การมุ่งเป้าวิถีไกลโคไลซิสเพื่อวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็ง

วันชนะ สืบไวย[1,2,3]
[1]ภาควิชานิติเวชศาสตร์, [2]มหาวิทยาลัยขอนแก่น กลุ่มวิจัยมะเร็งแบบองค์รวม, [3]ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002
[4]มหาวิทยาลัยขอนแก่น, กลุ่มวิจัยมะเร็งแบบองค์รวม

Tumor Glycolysis as a Target for Cancer Diagnosis and Therapy

Wunchana Seubwai[1,2,3]
[1]Department of Forensic Medicine, [2]Khon Kaen University, Comprehensive Cancer Research Group (KKU CCRG) [3]Liver Fluke and Cholangiocarcinoma Research Centre, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kean, 40002.

ความผิดปกติในกระบวนการสร้างพลังงานของเซลล์มะเร็งถูกค้นพบครั้งแรกเมื่อประมาณ 80 ปีที่ผ่านมา โดย Otto Warburg นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมัน ซึ่ง Warburg ค้นพบว่าเซลล์มะเร็งมักจะสร้างพลังงานในรูป adenosine triphosphate (ATP) โดยใช้วิถีไกลโคไลซิส (glycolysis pathway) เป็นหลัก แม้ว่าจะอยู่ในสภาวะที่มีออกซิเจนก็ตาม โดยเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “aerobic glycolysis” หรือ “Warburg effect” จากความรู้ดังกล่าวทำให้นักวิจัยพยายามพัฒนาวิธีวินิจฉัยและรักษาโรคมะเร็ง โดยอาศัยหลักการพื้นฐานจาก Warburg effect บททบทวนวรรณกรรมเรื่องนี้จะแสดงให้เห็นถึงบทบาทของภาวะ aerobic glycolysis ต่อการลุกลามของโรคมะเร็ง รวมถึงการประยุกต์ใช้ความรู้ดังกล่าวในการวินิจฉัย และรักษาผู้ป่วยมะเร็ง

Altered energy metabolism in cancer cells were discovered in over 80 years ago, Otto Warburg discovered that cancer cells predominantly produce energy (adenosine triphosphate, ATP) through the glycolytic pathway rather than through the tricarboxylic acid (TCA) cycle, even in the presence of adequate oxygen. This altered energy dependency is known as the “Aerobic glycolysis” or “Warburg effect”. The understanding of the Warburg effect will help to design of more effective targeting molecules, which will greatly impact the capacity to effectively treat and diagnose cancer patients. Here we provide an overview of the current understanding of the aerobic glycolysis upon cancer progression and discussion on the potential metabolic targets for cancer diagnosis and therapy.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (2): 184-190. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (2): 184-190.

บทนำ

ในปี ค.ศ. 1924 Otto Warburg นักวิทยาศาสตร์ชาวเยอรมัน ได้ค้นพบว่าเซลล์มะเร็งมักจะผลิตพลังงานในรูป adenosine triphosphate (ATP) โดยผ่านวิถีไกลโคไลซิส (glycolysis pathway) มากกว่าการใช้กระบวนการถ่ายทอดอิเล็กตรอน (electron transport chain หรือ electron transport system)[1] โดยเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า “aerobic glycolysis” หรือ “Warburg effect” ซึ่งในปัจจุบันการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวได้ถูกกำหนดให้เป็นหนึ่งในคุณลักษณะสำคัญของมะเร็ง (hallmark of cancer) โดยที่ Warburg ได้สันนิษฐานว่าการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวน่าจะเกิดจากความผิดปกติของไมโทคอนเดรียในเซลล์มะเร็ง[2] แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันพบว่าการเกิดสภาวะ aerobic glycolysis ในเซลล์มะเร็งยังถูกควบคุมโดยการทำงานของ oncogene, tumor suppressor genes และ microRNAs (miRNAs)

กลุ่ม oncogene ได้แก่ Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) และ c-Myc เป็นโปรตีนที่มีการแสดงออกมากในเซลล์มะเร็ง ซึ่งโปรตีนทั้งสองชนิดนี้สามารถกระตุ้นการแสดงออกและการทำงานของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับสร้างพลังงานผ่านวิถีไกลโคไลซิสในเซลล์มะเร็ง เช่น glucose transporter 1 (GLUT1), hexokinase 2 (HK2), pyruvate kinase M2, (PKM2), lactate dehydrogenase A (LDHA) และ pyruvate dehydrogenase kinase 1(PDK1) ในส่วนของ tumor suppressor gene-p53 ซึ่งเป็นโปรตีนที่กระตุ้นการสร้างพลังงานผ่าน oxidative phosphorylation (OXPHOS) และ

ยับยั้งวิถีไกลโคไลซิส โดย p53 มีการแสดงออกที่ลดลง หรือเกิดการกลายพันธ์ขึ้นในเซลล์มะเร็ง ทำให้ p53 ไม่สามารถทำงานได้อย่างปกติ[3] นอกจากนี้กลุ่ม miRNA ที่ควบคุมการแสดงออกของโปรตีนในไกลโคไลซิสก็ยังมีการแสดงออกที่ลดลงในเซลล์มะเร็ง เช่น การลดการแสดงออกของ miR-1291 ที่ควบคุมการแสดงออกของ GLUT1 ในมะเร็งไต ส่งผลให้เซลล์มะเร็งมีการแสดงออกของ GLUT1 เพิ่มขึ้น[4, 5]

นอกเหนือจากความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย การแสดงออกของ oncogene, tumor suppressor genes และ miRNAs แล้ว การที่เซลล์มะเร็งเลือกผลิตพลังงานโดยวิถีไกลโคไลซิสยังมีข้อดีอีกหลายอย่าง โดยปัจจุบันยังพบว่าโปรตีนในวิถีไกลโคไลซิสหลายชนิดยังสามารถทำหน้าที่อื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับวิถีไกลโคไลซิส (non-glycolytic functions) เช่น การควบคุมการแสดงออก และการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญ การตาย และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้สารตัวกลางจากวิถีไกลโคไลซิสยังสามารถนำมาใช้เป็นสารตั้งต้นในกระบวนการผลิตนิวคลีโอไทด์ กรดอะมิโน และไขมัน ซึ่งเป็นสารที่มีความจำเป็นต่อการแบ่งตัวของเซลล์

จากที่กล่าวมาทั้งหมดแสดงให้เห็นถึงความสำคัญของสภาวะ aerobic glycolysis ในเซลล์มะเร็ง ดังนั้น หากเราสามารถยับยั้งการแสดงออก หรือการทำงานของโปรตีนใน aerobic glycolysis ก็น่าจะส่งผลถึงการเจริญของเซลล์มะเร็ง ซึ่งน่าจะสามารถใช้เป็นหนึ่งในวิธีการที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วยมะเร็งได้ โดยมีข้อดีกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดทั่วไป เนื่องจากเอนไซม์ในวิถีไกลโคไลซิสของเซลล์ปกติ และเซลล์มะเร็งจะมีความแตกต่างกัน ทำให้การยับยั้งวิถีไกลโคไลซิสในเซลล์จะส่งผลข้างเคียงต่อเซลล์ปกติต่ำกว่าการใช้ยาเคมีบำบัด

โมเลกุลเป้าหมายในวิถีไกลโคไลซิส

Glucose transporters (GLUTs)

GLUTs เป็นโปรตีนที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ทำหน้าที่ในการควบคุมการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ซึ่ง human GLUT family มีสมาชิกอยู่ทั้งหมด 14 ชนิด (GLUT1-14) โดย GLUT1 เป็นโปรตีนที่พบการแสดงออกเพิ่มขึ้นในเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งเต้านม[6] มะเร็งรังไข่[7] มะเร็งลำไส้ตรง[8] และมะเร็งท่อน้ำดี[9] เป็นต้น โดยการแสดงออกของ GLUT1 มีความสัมพันธ์กับอัตราอดชีพของผู้ป่วย และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ระดับการแสดงออกของ GLUT1 ยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้เพื่อหาขนาดของก้อนมะเร็งโดยเทคนิค (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET)[10-12]

ในส่วนการรักษาผู้ป่วยมะเร็ง ปัจจุบันตัวยับยั้ง GLUT1 ได้ถูกพัฒนา และทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็ง ทั้งในระดับเซลล์เพาะเลี้ยง และสัตว์ทดลองในมะเร็งหลายชนิด เช่น WZB117 ซึ่งสามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งได้ โดยลดการสร้างพลังงานในรูป ATP นอกจากนี้ WZB117 ยังสามารถเพิ่ม endoplasmic reticulum (ER) stress ส่งผลยับยั้งวัฏจักรเซลล์ (cell cycle arrest) และสามารถเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งของยาเคมีบำบัด cisplatin และ paclitaxel ได้อีกด้วย[13]

phloretin เป็นสารประกอบฟีนอล ที่พบได้ในพืชหลายชนิด เช่น แอปเปิ้ล โดย phloretin สามารถยับยั้งการทำงานของ GLUT1 ส่งผลให้ลดการเจริญของเซลล์มะเร็ง[14] และเสริมฤทธิ์ของยาเคมีบำบัด daunorubicin[15]

Hexokinases (HKs)

HKs เป็นเอนไซม์ที่ควบคุมอัตราเร็วของปฏิกิริยาในวิถีไกลโคไลซิส (rate-limiting enzyme) โดย HKs ทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้กลูโคส ในมนุษย์พบว่ามี HK จำนวน 4 ไอโซฟอร์ม (HK 1-4) โดยที่ HK-1 พบมากในทุกเซลล์ส่วน HK-2 เป็นไอโซฟอร์มที่พบมากในเซลล์มะเร็ง (มากกว่าเซลล์ปกติประมาณ 100 เท่า) นอกจากบทบาทของ HK-2 ในวิถีไกลโคไลซิสแล้ว HK-2 ยังสามารถทำหน้าที่อื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับวิถีไกลโคไลซิสได้อีกด้วย ซึ่ง HK-2 สามารถยับยั้งการตายแบบ apoptosis ในเซลล์มะเร็ง โดยที่ HK-2 จะไปจับกับ voltage-dependent anion channel (VDAC) ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนเยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย การจับกันระหว่าง HK-2 และ VDAC ส่งผลให้เกิดการยับยั้งการกระตุ้นการตายแบบ apoptosis ผ่านทางโปรตีนกลุ่ม Bcl2-family[16]

