the requirement for protein and nucleotide synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:19345-19350.
 66. Eng CH, Yu K, Lucas J, White E, Abraham RT. Ammonia derived from glutaminolysis is a diffusible regulator of autophagy. *Sci Signal* 2010;3:ra31.
 67. Sakiyama T, Musch MW, Ropeleski MJ, Tsubouchi H, Chang EB. Glutamine increases autophagy under basal and stressed conditions in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2009;136:924-932.
 68. Gao P, Tchernyshyov I, Chang TC, Lee YS, et al. c-Myc suppression of miR-23a/b enhances mitochondrial glutaminase expression and glutamine metabolism. *Nature* 2009;458:762-765.
 69. Hu WW, Zhang C, Wu R, Sun Y, et al. Glutaminase 2, a novel p53 target gene regulating energy metabolism and antioxidant function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:7455-7460.
 70. Soh H, Wasa M, Fukuzawa M. Hypoxia upregulates amino acid transport in a human neuroblastoma cell line. *J Pediatr Surg* 2007;42:608-612.
 71. Krajnc D, Neff NH, Hadjiconstantinou M. Glutamate, glutamine and glutamine synthetase in the neonatal rat brain following hypoxia. *Brain Research* 1996;707:134-137.
 72. Tholey G, Copin JC, Ledig M. Hypoxia induced metabolism dysfunction of rat astrocytes in primary-cell cultures. *Neurochem Res* 1991;16:423-428.
 73. Campos-Sandoval JA, López de la Oliva AR, Lobo C, Segura JA, et al. Expression of functional human glutaminase in baculovirus system: Affinity purification, kinetic and molecular characterization. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:765-773.
 74. Vats P, Mukherjee AK, Kumria MM, et al. Changes in the activity levels of glutamine synthetase, glutaminase and glycogen synthetase in rats subjected to hypoxic stress. *Int J Biometeorol* 1999;42:205-209.
 75. Samid D, Shack S, Myers CE. Selective growth arrest and phenotypic reversion of prostate cancer cells in vitro by nontoxic pharmacological concentrations of phenylacetate. *J Clin Invest* 1993;91:2288-2295.
 76. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* 2009;462:739-744.
 77. Latini A, Scussiato K, Rosa RB, Llesuy S, et al. D-2-hydroxyglutaric acid induces oxidative stress in cerebral cortex of young rats. *Eur J Neurosci* 2003;17:2017-2022.
 78. Latini A, da Silva CG, Ferreira GC, Schuck PF, et al. Mitochondrial energy metabolism is markedly impaired by D-2-hydroxyglutaric acid in rat tissues. *Mol Genet Metab* 2005;86:188-199.
 79. Seltzer MJ, Bennett BD, Joshi AD, Gao P, et al. Inhibition of glutaminase preferentially slows growth of glioma cells with mutant IDH1. *Cancer Res* 2010;70:8981-8987.
 80. Masetti R, Pession A. First-line treatment of acute lymphoblastic leukemia with pegasparginase. *Biologics* 2009;3:359-368.
 81. Zeidan A, Wang ES, Wetzler M. Pegasparginase: where do we stand? *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:111-119.
 82. Ni Y, Schwaneberg U, Sun ZH. Arginine deiminase, a potential anti-tumor drug. *Cancer Lett* 2008;261:1-11.
 83. Izzo F, Marra P, Beneduce G, Castello G, et al. Pegylated arginine deiminase treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: results from phase I/II studies. *J Clin Oncol* 2004;22:1815-1822.
 84. Kuhajda FP. Fatty-acid synthase and human cancer: new perspectives on its role in tumor biology. *Nutrition* 2000;16:202-208.
 85. Xue L, Gollapalli DR, Maiti P, Jahng WJ, Rando RR. A palmitoylation switch mechanism in the regulation of the visual cycle. *Cell* 2004;117:761-771.
 86. Menendez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7:763-777.
 87. Nadolski MJ, Linder ME. Protein lipidation. *FEBS J* 2007;274:5202-5210.
 88. Ide T, Brown-Endres L, Chu K, Ongusaha PP, et al. GAMT, a p53-Inducible Modulator of Apoptosis, Is Critical for the Adaptive Response to Nutrient Stress. *Mol Cell* 2009;36:379-392.
