

TELAAH PUSTAKA

EFEK TERAPI ADJUVAN METFORMIN PADA KANKER KOLOREKTAL
(THE EFFECT OF METFORMIN ADJUVANT THERAPY ON
COLORECTAL CANCER)

Dono Pranoto¹, Catrinne Fidelia², Ardo Sanjaya³, Julia Windi Gunadi⁴, Diana Krisanti Jasaputra⁵

¹Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

³Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

⁴Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

⁵Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

Email korespondensi: dianakjasaputra67@gmail.com

ABSTRAK

Kanker kolorektal adalah suatu keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, atau keduanya. Angka kejadian kanker kolorektal menempati posisi ketiga dan menjadi penyebab kematian tersering kedua pada semua jenis kelamin. Pengobatan kanker kolorektal dengan agen kemoterapi tunggal, yaitu 5-fluorourasil atau kombinasi dengan oksaliplatin dan avastin dapat memberikan perbaikan penyakit, namun memberikan beberapa efek samping. Tujuan dari artikel ini yaitu untuk mengetahui mekanisme kerja obat metformin sebagai terapi adjuvan dalam menghambat pertumbuhan sel pada pasien kanker kolorektal. Metode yang digunakan oleh penulis dalam artikel ini adalah metode telaah pustaka, dengan mengumpulkan beberapa sumber tertulis melalui pencarian data yang di akses melalui Google scholar, Pubmed, Mendeley, dan Science direct. Hasil telaah pustaka menunjukkan bahwa terdapat beberapa mekanisme kerja obat metformin dalam menghambat proliferasi dan pertumbuhan sel, antara lain dengan aktivasi jalur AMPK, menurunkan jumlah insulin dan IGF, serta menurunkan ekspresi Inhibin β A (INHBA) yang pada akhirnya dapat menghambat mitosis sel. Simpulan dari telaah pustaka ini adalah metformin dapat dipilih menjadi terapi adjuvan dalam pengobatan kanker kolorektal karena banyaknya efek yang ditimbulkan dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Melalui telaah pustaka ini diharapkan metformin dapat dimanfaatkan sebagai terapi adjuvan pasien kanker kolorektal baik pada saat ini maupun di kemudian hari.

Kata kunci : kanker kolorektal, metformin, proliferasi sel

ABSTRACT

Colorectal cancer is a malignancy occurs in the colon, rectum, or both. The incidence of colorectal cancer occupies the third position and is the second most common cause of death in

all sexes. Treatment of colorectal cancer with a single chemotherapeutic agent, namely 5-fluorouracil or a combination with oxaliplatin and avastin can provide disease improvement, but has some side effects. The purpose of this article is to find out the mechanism of action of the drug metformin as an adjuvant therapy in inhibiting cell growth in colorectal cancer patients. The method used by the authors in this article is a literature review method, by collecting several written sources through data searches accessed via Google. scholar, Pubmed, Mendeley, and Sciencedirect. The results of the data analysis showed that there are several mechanisms of action of the drug metformin in inhibiting cell proliferation and growth, including by activating the AMPK pathway, reducing the amount of insulin and IGF, and reducing the expression of Inhibin βA (INHBA) which in turn can inhibit cell mitosis. Through this review article, it is hoped that metformin can be used as adjuvant therapy in colorectal cancer patients both now and in the future.