จากการที่ HK-2 ทำหน้าที่ทั้งการสร้างพลังงาน และยับยั้งการตายของเซลล์มะเร็ง ส่งผลให้การยับยั้งการทำงานของ HK-2 เป็นหนึ่งในเป้าหมายในการรักษาโรคมะเร็ง ซึ่งตัวยับยั้ง HK-2 ที่สำคัญ ได้แก่ 2-deoxyglucose (2-DG), lonidamine และ 3-bromopyruvate (3-BrPA)

2-DG เป็นอนุพันธ์ของกลูโคส เมื่อ 2-DG ถูกเติมหมู่ฟอสเฟตโดย HK-2 จะทำให้ 2-DG ไม่สามารถเข้าสู่ปฏิกิริยาต่อไปในวิถีไกลโคไลซิส เกิดการสะสม 2-DG ขึ้นในเซลล์และยับยั้งการทำงานของ HK-2 ส่งผลให้ลดการสร้างพลังงานภายในเซลล์ยับยั้งวัฏจักรเซลล์ และกระตุ้นการตายแบบ apoptosis โดยฤทธิ์การต้านมะเร็งของ 2-DG ถูกรายงานทั้งในระดับระดับเซลล์เพาะเลี้ยง[17, 18] และสัตว์ทดลอง[19] นอกจากนี้ 2-DG ยังถูกใช้งานระดับคลินิก เพื่อการตรวจหาเซลล์มะเร็งโดยวิธี positron emission tomography (PET)[20-22] และเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็งชนิดต่างๆ โดยใช้ในการเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด[23] หรือรังสีบำบัด[24] lonidamine เป็นตัวยับยั้ง HK-2 อีกหนึ่งชนิดที่ถูกทดสอบฤทธิ์การต้านมะเร็งในระดับ clinical trial phase 1-3 ทั้งแบบยาเดี่ยว และเสริมฤทธิ์กับยาเคมีบำบัดชนิดต่างๆ ซึ่งพบว่าการใช้ lonidamine ร่วมกับยาเคมีบำบัด สามารถเพิ่มอัตรา

ตอบสนอง และระยะรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็งมากกว่าการใช้ยาเคมีบำบัดอย่างเดียว[25-28]

Pyruvate kinases (PKs)

PKs เป็นเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน phosphoenolpyruvate (PEP) เป็น pyruvate ซึ่งเป็นเอนไซม์อีกหนึ่งชนิดที่ควบคุมอัตราเร็วของปฏิกิริยาในวิถีไกลโคไลซิส ในกลุ่มสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมสามารถพบ PKs ได้ทั้งหมด 4 ไอโซเอนไซม์ ได้แก่ M1, M2, L และ R ซึ่งมีการแสดงออกที่แตกต่างกันขึ้นกับชนิดของเซลล์ โดยที่ L และ R ไอโซฟอร์มพบได้ในตับและเม็ดเลือดแดงตามลำดับ M1 ไอโซฟอร์มพบมากใน normal adult tissues ซึ่งแตกต่างกับ M2 ไอโซฟอร์มที่พบเฉพาะในขณะที่อยู่ในช่วง embryonic development นอกจากนี้แล้วในเซลล์มะเร็งส่วนใหญ่มักพบการแสดงออกที่มากกว่าปกติของ PKM2 จากข้อมูลนี้บ่งชี้ถึงความสำคัญของ PKM2 ในกระบวนการเมตาโบลิซึมของเซลล์มะเร็ง

การลดการแสดงออกของ PKM2 โดยวิธี small interfering RNA (siRNA) สามารถลดการสร้างพลังงานและการเจริญเติบโต พร้อมทั้งกระตุ้นการตายแบบ apoptosis ในเซลล์มะเร็งหลายชนิด[29, 30] นอกจากบทบาทของ PKM2 ที่เพิ่มความรุนแรงของมะเร็งโดยผ่านวิถีไกลโคไลซิส แล้ว PKM2 ยังสามารถเพิ่มความรุนแรงของเซลล์มะเร็งแบบ non-glycolytic functions ได้อีกด้วย โดย PKM2 สามารถเข้าสู่นิวเคลียสแล้ว ทำหน้าที่กระตุ้นการทำงานของโปรตีนต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการเจริญและแพร่กระจายของมะเร็ง เช่น signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3), *nuclear factor* kappa B (NF-*kB*) และ β-catenin เป็นต้น[31-33] จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการยับยั้งการแสดงออกหรือการทำงานของ PKM2 สามารถใช้เป็นหนึ่งเป้าหมายเพื่อรักษาผู้ป่วยมะเร็ง โดยในปัจจุบันพบว่าสารหลายชนิดสามารถลดการเจริญและแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งโดยผ่านการยับยั้ง PKM2 เช่น cyclosporin A[34] และShikonin[35-37]

นอกจากการประยุกต์ใช้ PKM2 ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งแล้ว ยังมีการตรวจสอบหาระดับของ PKM2 ในเลือดของผู้ป่วยมะเร็งเพื่อใช้เป็นตัวบ่งชี้ชีวภาพสำหรับตรวจหามะเร็งและติดตามการรักษามะเร็งด้วยวิธีเคมีบำบัด หรือ รังสีบำบัด เช่น ในผู้ป่วยมะเร็งไต PKM2 มีค่า specificity และ positive predictive value (PPV) สูงถึง ร้อยละ 87.5 และ 88 ตามลำดับ[38] ในมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระดับ PKM2 ในเลือด เมื่อเทียบระหว่างผู้ป่วยมะเร็งผิวหนังชนิด melanoma และกลุ่มผู้ที่มีสุขภาพดี นอกจากนี้ระดับของ PKM2 ในเลือดยังมีความสัมพันธ์กับ tumor load disease stage และ progression-free survival อีกด้วย[39]

