

过氧化物酶体增植物受体对肿瘤能量代谢调控的研究进展

王啟之, 周 芳*

中国药科大学药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

摘 要: 过氧化物酶体增植物受体 (PPARs) 是细胞能量代谢的主要调节因子, PPARs 的 3 种亚型在多种肿瘤细胞中具有不同的转录活性与效应, 能量代谢稳态对细胞的命运至关重要, 关于肿瘤的能量代谢一直是热点问题。所有细胞活动都强烈依赖于分解代谢和合成代谢途径之间的平衡, 破坏能量平衡和微环境, 将表现出一系列的代谢改变包括葡萄糖消耗增加, 线粒体呼吸的减少, 细胞死亡抗性增强, 所有这些都是癌症进展的原因。了解癌症中的代谢过程和阐明 PPARs 的调控机制会产生新的治疗策略。

关键词: 过氧化物酶体增植物受体; 能量代谢; 癌症

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2019) 03-0385-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.003

Advances in research on regulation of tumor energy metabolism by PPARs

WANG Qizhi, ZHOU Fang

Key Lab of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are the major regulators of cellular energy metabolism. The three subtypes of PPARs have different transcriptional activities and effects in various tumor cells. And the energy metabolism of tumors has always been a hot spot problem. Energy metabolism homeostasis is critical to cell fate because all cellular activities are strongly dependent on the balance between catabolic and anabolic pathways. Destruction of energy balance and microenvironment will show a cascade of metabolic changes including increased glucose consumption, decreased mitochondrial respiration, and increased cell death resistance, all of which are responsible for cancer progression. Understanding the metabolic processes and elucidating the regulation mechanisms of PPARs will lead to new therapeutic strategies.

Key words: Peroxisome proliferator-activated receptors; energy metabolism; cancer

过氧化物酶体增植物激活受体 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是属于核激素受体超家族的配体激活的转录因子, 目前已知 PPARs 有 3 种亚型即 PPAR α 、PPAR γ 和 PPAR β/δ 。PPAR α 是 1990 年被首次报道为介导啮齿类动物肝细胞过氧化物酶体增殖的受体^[1], 之后, 发现另两种亚型 PPAR γ 和 PPAR β/δ 。PPARs 不仅与代谢疾病的关系密切, 而且是细胞能量代谢的主要调节因子, 参与细胞分化、发育、糖代谢、脂代谢与炎症反应。而能量代谢是促进肿瘤生长、发育和转移的关键。

细胞代谢的改变已被认为是癌症的重要标志之一, 与正常细胞不同, 癌细胞具有异常的不受控

制的增殖特性, 需要调整能量代谢供给以确保其细胞生长和分裂。肿瘤细胞的高增殖率伴随显著的代谢变化, 为了存活, 癌细胞的代谢会从低效的能量途径转换到更高效能的能量途径, 以便应对肿瘤相当大的能量需求^[2]。异常的癌症代谢主要表现为葡萄糖和氨基酸摄取的上调, 增加糖酵解/氧化磷酸化 (OXPHOS)/脂质代谢中间体用于生物合成和上调对烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 的利用率, 代谢相关基因调控的改变, 与微环境的代谢相互作用等^[3]。靶向肿瘤异质性代谢的药物具有良好的治疗前景与重要的临床意义^[4]。

PPARs 在调节这些代谢过程与转换中发挥了重

收稿日期: 2018-12-19

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81573496, 81773989)

第一作者: 王啟之 (1992—), 男, 硕士研究生, 研究方向为药物代谢动力学。Tel: 18351938833 E-mail: wangqqzhi@126.com

*通信作者: 周 芳, 女, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向为药物代谢动力学。Tel: (025)83271176 E-mail: zfl1113@163.com

要的调控作用,又一直是治疗代谢综合征药物发展的分子靶点。迄今为止,已经产生了相互矛盾的观点,争论的焦点是PPARs的转录激活是否促进或阻碍肿瘤发生和进展,这种作用机制非常复杂,受到肿瘤的组织类型和肿瘤微环境的影响,所以本文从能量代谢角度对PPARs在肿瘤研究中的进展作一综述。