Keywords: colorectal cancer, cell proliferation, metformin

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit proliferasi sel menjadi abnormal dan tidak terkontrol, serta dapat melibatkan jaringan sekitarnya.¹ Hal yang biasanya tampak pada perjalanan penyakit ini dapat berupa sinyal pertumbuhan berlebihan, kegagalan dalam merespons sinyal anti pertumbuhan, apoptosis sel tidak terkontrol, potensi proliferasi sel yang tidak terbatas, angiogenesis, dan invasi jaringan sekitarnya melalui penyebaran secara hematogen atau limfogen.² Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2020, terdapat 10 juta orang meninggal akibat kanker. Penyebab terseringnya adalah kanker payudara (2,26 juta), paru (2,21 juta), dan kolorektal (1,93 juta).³ Kanker kolorektal adalah suatu keganasan yang terjadi pada kolon, rektum, atau keduanya, yang merupakan jenis kanker tersering kedua yang terdiagnosis. Risiko terjadinya pada pria adalah 1,5 kali lebih

besar dari wanita.⁴ Pola kejadian kanker kolon rerata pada usia lebih dari 50 tahun dan kebanyakan berkaitan dengan faktor lingkungan, sedangkan kanker kolon pada kelompok minoritas yaitu pada pasien dengan pola keturunan, lebih sering terjadi saat usia kurang dari 50 tahun.⁵ Kanker kolorektal didahului dengan transformasi epitel normal kolon menjadi lesi prekanker berupa adenoma dan akan berkembang menjadi karsinoma.⁴ Individu yang mengalami polip adenoma berisiko untuk mengalami displasia sel dan akan terjadi kanker kolorektal dalam waktu 10-15 tahun.⁶ Pada awalnya, kanker kolorektal cenderung asimtomatis, namun manifestasi klinik dapat muncul pada tahap selanjutnya berupa hematokezia, perut membesar, perut terasa nyeri, mual, muntah, serta gejala sistemik seperti anemia dan penurunan berat badan.⁷ Pengobatan kanker kolorektal dengan agen kemoterapi

tunggal, yaitu 5-fluorourasil atau kombinasi dengan oksaliplatin dan avastin dapat memberikan perbaikan penyakit dan meningkatkan *survival rate* pada pasien, tetapi mengakibatkan berbagai efek samping, seperti mual, muntah, anoreksia, dan penurunan imun pasien.⁸

Faktor yang dapat mendukung terjadinya kanker adalah riwayat keluarga, kelainan gen atau kromosom, diet, terapi medis, dan penyakit tertentu.⁹ Salah satu faktor yang sering meningkatkan risiko terjadinya kanker kolorektal adalah penyakit diabetes.¹⁰ Hal ini terjadi karena pada pasien diabetes terjadi resistensi insulin dan kondisi hiperglikemia yang berefek mitogenik.¹¹ Obat pilihan utama yang digunakan untuk mengobati diabetes adalah metformin, biasanya digunakan sebagai monoterapi atau kombinasi dengan obat anti diabetik lainnya.¹² Metformin adalah satu-satunya obat oral golongan biguanid yang tersedia dan merupakan obat lini pertama untuk terapi diabetes.¹³ Beberapa mekanisme kerja obat metformin yang telah diketahui sejauh ini yaitu bertindak secara spesifik pada mitokondria sel dimana metformin dapat menyebabkan aktivasi dari *AMP-dependent protein kinase* (AMPK) sehingga menstimulasi oksidasi asam lemak hepar, *uptake* glukosa, dan menurunkan proses lipogenesis serta glukoneogenesis. Selain itu, metformin juga diduga menurunkan efek

hormon glukagon, menghambat konversi laktat dan gliserol menjadi glukosa.¹⁴

Akhir-akhir ini, telah ditemukan bahwa metformin mempunyai mekanisme kerja lain sehingga dapat digunakan sebagai terapi tambahan kanker baik pada pasien diabetes dan non diabetes. Namun, hal ini masih menjadi perdebatan karena masih banyak pertanyaan mengenai mekanisme kerja pasti obat metformin terhadap penyakit kanker. Telaah pustaka ini dibuat dengan tujuan untuk mengetahui tentang mekanisme kerja obat metformin secara molekuler sebagai terapi adjuvan dalam menghambat pertumbuhan sel pada pasien yang terkena kanker kolorektal.