Pyruvate dehydrogenase kinase (PDK)

pyruvate dehydrogenase complex (PDC) เป็นกลุ่มเอนไซม์ที่ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน pyruvate เป็น acetyl CoA ก่อนที่ acetyl CoA จะถูกส่งเข้าสู่ tricarboxylic acid cycle และ OXPHOS เพื่อผลิตพลังงานในรูป ATP ต่อไป ซึ่งการทำงานของ PDC จะถูกควบคุมโดย PDK การแสดงออกที่มากกว่าปกติของ PDK-1 ถูกรายงานในมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งกระเพาะอาหาร[40] และมะเร็งไต[41] เป็นต้น ซึ่งการแสดงออกของ PDK-1 นี้จะสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคไม่ดีของผู้ป่วยมะเร็ง

dicholoroacetate (DCA) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ pyruvate สามารถยับยั้งการทำงานของ PDK ส่งผลให้ PDC สามารถทำงานได้มากขึ้น เปลี่ยนการใช้น้ำตาลให้เข้าสู่ OXPHOS มากขึ้น นอกจากนี้การใช้ DCA ยังสามารถยับยั้งการเจริญและกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งได้[42, 43] และยังพบว่า DCA สามารถเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งของยาเคมีบำบัดได้อีกด้วย[43, 44]

Lactate dehydrogenases (LDHs)

สำหรับเซลล์ที่อยู่ในสภาวะ Warburg effect เพื่อรักษาสมดุลของ NADH และ NAD^+ ภายในเซลล์ และทำให้วิถีไกลโคไลซิสดำเนินไปได้ เซลล์จำเป็นต้องเปลี่ยน pyruvate เป็น lactate ก่อนส่งออกนอกเซลล์ โดยเอนไซม์สำคัญที่ทำหน้าที่ดังกล่าวคือ LDHs โดย LDHs ที่มีความสำคัญในเซลล์มะเร็งได้แก่ LDHA รายงานการวิจัยหลายฉบับบ่งชี้ถึงระดับการแสดงออกที่มากกว่าปกติของ LDHA ในชิ้นเนื้อและเลือดของผู้ป่วยมะเร็ง โดยระดับการแสดงออกของ LDHA ในชิ้นเนื้อมีความสัมพันธ์กับขนาดของมะเร็ง clinical stage histological grade ระยะรอดชีพของผู้ป่วยมะเร็ง การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดและรังสีบำบัด[45-49] ในส่วนของระดับซีรัม LDHA จะมีความสัมพันธ์กับระยะรอดชีพ และการแพร่กระจายของมะเร็ง โดยผู้ป่วยที่มีระดับซีรัม LDHA สูงมักจะมีระยะรอดชีพต่ำ และมีอัตราการเกิดการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งมากกว่าผู้ป่วยที่มีซีรัม LDHA ต่ำ[50, 51]

ผลการทดลองในระดับเซลล์เพาะเลี้ยง และสัตว์ทดลองของมะเร็งชนิดต่างๆ ยังยืนยันถึงบทบาทของ LDHA ต่อเซลล์มะเร็ง โดยการลดระดับการแสดงออกของ LDHA ด้วย siRNA สามารถลดการเจริญเติบโต และการแพร่กระจาย เพิ่มการกระตุ้นการตาย และการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัดได้อีกด้วย[52-54] นอกจากนี้การยับยั้งการทำงานของ LDHA ด้วยตัวยับยั้งชนิดต่างๆ เช่น FX11[55], quinoline 3-sulfonamides[56], galloflavin[57] และ oxamate[58] ยังส่งผลลดการเจริญ และกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังสามารถเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งของการรักษาด้วยรังสีบำบัด ซึ่งในปัจจุบันมีการ

ทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งของตัวยับยั้งต่อ LDH (gossypol) ในระดับ clinical trial phase 1-2 อีกด้วย[59, 60]

Monocarboxylate transporters (MCTs)