1 PPARs亚型及组织表达

PPARs的3种亚型PPAR α 、PPAR γ 和PPAR β/δ ,它们的结构存在差异并且分别在不同的组织中高表达,这种组织分布的特异性使PPARs 3种亚型的转录具有不同的生物活性与意义。PPAR α 主要在具有高脂肪酸分解代谢活性的组织中表达,并且还参与调节脂蛋白合成。PPAR γ 有3种蛋白异构体: $\gamma 1$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$, $\gamma 1$ 为主要表达形式, $\gamma 2$ 仅在脂肪细胞中表达, $\gamma 1$ 和 $\gamma 2$ 均在白色和棕色脂肪组织中起作用以促进脂肪细胞分化和脂质储存,而 $\gamma 3$ 仅在其他组织中表达,例如肠或免疫细胞^[5]。PPAR β/δ 则在全身普遍表达,具有重要功能,包括脂肪酸氧化调节,角质形成细胞的分化和伤口愈合。具体见表1。

2 PPARs配体与疾病治疗

通常,PPARs仅在其特异性配体存在时才具有转录活性,并且每种配体能够触发特定的PPARs反应。与作为同源二聚体起作用的类固醇激素受体(核受体1类)不同,PPAR(核受体2类)在与类视黄醇x受体(RXR)异二聚体化时具有活性,然后结

合到位于靶基因启动子和(或)增强子上游的过氧化物酶体增殖物反应元件(peroxisome proliferator response element,PPRE),在转录水平上调靶基因表达,特异性PPARs转录活性与脂质配体类型密切相关^[6]。因此,多种天然或合成脂质作为配体与PPAR的配体结合结构域(LBD)结合才能发挥效应。PPARs的多种配体主要为治疗代谢性疾病的药物,在临床上主要用于降血糖、降血脂等。具体见表2。

3 PPARs主要参与肿瘤的糖脂代谢调控

3.1 PPAR α

PPAR α 主要调节参与线粒体和过氧化物酶体功能的特定蛋白质的基因表达,如脂肪酸的 β -氧化、葡萄糖代谢和脂肪酸转运与合成。一项关于PPAR α 抑制剂GW6741治疗肾癌的研究,发现PPAR α 高表达的肾癌组织更具有转移侵袭能力。强侵袭能力需要更多的脂肪酸氧化供给能量,而PPAR α 又是脂肪酸氧化的上游调控基因^[7]。使用PPAR α 的拮抗剂或siRNA均降低c-Myc的表达水平,并且使肾癌细胞的细胞周期阻滞于G₀/G₁期,这与下调Cyclin D1和CDK4蛋白相关。作者假设PPAR α 的转录活性受到抑制,导致肾癌细胞无法利用脂肪酸氧化,而仅通过糖酵解获得能量。通过实验证明GW6471的抑瘤效应在低糖培养基中更加显著。此外,作为糖酵解抑制剂的2-脱氧-D-葡萄糖(2-DG)与GW6471产生协同作用以诱导肿瘤细

表1 PPARs 3种亚型的组织表达

Table 1 Tissue expression of three subtypes of PPARs

PPARs 亚型	表达组织
PPAR α	肝、肾、心、大肠、胰腺、肾上腺、肌肉组织、棕色脂肪组织
PPAR γ	心、脑、肾、肺、膀胱、乳腺、肠、白色及棕色脂肪组织、免疫细胞(巨噬细胞)
PPAR β/δ	全身普遍表达,在骨骼肌、胃肠道、皮肤组织高表达