METODE

Metode yang digunakan adalah *narrative review* dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari pencarian literatur pada mesin pencarian Google menurut kata kunci “metformin” dan “*mechanism of action*” dan “*colorectal cancer*” dengan kriteria inklusi meliputi artikel dalam 10 tahun terakhir, akses teks lengkap, baik dalam Bahasa Inggris maupun Bahasa Indonesia.

Prosedur yang dilakukan dalam telaah pusaka ini dimulai dari pencarian artikel menurut kata kunci dan kriteria inklusi seperti di atas, lalu dilakukan skrining terhadap artikel dengan melihat judul, abstrak dan disesuaikan dengan tujuan

telaah pustaka ini untuk mendapatkan artikel yang relevan. Setelah itu, dilakukan ekstraksi data ke dalam bentuk tabel yang berisi nama penulis, tahun terbit, subjek penelitian dan temuan yang relevan, kemudian dilakukan analisis dan pembahasan dari artikel-artikel tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pencarian literatur menemukan 5 artikel yang memenuhi syarat untuk dilakukan analisis dan pembahasan pada studi pustaka ini. Hasil ekstraksi data dari kelima artikel tersebut dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 1 Artikel yang membahas metformin sebagai Terapi Adjuvan pada Kanker Kolorektal

No	Penulis	Kesimpulan
1	Jasek Kasznicki, Agnieszka Sliwinska, Józef Drzewoski, 2014 ¹⁵	Obat Metformin memiliki mekanisme kerja menginhibisi rapamycin complex 1 pada mamalia (mTORC1) dimana jalur mTOR memegang peran penting dalam metabolisme, pertumbuhan, dan proliferasi dari sel kanker itu sendiri.
2	Pouya Saraei, Ilia Asadi, Muhammad Azam Kakar, Nasroallah Moradi-Kor, 2019 ²	Efek anti karsinoma dapat tercapai dengan adanya mekanisme kerja yaitu, mengaktivasi LKB1 (liver kinase B1) dan AMPK, menghambat aktivitas mTOR, menghambat sintesis protein dan siklus sel, mencetuskan apoptosis dan autofagi oleh p53 dan p21, menurunkan level insulin darah, mengaktivasi sistem imun, menghancurkan stem cell kanker, menghambat angiogenesis
3	Fuming Zi, Huapu Zi, Yi Li, Jingsong He, Qingzhi Shi, Zhen Cai, 2018. ¹¹	Suatu studi in vitro mendemonstrasikan bahwa metformin dapat mengaktivasi AMPK (<i>AMP-inducible protein kinase</i>) dan menyebabkan penurunan protein p70S6K/pS6 sehingga pertumbuhan sel tumor dapat dihambat.
4	Puji Indah Permatasari, 2020 ¹⁶	Metformin akan menyebabkan gangguan pada rantai respirasi di mitokondria sehingga rasio AMP/ATP meningkat. Akibatnya, terjadilah aktivasi jalur AMPK. Hambatan pada glukoneogenesis oleh AMPK mengurangi keluaran glukosa dari hepar dan penurunan jumlah insulin dalam darah. Efek metformin yang menurunkan kadar insulin berperan dalam aktivitas anti kanker, khususnya kanker kolorektal karena insulin memiliki efek mitogenik yang tinggi
5	Qing Xiao, Jiani Xiao, Jiaqi Liu, Jiaxin Liu, Guang Shu, Gang Yin, 2022 ¹⁷	Mekanisme kerja lain metformin dalam menghambat pertumbuhan sel pada kanker kolorektal adalah dengan menekan transduksi sinyal pada TGF- β /PI3K/Akt sehingga memberikan efek inhibisi terhadap proliferasi sel.