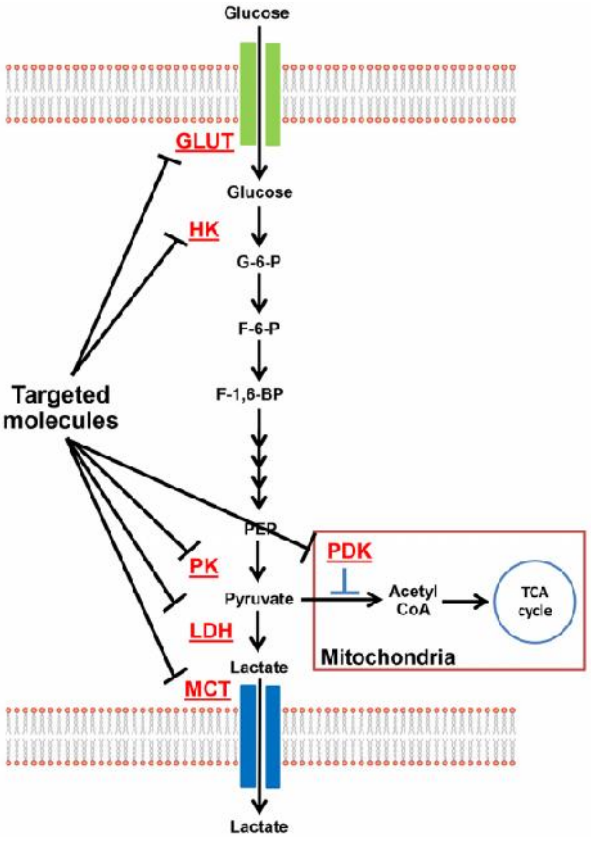
ผลผลิตสุดท้ายของ aerobic glycolysis คือ lactate ซึ่งเซลล์มะเร็งจำเป็นต้องกำจัดออกจากเซลล์ผ่าน MCTs โดยที่เราสามารถพบ MCT1 ได้ในเซลล์หลายชนิดในปริมาณต่ำ ในขณะที่ MCT4 เป็นไอโซฟอร์มที่พบในเซลล์กล้ามเนื้อโครงร่างแต่พบในปริมาณต่ำในชิ้นเนื้ออื่นๆ ส่วน MCT2 และ 3 จะพบได้น้อยในเนื้อเยื่อทั่วไป ระดับการแสดงออกที่มากขึ้นของ MCT1/MCT4 มักพบมากในเซลล์มะเร็ง เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งปากมดลูกที่มักพบการเพิ่มขึ้นของ MCT1[61-63] ในส่วน MCT4 มักพบเพิ่มมากขึ้นในมะเร็งต่อมลูกหมาก และมะเร็งปากมดลูกเป็นต้น[63, 64] ซึ่งการแสดงออกของโปรตีนทั้งสองชนิดที่กล่าวมาจะมีความสัมพันธ์กับการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี

Zhao และคณะได้ทดสอบบทบาทของ MCT1 ในมะเร็งกระดูก โดยพบว่าเมื่อยับยั้ง MCT1 ด้วย siRNA หรือตัวยับยั้งจำเพาะจะสามารถลดการเจริญการแพร่กระจาย และการตอบสนองต่อยาเคมีบำบัด adriamycin (ADM) ทั้งในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงและสัตว์ทดลอง[65] ซึ่งผลดังกล่าวสามารถพบได้ในมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีการแสดงออกของ MCT1[66] สามารถพบผลดังกล่าวใน MCT4 เช่นกัน[67]

นอกจากการแสดงออกของ MCT1/4 จะมีความสำคัญต่อเซลล์มะเร็งแล้ว MCT1/4 ยังมีความสำคัญต่อเซลล์ในสภาพแวดล้อมของเซลล์มะเร็ง (tumor microenvironment) อีกด้วย เช่น tumor associated fibroblasts ดังนั้นการยับยั้งการแสดงออกและการทำงานของ MCT1/4 จะมีผลต่อองค์ประกอบโดยรวมของเซลล์มะเร็งด้วย[68]

สรุป

การเปลี่ยนแปลงกระบวนการสร้างพลังงานจากการใช้ OXPHOS มาสู่ aerobic glycolysis ถือว่าเป็นหนึ่งใน คุณลักษณะที่สำคัญประการหนึ่งของเซลล์มะเร็ง การแปลงเปลี่ยนการแสดงออก และการทำงานของโปรตีนในวิถีไกลโคไลซิส



รูปที่ 1 โมเลกุลในวิถีไกลโคไลซิสที่สามารถใช้เป็นเป้าหมายในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งแบบมุ่งเป้า

ตารางที่ 1 ชนิดของยาที่มีเป้าหมายยับยั้งจำเพาะต่อโปรตีนใน aerobic glycolysis และสถานภาพการวิจัย

Targets	Inhibitors	Stage of therapy development
GLUT	WZB117	Pre-clinical
	Phloretin	Pre-clinical
Hexokinase	Lonidamine	Clinical trial phase I/II/III
	2-deoxyglucose	Clinical trial phase I/II
Pyruvate kinase	Shikonin	Pre-clinical
	Cyclosporin A	Pre-clinical
Pyruvate dehydrogenase kinase	Dichloroacetate	Clinical trial phase I/II
Lactate dehydrogenase	Oxamate	Pre-clinical
	Galloflavin	Pre-clinical
	Gossypol	Clinical trial phase I/II
Monocarboxylate transporters	α-cyano-4-hydroxycinnamate	Pre-clinical
	AZD3965	Pre-clinical