表2 PPARs的配体与功能

Table 2 Ligand and function of PPARs

PPARs亚型	天然配体	合成配体	功能
PPAR α	脂肪酸(花生四烯酸或亚油酸)、脂肪酸衍生物白三烯B ₄	贝特类药物(氯贝特、苯扎贝特、非诺贝特、吉非罗齐等)、wy-14643、K-887	降低三酰甘油、极低密度脂蛋白、升高高密度脂蛋白
PPAR γ	长链多不饱和脂肪酸、必需脂肪酸十八碳二烯酸、二十碳四烯酸、前列腺素J ₂	噻唑烷二酮(TZD)类药物如吡格列酮、罗格列酮、曲格列酮和环格列酮等、GW1929	胰岛素增敏降血糖、降胆固醇
PPAR β/δ	脂质配体如多不饱和脂肪酸类二十烷酸代谢物、前列环素	L16504、GW0742、GW50151、Seladelpar	使骨骼肌游离脂肪酸消耗增加可做为兴奋剂

胞的死亡。肿瘤细胞会在糖酵解通路受到抑制后转为脂肪酸氧化功能的代谢重排。该作者还发现PPAR α 抑制剂会逆转这种肿瘤细胞代谢模式并抑制细胞的糖酵解,显著抑制移植瘤小鼠模型肿瘤的增殖,并且在正常肾上皮细胞中没有发生这种效应^[7]。

有研究显示PPAR α 与脂肪酸氧化的关键酶肉碱棕榈酰转移酶CPT1C活性密切相关,共同调控细胞的增殖与衰老。当敲除PPAR α 时可调节CPT1C基因,且细胞增殖率降低^[8]。这进一步证明了PPAR α 调节癌细胞代谢的能力。有数据表明PPAR α 的转录激活并不利于肿瘤的治疗与预后^[9]。花生四烯酸(arachidonic acid, AA)是PPAR α 的内源性配体,AA/PPAR α 信号通路通过上调cyclin E水平而介导乳腺癌细胞增殖。通过RT-qPCR和免疫组织化学对75个人的垂体催乳素腺瘤样本进行研究,发现肿瘤的体积与PPAR α 的表达呈正相关,并且泌乳素(PRL)可能对PPAR α 具有激动作用。这说明一些内源性配体及其衍生物是通过激活PPAR α 而产生致癌因素。

3.2 PPAR γ

研究发现PPAR γ 的激活可以抑制Wnt/ β -catenin通路,使细胞的有氧糖酵解下调,并且抑制T细胞因子(T-cell factor, TCF)、上皮-间充质转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、细胞迁移^[10]。Wnt/ β -catenin信号通路参与细胞增殖、细胞侵袭、核苷酸合成、肿瘤生长和血管生成的基因的转录,并特异性调控下游靶基因如丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)、单羧酸转运蛋白1(MCT1)等^[11-12]。PDK1作为磷酸化丙酮酸脱氢酶,通过激活乳酸脱氢酶将丙酮酸转化为乳酸,而MCT1则参与细胞质外乳酸的分泌,二者为肿瘤提供了适合生长的微环境^[13]。

PPAR γ 激动剂吡格列酮治疗可引发代谢转换,使细胞从葡萄糖氧化供能转为脂肪酸氧化,并且抑制丙酮酸氧化降低谷胱甘肽水平。这些代谢变化导致癌细胞活性氧(ROS)水平显著增加,视网膜母细胞瘤蛋白(RB)的低磷酸化和细胞周期停滞,产生细胞毒性。该研究发现丙酮酸脱氢酶激酶4(PDK4)的激活在代谢转换中具有关键作用,通过在体外和体内抑制PDK4或脂肪酸的 β -氧化,抵消了PPAR γ 激活的抑瘤作用^[14]。然而,也有报道PPAR γ 配体的激活作用反而会促进肿瘤的发生,如长期服用吡格列酮会增加患膀胱癌的风险,并且显