 89. Kumar-Sinha C, Ignatoski KW, Lippman ME, Ethier SP, Chinnaiyan AM. Transcriptome analysis of HER2 reveals a molecular connection to fatty acid synthesis. *Cancer Res* 2003;63:132-139.

90. Yoon S, Lee MY, Park SW, Moon JS, et al. Up-regulation of acetyl-CoA carboxylase alpha and fatty acid synthase by human epidermal growth factor receptor 2 at the translational level in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2007;282:26122-26131.
91. Deberardinis RJ, Lum JJ, Thompson CB. Phosphatidylinositol 3-kinase-dependent modulation of carnitine palmitoyltransferase 1A expression regulates lipid metabolism during hematopoietic cell growth. *J Biol Chem* 2006;281:37372-37380.
92. Furuta E, Pai SK, Zhan R, Bandyopadhyay S, et al. Fatty acid synthase gene is up-regulated by hypoxia via activation of Akt and sterol regulatory element binding protein-1. *Cancer Res* 2008;68:1003-1011.
93. Szutowicz A, Kwiatkowski J, Angielski S. Lipogenic and glycolytic enzyme activities in carcinoma and nonmalignant diseases of the human breast. *Br J Cancer* 1979;39:681-687.
94. Turyn J, Schlichtholz B, Dettlaff-Pokora A, Presler M, et al. Increased activity of glycerol 3-phosphate dehydrogenase and other lipogenic enzymes in human bladder cancer. *Horm Metab Res* 2003;35:565-569.
95. Varis A, Wolf M, Monni O, Vakkari ML, et al. Targets of gene amplification and overexpression at 17q in gastric cancer. *Cancer Res* 2002;62:2625-2629.
96. Yahagi N, Shimano H, Hasegawa K, Ohashi K, et al. Coordinate activation of lipogenic enzymes in hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2005;41:1316-1322.
97. Hatzivassiliou G, Zhao F, Bauer DE, Andreadis C, et al. ATP citrate lyase inhibition can suppress tumor cell growth. *Cancer Cell* 2005;8:311-321.
98. Chajès V, Cambot M, Moreau K, Lenoir GM, Joulin V. Acetyl-CoA carboxylase alpha is essential to breast cancer cell survival. *Cancer Res* 2006;66:5287-5294.
99. Wang C, Xu C, Sun M, Luo D, et al. Acetyl-CoA carboxylase-alpha inhibitor TOFA induces human cancer cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;385:302-306.
100. Pizer ES, Thupari J, Han WF, Pinn ML, et al. Malonyl-coenzyme-A is a potential mediator of cytotoxicity induced by fatty-acid synthase inhibition in human breast cancer cells and xenografts. *Cancer Res* 2000;60:213-218.
101. Vazquez-Martin A, Roperio S, Brunet J, Colomer R, Menendez JA. Inhibition of Fatty Acid Synthase (FASN) synergistically enhances the efficacy of 5-fluorouracil in breast carcinoma cells. *Oncol Rep* 2007;18:973-980.
102. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.
103. Buzzai M, Jones RG, Amaravadi RK, Lum JJ, et al. Systemic treatment with the antidiabetic drug metformin selectively impairs p53-deficient tumor cell growth. *Cancer Res* 2007;67:6745-6752.
104. Zaugg K, Yao Y, Reilly PT, Kannan K, et al. Carnitine palmitoyltransferase 1C promotes cell survival and tumor growth under conditions of metabolic stress. *Genes Dev* 2011;25:1041-1051.
105. Menendez JA, Mehmi I, Atlas E, Colomer R, Lupu R. Novel signaling molecules implicated in tumor-associated fatty acid synthase-dependent breast cancer cell proliferation and survival: Role of exogenous dietary fatty acids, p53-p21WAF1/CIP1, ERK1/2 MAPK, p27KIP1, BRCA1, and NF-kappaB. *Int J Oncol* 2004;24:591-608.
106. Esteva FJ, Moulder SL, Gonzalez-Angulo AM, Ensor J, et al. Phase I trial of exemestane in combination with metformin and rosiglitazone in nondiabetic obese postmenopausal women with hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:63-72.