เช่น GLUT1, HK2, PKM2, PDK, LDHA และ MCT1/4 (รูปที่ 1) ถูกรายงานในมะเร็งหลายชนิด ซึ่งการศึกษากลไกของการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจจะเป็นความรู้พื้นฐานเพื่อใช้ต่อยอดในการวินิจฉัย เช่น PET หรือรักษาผู้ป่วยมะเร็งโดยใช้ยาที่มีเป้าหมายยับยั้งโปรตีนใน aerobic glycolysis (ตารางที่ 1) เพื่อใช้เป็นยาเดียวหรือยาร่วมกับยาเคมีบำบัด หรือรังสีบำบัด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษา และลดผลข้างเคียงของการรักษาต่อผู้ป่วยได้ต่อไปในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Warburg O. On the origin of cancer cells. Science 1956; 123: 309-14.
2. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. Science 1956; 124: 269-70.
3. Soga T. Cancer metabolism: key players in metabolic reprogramming. Cancer Sci 2013; 104: 275-81.
4. Chen B, Li H, Zeng X, Yang P, Liu X, Zhao X, et al. Roles of microRNA on cancer cell metabolism. J Transl Med 2012; 10: 228.
5. Yamasaki T, Seki N, Yoshino H, Itesako T, Yamada Y, Tatarano S, et al. Tumor-suppressive microRNA-1291 directly regulates glucose transporter 1 in renal cell carcinoma. Cancer Sci 2013; 104: 1411-9.
6. Krzeslak A, Wojcik-Krowiranda K, Forma E, Jozwiak P, Romanowicz H, Bienkiewicz A, et al. Expression of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in endometrial and breast cancers. Pathol Oncol Res 2012; 18: 721-8.
7. Cai Y, Zhai JJ, Feng BB, Duan XZ, He XJ. Expression of glucose transporter protein 1 and p63 in serous ovarian tumor. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1925-30.
8. Shim BY, Jung JH, Lee KM, Kim HJ, Hong SH, Kim SH, et al. Glucose transporter 1 (GLUT1) of anaerobic glycolysis as predictive and prognostic values in neoadjuvant chemoradiotherapy and laparoscopic surgery for locally advanced rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2013; 28: 375-83.
9. Paudyal B, Oriuchi N, Paudyal P, Higuchi T, Nakajima T, Endo K. Expression of glucose transporters and hexokinase II in cholangiocellular carcinoma compared using [18F]-2-fluro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. Cancer Sci 2008; 99: 260-6.
10. Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. J Nucl Med 1999; 40: 556-65.
11. Ong LC, Jin Y, Song IC, Yu S, Zhang K, Chow PK. 2-[18F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. Acta Radiol 2008; 49: 1145-53.
12. Kobayashi M, Kaida H, Kawahara A, Hattori S, Kurata S, Hayakawa M, et al. The relationship between GLUT-1 and vascular endothelial growth factor expression and 18F-FDG uptake in esophageal squamous cell cancer patients. Clin Nucl Med 2012; 37: 447-52.
13. Liu Y, Cao Y, Zhang W, Bergmeier S, Qian Y, Akbar H, et al. A small-molecule inhibitor of glucose transporter 1 downregulates glycolysis, induces cell-cycle arrest, and inhibits cancer cell growth in vitro and in vivo. Mol Cancer Ther 2012; 11: 1672-82.
14. Kim MS, Kwon JY, Kang NJ, Lee KW, Lee HJ. Phloretin induces apoptosis in H-Ras MCF10A human breast tumor cells through the activation of p53 via JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling. Ann N Y Acad Sci 2009; 1171: 479-83.
15. Cao X, Fang L, Gibbs S, Huang Y, Dai Z, Wen P, et al. Glucose uptake inhibitor sensitizes cancer cells to daunorubicin and overcomes drug resistance in hypoxia. Cancer Chemother Pharmacol 2007; 59: 495-505.
16. Mathupala SP, Ko YH, Pedersen PL. Hexokinase II: cancer's double-edged sword acting as both facilitator and gatekeeper of malignancy when bound to mitochondria. Oncogene 2006; 25: 4777-86.
17. 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: 116-22.
18. Shutt DC, O'Dorisio MS, Aykin-Burns N, Spitz DR. 2-deoxy-D-glucose induces oxidative stress and cell killing in human neuroblastoma cells. Cancer Biol Ther 2010; 9: 853-61.
19. Sottnik JL, Lori JC, Rose BJ, Thamm DH. Glycolysis inhibition by 2-deoxy-D-glucose reverts the metastatic phenotype in vitro and in vivo. Clin Exp Metastasis 2011; 28: 865-75.
20. Gagel B, Reinartz P, Demirel C, Kaiser HJ, Zimny M, Piroth M, et al. [18F] fluoromisonidazole and [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in response evaluation after chemo-/radiotherapy of non-small-cell lung cancer: a feasibility study. BMC Cancer 2006; 6: 51.
21. Aide N, Cappele O, Bottet P, Bensadoun H, Regeasse A, Comoz F, et al. Efficiency of [(18)F]FDG PET in characterising renal cancer and detecting distant metastases: a comparison with CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003; 30: 1236-45.

22. Minamimoto R, Uemura H, Sano F, Terao H, Nagashima Y, Yamanaka S, et al. The potential of FDG-PET/CT for detecting prostate cancer in patients with an elevated serum PSA level. Ann Nucl Med 2011; 25: 21-7.

23. Raez LE, Papadopoulos K, Ricart AD, Chiorean EG, Dipaola RS, Stein MN, et al. A phase I dose-escalation trial of 2-deoxy-D-glucose alone or combined with docetaxel in patients with advanced solid tumors. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 71: 523-30.

24. Dwarakanath BS, Singh D, Banerji AK, Sarin R, Venkataramana NK, Jalali 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): S21-6.

25. Gatzemeier U, Cavalli F, Haussinger K, Kaukel E, Koschel G, Martinelli G, et al. Phase III trial with and without lonidamine in non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1991; 18: 42-8.

26. Colella E, Merlano M, Blengio F, Angelini F, Ausili Cefaro GP, Scasso F, et al. Randomised phase II study of methotrexate (MTX) versus methotrexate plus lonidamine (MTX + LND) in recurrent and/or metastatic carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer 1994; 30A: 928-30.