著增加了啮齿类动物膀胱癌的发病率^[15-16]。但这可能是因为PPAR γ 激动剂的非靶点效应^[17]。

近来,有研究发现丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶2 (serine-threonine kinase, Akt2) 磷酸化可抑制肝细胞核因子1 α (HNF1 α),从而间接激活PPAR γ 的表达,促进脂肪生成和有氧糖酵解,诱使肝癌的发生^[18]。Akt2已被确定为癌基因,与肿瘤的增殖、侵袭、转移和复发密切相关^[19]。此外,通过基因表达分析显示在乳腺癌细胞(SKRB3, BT474)中,PPAR γ 拮抗剂GW9662抑制了几种脂肪生成基因的表达,包括ATP柠檬酸裂解酶(ACLY)、脂肪酸合成酶(FASN)等,以及肿瘤干细胞相关基因KLF4和乙醛脱氢酶(ALDH)的表达,导致肿瘤细胞脂肪酸代谢受阻并且细胞内ROS生成增多。PPAR γ 拮抗剂还降低乳腺癌细胞BT474中组蛋白H3和组蛋白H4的乙酰化水平^[20]。

3.3 PPAR β/δ

研究发现PPAR β/δ 的活化增加了非小细胞肺癌(NSCLC)中癌细胞的增殖,上调血管内皮生长因子VEGF并激活了PI3K/Akt通路^[21]。一方面,PI3K/Akt通路的激活可以降低PTEN水平,增加3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK1)的表达^[22]。另一方面,PI3K/Akt通路激活上调ATP柠檬酸裂解酶(ACLY)表达。同时PDK1的上调减缓丙酮酸进入氧化磷酸化,促使ACSS2(acyl-辅酶A合成酶短链家族成员)活化又进一步使乳酸转化为丙酮酸,导致乙酰辅酶A生成增多,促进糖酵解和脂肪酸的合成。PDK1正是PPAR β/δ 的下游靶基因^[23],并已证实抑制PI3K/Akt通路和PDK1的表达可作为治疗癌症与改善耐药的靶标^[24-26]。

4 PPARs对肿瘤不同细胞亚群的代谢调控

4.1 PPARs在肿瘤细胞中的代谢调控

在肿瘤干细胞中,有研究证明PPAR α 抑制剂GW6741通过抑制胶质母细胞瘤干细胞的糖代谢与脂代谢,限制了肿瘤细胞的增殖。胶质母细胞瘤(Glioblastoma)是最常见的成人脑肿瘤,无法通过手术完整切除,其肿瘤组织内部的高度缺氧和坏死区域导致具有耐药性与易复发^[27]。在缺氧条件下癌细胞的PPAR α 表达水平高于常氧条件^[28-29]。在肿瘤恶劣的微环境中,PPAR α 被上调并发出代谢指令,以提供能量维持肿瘤细胞的生长,表明了PPAR α 在癌细胞发生代谢转换中的关键作用。PPAR α 拮抗剂GW6471能够减少合成过程,如糖原和脂滴,而这些正是确保癌细胞的快速生长的能量

来源。从抑制肿瘤能量代谢与改善微环境角度,这是一种新的治疗恶性胶质瘤的策略。

慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者临床疗效较差,目前最有效的治疗方法是使用高剂量糖皮质激素(GCs),然而肿瘤细胞最终会对GCs逐渐产生耐药性^[30-31]。近期研究发现^[32],使用地塞米松(DEX)后,可降低CLL细胞的代谢,下调丙酮酸激酶M2(PKM2)的表达,降低丙酮酸及其代谢产物的水平和线粒体膜电位的丧失。这种代谢抑制与患者中肿瘤细胞的减少和死亡相关。然而,DEX治疗后PPAR α 表达显著增加,表明脂肪酸氧化上调,并且脂肪细胞衍生的脂质、脂蛋白和丙酸对CLL细胞产生保护作用。研究证实PPAR α 和脂肪酸氧化酶抑制剂在体外增加DEX介导的CLL细胞的杀伤能力和体内CLL异种移植物的清除。

最近研究指出PPAR β/δ 激活后对不同类型的乳腺癌细胞作用不同,可下调血小板反应蛋白-1(TSP-1)导致乳腺癌细胞MDA-MB-231和ZR-75-1的迁移和侵袭受到抑制,但对MCF-7细胞无抑制作用^[33]。之前有研究发现在雌激素受体阳性(ER⁺)的MCF-7细胞中PPAR β/δ 高表达并促进癌细胞增殖,而在雌激素受体阴性(ER⁻)的MDA-MB-231细胞中PPAR β/δ 对细胞增殖没有影响。说明在乳腺癌细胞中雌激素受体影响了PPAR β/δ 的效应^[34]。

4.2 PPARs在肿瘤相关巨噬细胞中的代谢调控

肿瘤相关巨噬细胞(TAM)逐渐被视为与肿瘤微环境密切相关的靶标,因为它们在癌症进展和转移中具有重要作用。发现Gpr132为巨噬细胞中的新型PPAR γ 靶标,其表达通过PPAR γ 缺失而增强和受PPAR γ 活化而抑制^[35]。在功能上,巨噬细胞Gpr132是促炎和促肿瘤的。遗传性的Gpr132缺失不仅可以延缓炎症的发生和癌细胞的生长,还会降低PPAR γ 激动剂如罗格列酮的抗肿瘤作用。这些发现揭示了巨噬细胞Gpr132作为关键的TAM调节剂,是新的癌症治疗靶标和TZD药物发挥抗癌作用的必需介质。近期报道caspase-1通过在Asp64位点切割PPAR γ 促进了肿瘤相关的巨噬细胞分化^[36]。这种截短的PPAR γ 进入线粒体与中链酰基辅酶A脱氢酶(MCAD)相互作用。这导致MCAD活性减弱和抑制脂肪酸氧化,从而导致脂滴的积聚并促进肿瘤相关的巨噬细胞分化。

4.3 PPARs在肿瘤内皮细胞中的代谢调控

关于肿瘤内皮细胞,有研究表明,在转基因小鼠K-Ras模型和非小细胞肺癌(NSCLC)的人原位

移植瘤模型中,发现可以通过用配体苯扎贝特(bezafibrate)和Wy-14643激活转录因子PPAR α 与PPAR γ 来下调Cyp2c44的表达,两种配体的治疗都减少了原发性和转移性肿瘤生长,抑制肿瘤血管生成,降低内皮细胞中Cyp2c44表达和循环的环氧二十碳三烯酸(EETs)水平^[37]。另外,PPAR γ 的激活具有抗炎、保护内皮细胞的作用,发现雌激素磺基转移酶(SULT1E1)在人脐静脉内皮细胞(HUVEC)中敲除后会下调炎症因子和脂质代谢相关的基因(FASN、ACC1、CD36、APoB)。而这种调节作用被PPAR γ 的siRNA和PPAR γ 拮抗剂GW9662所减弱^[38]。在体内实验中,发现尽管荷瘤鼠PPAR α 缺陷仍然对非诺贝特的治疗敏感,但PPAR α 的敲除同时也降低非诺贝特的抗肿瘤作用,这种效应可能是因为肿瘤细胞的能量代谢改变有关,同时发现非诺贝特抑制内皮细胞的增殖和血管内皮生长因子(VEGF)产生,上调内皮抑素水平,并抑制了新生血管形成^[39],说明通过激活PPAR α 并产生抗血管生成作用限制了肿瘤的发展。

5 结语与展望

迄今为止的报道表明,PPAR γ 的激活适用于某些肿瘤类型和癌细胞,比如PPAR γ 配体TZD类药物,可以抑制乳腺癌^[40]、肝癌^[41]、肺癌^[42]、甲状腺癌^[43]。而且临床数据证实,PPAR γ 激动剂同其他药物联用与单一疗法相比,疗效更加显著^[44-45]。但是,有一些证据表明PPAR γ 的激活会增加患癌风险,如结肠癌^[14,46]、泌尿系统肿瘤^[47]。另外有大量报道PPAR α 激动剂非诺贝特,在几种人类癌细胞系中都具有抑制作用,如乳腺癌^[48]、肝癌^[49]、神经胶质瘤^[50]、前列腺癌^[51]、口腔鳞状细胞癌^[52]、胰腺癌^[53]等,然而其他PPAR α 激动剂并未见相同的抑瘤效应,说明非诺贝特不是仅通过依赖于PPAR α 的激活作用来抑制肿瘤^[54]。关于PPAR β/δ 则有大量报道表明其激活会促进细胞发生癌变^[55]。