27. Dogliotti L, Berruti A, Buniva T, Zola P, Bau MG, Farris A, et al. Lonidamine significantly increases the activity of epirubicin in patients with advanced breast cancer: results from a multicenter prospective randomized trial. J Clin Oncol 1996; 14: 1165-72.

28. De Lena M, Lorusso V, Latorre A, Fanizza G, Gargano G, Caporusso L, et al. Paclitaxel, cisplatin and lonidamine in advanced ovarian cancer. A phase II study. Eur J Cancer 2001; 37: 364-8.

29. Goldberg MS, Sharp PA. Pyruvate kinase M2-specific siRNA induces apoptosis and tumor regression. J Exp Med 2012; 209: 217-24.

30. Kefas B, Comeau L, Erdle N, Montgomery E, Amos S, Purow B. Pyruvate kinase M2 is a target of the tumor-suppressive microRNA-326 and regulates the survival of glioma cells. Neuro Oncol 2010; 12: 1102-12.

31. Yang W, Xia Y, Ji H, Zheng Y, Liang J, Huang W, et al. Nuclear PKM2 regulates beta-catenin transactivation upon EGFR activation. Nature 2011; 480: 118-22.

32. Yang P, Li Z, Fu R, Wu H. Pyruvate kinase M2 facilitates colon cancer cell migration via the modulation of STAT3 signalling. Cell Signal 2014; 26: 1853-62.

33. Kwon OH, Kang TW, Kim JH, Kim M, Noh SM, Song KS, et al. Pyruvate kinase M2 promotes the growth of gastric cancer cells via regulation of Bcl-xL expression at transcriptional level. Biochem Biophys Res Commun 2012; 423: 38-44.

34. Jiang K, He B, Lai L, Chen Q, Liu Y, Guo Q, et al. Cyclosporine A inhibits breast cancer cell growth by downregulating the expression of pyruvate kinase subtype M2. Int J Mol Med 2012; 30: 302-8.

35. Li W, Liu J, Zhao Y. PKM2 inhibitor shikonin suppresses TPA-induced mitochondrial malfunction and proliferation of skin epidermal JB6 cells. Mol Carcinog 2014; 53: 403-12.

36. Chen J, Xie J, Jiang Z, Wang B, Wang Y, Hu X. Shikonin and its analogs inhibit cancer cell glycolysis by targeting tumor pyruvate kinase-M2. Oncogene 2011; 30: 4297-306.

37. Li W, Liu J, Jackson K, Shi R, Zhao Y. Sensitizing the therapeutic efficacy of taxol with shikonin in human breast cancer cells. PLoS One 2014; 9: e94079.

38. Weinberger R, Appel B, Stein A, Metz Y, Neheman A, Barak M. The pyruvate kinase isoenzyme M2 (Tu M2-PK) as a tumour marker for renal cell carcinoma. Eur J Cancer Care (Engl) 2007; 16: 333-7.

39. Ugurel S, Bell N, Sucker A, Zimpfer A, Rittgen W, Schadendorf D. Tumor type M2 pyruvate kinase (TuM2-PK) as a novel plasma tumor marker in melanoma. Int J Cancer 2005; 117: 825-30.

40. Hur H, Xuan Y, Kim YB, Lee G, Shim W, Yun J, et al. Expression of pyruvate dehydrogenase kinase-1 in gastric cancer as a potential therapeutic target. Int J Oncol 2013; 42: 44-54.

41. Baumunk D, Reichelt U, Hildebrandt J, Krause H, Ebbing J, Cash H, et al. Expression parameters of the metabolic pathway genes pyruvate dehydrogenase kinase-1 (PDK-1) and DJ-1/PARK7 in renal cell carcinoma (RCC). World J Urol 2013; 31: 1191-6.

42. Lin G, Hill DK, Andrejeva G, Boult JK, Troy H, Fong AC, et al. Dichloroacetate induces autophagy in colorectal cancer cells and tumours. Br J Cancer 2014; 111: 375-85.

43. Xuan Y, Hur H, Ham IH, Yun J, Lee JY, Shim W, et al. Dichloroacetate attenuates hypoxia-induced resistance to 5-fluorouracil in gastric cancer through the regulation of glucose metabolism. Exp Cell Res 2014; 321: 219-30.

44. Zheng MF, Shen SY, Huang WD. DCA increases the antitumor effects of capecitabine in a mouse B16 melanoma allograft and a human non-small cell lung cancer A549 xenograft. Cancer Chemother Pharmacol 2013; 72: 1031-41.

45. Girgis H, Masui O, White NM, Scorilas A, Rotondo F, Seivwright A, et al. Lactate dehydrogenase A is a potential prognostic marker in clear cell renal cell carcinoma. Mol Cancer 2014; 13: 101.

46. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Panteliadou M, Pouliliou SE, Chondrou PS, Mavropoulou S, et al. Lactate dehydrogenase 5 isoenzyme overexpression defines resistance of prostate cancer to radiotherapy. Br J Cancer 2014; 110: 2217-23.