总之,PPARs的3种亚型在不同的肿瘤组织或细胞亚群中具有不同的功能与作用。因为癌细胞特异性的基因型和独有的代谢特征,并且瘤体周围存在复杂的微环境,这种微环境又能提供PPARs配体,可以直接调节PPARs的活性。这些因素决定了PPARs促进或抑制肿瘤的发生和发展。

目前虽然没有明确的证据说明PPARs在癌症过程中的确切作用,但PPARs在癌细胞中代谢调控的关键作用是毋庸置疑的。因此,充分了解PPARs在癌症代谢中的确切作用以及这3种亚型对肿瘤的

差异调控,将更有效地推动靶向肿瘤能量代谢开发新的治疗药物。

参考文献

- [1] Issemann I, Green S. Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators [J]. *Nature*, 1990, 347(6294): 645-650.
- [2] Ward P S, Thompson C B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [3] Pavlova N N, Thompson C B. The emerging hallmarks of cancer metabolism [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(1): 27-47.
- [4] 倪穗颖, 张经纬, 王广基, 等. 靶向肿瘤代谢的药物研究进展及与血管生成的关系 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(8): 1525-1532.
- [5] Govindarajulu M, Pinky P D, Bloemer J, et al. Signaling mechanisms of selective PPAR γ modulators in alzheimer's disease [J]. *PPAR Res*, 2018, 2018: 1-20.
- [6] Berger J, Moller D E. The mechanisms of action of PPARs [J]. *Annu Rev Med*, 2002, 53(1): 409-435.
- [7] Lee J, Choi J, Scafidi S, et al. Hepatic fatty acid oxidation restrains systemic catabolism during starvation [J]. *Cell Rep*, 2016, 16(1): 201-212.
- [8] Chen Y X, Wang Y T, Huang Y Y, et al. PPAR α regulates tumor cell proliferation and senescence via a novel target gene carnitine palmitoyltransferase 1C [J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(4): 474-483.
- [9] Polidoro M, Rotondi S, Morace R, et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α) in non-somatotroph pituitary tumours and the effects of PPAR α agonists on MMQ cells [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(8): 640-647.
- [10] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, et al. Thermodynamics in gliomas: interactions between the canonical WNT/Beta-catenin pathway and PPAR gamma [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 352.
- [11] Jansson E A, Are A, Greicius G, et al. The Wnt/ -catenin signaling pathway targets PPAR activity in colon cancer cells [J]. *Proc Nat Acad Sci*, 2005, 102(5): 1460-1465.
- [12] Lecarpentier Y, Claes V, Vallée A, et al. Thermodynamics in cancers: opposing interactions between PPAR gamma and the canonical WNT/beta-catenin pathway [J]. *Clin Trans Med*, 2017, 6: 14.
- [13] Payen V L, Hsu M Y, Rådecke K S, et al. Monocarboxylate transporter MCT1 promotes tumor metastasis independently of its activity as a lactate transporter [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(20): 5591-5601.
- [14] Srivastava N, Kollipara R, Singh D, et al. Inhibition of cancer cell proliferation by PPAR γ is mediated by a metabolic switch that increases reactive oxygen species levels [J]. *Cell Metab*, 2014, 20(4): 650-661.
- [15] Kuo H W, Tiao M M, Ho S C, et al. Pioglitazone use and the risk of bladder cancer [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2014, 30(2):94-97.
- [16] Chin Hsiaotseng, Farn-hsuantseng. Peroxisome proliferator-activated receptor agonists and bladder cancer: lessons from animal studies [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*, 2012, 30(4): 35.
- [17] Piccinni C, Motola D, Marchesini G, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(6): 1369-1371.
- [18] Patitucci C, Couchy G, Bagattin A, et al. Hepatocyte nuclear factor 1 α suppresses steatosis-associated liver cancer by inhibiting PPAR γ transcription [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(5): 1873-1888.
- [19] Chin Y R, Yuan X, Balk S P, et al. PTEN-deficient tumors depend on AKT2 for maintenance and survival [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4(8): 942-955.
- [20] Wang X, Sun Y, Wong J, et al. PPAR γ maintains ERBB₂-positive breast cancer stem cells [J]. *Oncogene*, 2013, 32(49): 5512-5521.
- [21] Genini D, Garcia-Escudero R, Carbone G M, et al. Transcriptional and non-transcriptional functions of PPAR β/δ in non-small cell lung cancer [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7(9): e46009.
- [22] Pedchenko T V, Gonzalez A L, Wang D Z, et al. Peroxisome Proliferator - Activated receptor β/δ expression and activation in lung cancer [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 39(6): 689-696.
- [23] Zhu B, Ferry C H, Blazanian N, et al. PPAR β/δ promotes HRAS -induced senescence and tumor suppression by potentiating p-ERK and repressing p-AKT signaling [J]. *Oncogene*, 2014, 33(46): 5348-5359.
- [24] Gagliardi P A, di Blasio L, Primo L. PDK₁: A signaling hub for cell migration and tumor invasion [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1856(2): 178-188.
- [25] Mäemets-Allas K, Belitškin D, Jaks V. The inhibition of Akt-Pdpk1 interaction efficiently suppresses the growth of murine primary liver tumor cells [J]. *Biochem Biophys Res Comm*, 2016, 474(1): 118-125.
- [26] Li D, Mullinax J E, Aiken T, et al. Loss of PDPK1 abrogates resistance to gemcitabine in label-retaining pancreatic cancer cells [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 772.