47. Sun X, Sun Z, Zhu Z, Guan H, Zhang J, Zhang Y, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of lactate dehydrogenase A expression in gastric cancer patients. PLoS One 2014; 9: e91068.
48. Kolev Y, Uetake H, Takagi Y, Sugihara K. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) expression in human gastric cancer: association with hypoxia-inducible factor (HIF-1alpha) pathway, angiogenic factors production and poor prognosis. Ann Surg Oncol 2008; 15: 2336-44.
49. Bar J, Spencer S, Morgan S, Brooks L, Cunningham D, Robertson J, et al. Correlation of lactate dehydrogenase isoenzyme profile with outcome in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab or cediranib: Retrospective analysis of the HORIZON I study. Clin Colorectal Cancer 2014; 13: 46-53.
50. Brown JE, Cook RJ, Lipton A, Coleman RE. Serum lactate dehydrogenase is prognostic for survival in patients with bone metastases from breast cancer: a retrospective analysis in bisphosphonate-treated patients. Clin Cancer Res 2012; 18: 6348-55.
51. Armstrong AJ, George DJ, Halabi S. Serum lactate dehydrogenase predicts for overall survival benefit in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with inhibition of mammalian target of rapamycin. J Clin Oncol 2012; 30: 3402-7.
52. Rong Y, Wu W, Ni X, Kuang T, Jin D, Wang D, et al. Lactate dehydrogenase A is overexpressed in pancreatic cancer and promotes the growth of pancreatic cancer cells. Tumour Biol 2013; 34: 1523-30.
53. Yu Y, Liao M, Liu R, Chen J, Feng H, Fu Z. Overexpression of lactate dehydrogenase-A in human intrahepatic cholangiocarcinoma: its implication for treatment. World J Surg Oncol 2014; 12: 78.
54. Yao F, Zhao T, Zhong C, Zhu J, Zhao H. LDHA is necessary for the tumorigenicity of esophageal squamous cell carcinoma. Tumour Biol 2013; 34: 25-31.
55. Le A, Cooper CR, Gouw AM, Dinavahi R, Maitra A, Deck LM, et al. Inhibition of lactate dehydrogenase A induces oxidative stress and inhibits tumor progression. Proc Natl Acad Sci USA 2010; 107: 2037-42.
56. Billiard J, Dennison JB, Briand J, Annan RS, Chai D, Colon M, et al. Quinoline 3-sulfonamides inhibit lactate dehydrogenase A and reverse aerobic glycolysis in cancer cells. Cancer Metab 2013; 1: 19.
57. Manerba M, Vettraino M, Fiume L, Di Stefano G, Sartini A, Giacomini E, et al. Galloflavin (CAS 568-80-9): a novel inhibitor of lactate dehydrogenase. Chem Med Chem 2012; 7: 311-7.
58. Zhai X, Yang Y, Wan J, Zhu R, Wu Y. Inhibition of LDH-A by oxamate induces G2/M arrest, apoptosis and increases radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells. Oncol Rep 2013; 30: 2983-91.
59. Sonpavde G, Matveev V, Burke JM, Caton JR, Fleming MT, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of docetaxel plus prednisone in combination with placebo or AT-101, an oral small molecule Bcl-2 family antagonist, as first-line therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. Ann Oncol 2012; 23: 1803-8.
60. Baggstrom MQ, Qi Y, Koczywas M, Argiris A, Johnson EA, Millward MJ, et al. A phase II study of AT-101 (Gossypol) in chemotherapy-sensitive recurrent extensive-stage small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2011; 6: 1757-60.
61. Pinheiro C, Albergaria A, Paredes J, Sousa B, Dufloth R, Vieira D, et al. Monocarboxylate transporter 1 is up-regulated in basal-like breast carcinoma. Histopathology 2010; 56: 860-7.
62. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Simoes K, Jacob CE, Bresciani CJ, Zilberstein B, et al. The prognostic value of CD147/EMMPRIN is associated with monocarboxylate transporter 1 co-expression in gastric cancer. Eur J Cancer 2009; 45: 2418-24.
63. Pinheiro C, Longatto-Filho A, Pereira SM, Etlinger D, Moreira MA, Jube LF, et al. Monocarboxylate transporters 1 and 4 are associated with CD147 in cervical carcinoma. Dis Markers 2009; 26: 97-103.
64. Pertega-Gomes N, Vizcaino JR, Miranda-Goncalves V, Pinheiro C, Silva J, Pereira H, et al. Monocarboxylate transporter 4 (MCT4) and CD147 overexpression is associated with poor prognosis in prostate cancer. BMC Cancer 2011; 11: 312.
65. Zhao Z, Wu MS, Zou C, Tang Q, Lu J, Liu D, et al. Downregulation of MCT1 inhibits tumor growth, metastasis and enhances chemotherapeutic efficacy in osteosarcoma through regulation of the NF-kappaB pathway. Cancer Lett 2014; 342: 150-8.
66. Polanski R, Hodgkinson CL, Fusi A, Nonaka D, Priest L, Kelly P, et al. Activity of the monocarboxylate transporter 1 inhibitor AZD3965 in small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2014; 20: 926-37.
67. Izumi H, Takahashi M, Uramoto H, Nakayama Y, Oyama T, Wang KY, et al. Monocarboxylate transporters 1 and 4 are involved in the invasion activity of human lung cancer cells. Cancer Sci 2011; 102: 1007-13.
68. Hirschhaeuser F, Sattler UG, Mueller-Klieser W. Lactate: a metabolic key player in cancer. Cancer Res 2011; 71: 6921-5.