- [27] Galzio R, Cristiano L, Fidoamore A, et al. Hypoxia modulation of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in human glioblastoma stem cells. Implications for therapy [J]. *J Cell Biochem*, 2012, 113(11): 3342-3352.
- [28] Libby C J, Tran A N, Scott S E, et al. The pro-tumorigenic effects of metabolic alterations in glioblastoma including brain tumor initiating cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1869(2): 175-188.
- [29] Laurenti G, Benedetti E, D'Angelo B, et al. Hypoxia induces peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α) and lipid metabolism peroxisomal enzymes in human glioblastoma cells [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12): 3891-3901.
- [30] Vannata B, Innocenti I, Autore F, et al. High-dose glucocorticoids plus Ofatumumab in fludarabine / alemtuzumab-resistant B-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(12): E133-E133.
- [31] Spaner E. Oral high-dose glucocorticoids and Ofatumumab in fludarabine-resistant chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 1144-1145.
- [32] Tung S, Shi Y, Wong K, et al. PPAR and fatty acid oxidation mediate glucocorticoid resistance in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 969-980.
- [33] Ah Ham S, Yoo T, Jin Lee W, et al. ADAMTS1-mediated targeting of TSP-1 by PPAR δ suppresses migration and invasion of breast cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(55): 94091-94103.
- [34] Yao P L, Morales J L, Zhu B, et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ (PPAR- γ) inhibits human breast cancer cell line tumorigenicity [J]. *Mol Can Therap*, 2014, 13(4): 1008-1017.
- [35] Cheng W Y, Huynh H, Chen P W, et al. Macrophage PPAR γ inhibits Gpr132 to mediate the anti-tumor effects of rosiglitazone [J]. *eLife*, 2016, 5. pii: e18501. doi: 10.7554/eLife.18501.
- [36] Niu Z Y, Shi Q, Zhang W L, et al. Caspase-1 cleaves PPAR γ for potentiating the pro-tumor action of TAMs [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 766.
- [37] Skrypnik N, Chen X W, Hu W, et al. PPAR α activation can help prevent and treat Non - Small cell lung cancer [J]. *Cancer Res*, 2014, 74(2): 621-631.
- [38] Xu Y L, Yang X M, Wang Z Y, et al. Estrogen sulfotransferase (SULT1E1) regulates inflammatory response and lipid metabolism of human endothelial cells via PPAR γ [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 369(1/2): 140-149.
- [39] Panigrahy D, Kaipainen A, Huang S, et al. PPAR α agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(3): 985-990.
- [40] Smallridge R C, Copland J A, Brose M S, et al. Efatutazone, an oral PPAR- γ agonist, in combination with paclitaxel in anaplastic thyroid cancer: results of a multicenter phase 1 trial [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(6): 2392-2400.
- [41] Walter I, Schulz U, Vogelhuber M, et al. Communicative reprogramming non-curative hepatocellular carcinoma with low-dose metronomic chemotherapy, COX-2 inhibitor and PPAR-gamma agonist: a phase II trial [J]. *Med Oncol*, 2017, 34(12): 192.
- [42] Kotta-Loizou I, Giaginis C, Theocharis S. The role of peroxisome proliferator-activated receptor - γ in breast cancer [J]. *ACAMC*, 2012, 12(9): 1025-1044.
- [43] Pang X J, Wei Y N, Zhang Y, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor - γ activation inhibits hepatocellular carcinoma cell invasion by upregulating plasminogen activator inhibitor-1 [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(6): 672-680.
- [44] Skelthorne-Gross G, Nicol C J B. The key to unlocking the chemotherapeutic potential of PPAR γ Ligands: having the right combination [J]. *PPAR Res*, 2012, 2012: 1-13.
- [45] Ni J, Zhou L L, Ding L et al. PPAR γ agonist efatutazone and gefitinib synergistically inhibit the proliferation of EGFR-TKI-resistant lung adenocarcinoma cells via the PPAR γ /PTEN / Akt pathway [J]. *Exper Cell Res*, 2017, 361(2): 246-256.
- [46] To K K W, Wu W K K, Loong H H F. PPAR γ agonists sensitize PTEN-deficient resistant lung cancer cells to EGFR tyrosine kinase inhibitors by inducing autophagy [J]. *Europ J Pharmacol*, 2018, 823: 19-26.
- [47] Ferrari S M, Materazzi G, Baldini E, et al. Antineoplastic effects of PPAR γ agonists, with a special focus on thyroid cancer [J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(7): 636-649.
- [48] Saez E, Tontonoz P, Nelson M C, et al. Activators of the nuclear receptor PPAR γ enhance colon polyp formation [J]. *Nat Med*, 1998, 4(9): 1058-1061.
- [49] Yamasaki D, Kawabe N, Nakamura H, et al. Fenofibrate suppresses growth of the human hepatocellular carcinoma cell via PPAR α -independent mechanisms [J]. *European J Cell Biol*, 2011, 90(8): 657-664.
- [50] Wilk A, Wyczechowska D, Zapata A, et al. Molecular mechanisms of fenofibrate-induced metabolic catastrophe and glioblastoma cell death [J]. *Mol Cell Biol*, 2015, 35(1): 182-198.
- [51] Tao T, Zhao F L, Xuan Q, et al. Fenofibrate inhibits the growth of prostate cancer through regulating autophagy

- and endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2685-2689.
- [52] Jan C I, Tsai M H, Chiu C F, et al. Fenofibrate suppresses oral tumorigenesis via reprogramming metabolic processes: potential drug repurposing for oral cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2016, 12(7): 786-798.
- [53] Hu D M, Su C J, Jiang M, et al. Fenofibrate inhibited pancreatic cancer cells proliferation via activation of p53 mediated by upregulation of LncRNA MEG3 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 471(2): 290-295.
- [54] Lian X, Wang G, Zhou H L, et al. Anticancer properties of fenofibrate: a repurposing use [J]. *J Cancer*, 2018, 9 (9): 1527-1537.
- [55] Peters J M, Shah Y M, Gonzalez F J. The role of peroxisome proliferator-activated receptors in carcinogenesis and chemoprevention [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(3): 181-195.