Mekanisme metformin dalam menghambat pertumbuhan kanker masih banyak diperdebatkan karena masih melibatkan banyak jaras. Namun, saat ini

telah banyak studi retrospektif yang menunjukkan peran potensial metformin sebagai agen anti kanker. Metformin berefek dalam menghambat pertumbuhan

sel pada kanker kolorektal dengan berbagai mekanisme.¹⁵ Metformin dapat memodulasi jalur sinyal dalam proses proliferasi, apoptosis, dan metabolisme sel, misalnya regulasi antara AMPK, GSK-3 β , PPAR- γ yang terlibat dalam anti-angiogenik, anti-invasif, dan anti-proliferatif.⁸ Dalam studi secara *in vivo*, efek metformin dalam menghambat kanker kolorektal berhubungan dengan inhibisi pertumbuhan polip di usus. Pada sebuah studi, penggunaan metformin dengan dosis 250 mg/kg/hari selama 10 minggu diduga dapat menurunkan ukuran polip usus.¹⁸

Saat ini, banyak studi *in vitro* dan *in vivo* telah menyatakan bahwa kerja metformin yang berefek anti kanker adalah dengan memediasi *5'adenosine monophosphate (AMP)-activated protein kinase (AMPK)/mammalian target of rapamycin (mTOR)* dan *insulin-like growth faktor* yang dimana jalur ini memodulasi inflamasi dan menghambat pertumbuhan tumor pada kolon.¹⁵

Secara umum, terdapat beberapa mekanisme kerja metformin dalam menghambat pertumbuhan sel kanker. Pertama, metformin mengaktifasi AMPK, yang merupakan komponen penting dalam proses metabolisme sel. Pengaktifan ini melibatkan beberapa protein lain, misalnya *enzyme liver kinase B1 (LKB1)*. Awalnya, metformin menginhibisi kompleks pertama dari proses transpor elektron di mitokondria

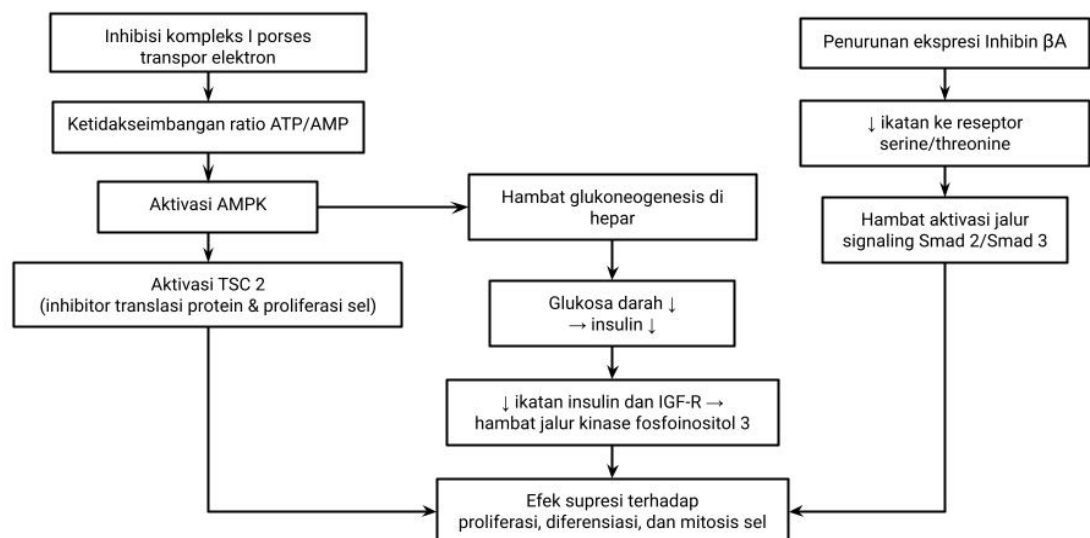
sehingga terjadi gangguan respirasi oksidatif dan ketidakseimbangan rasio ATP/AMP. Akibatnya, terjadi aktivasi LKB1 dan AMPK. Efek dari aktivasi AMPK meliputi aktivasi dari *tuber sclerosis complex/tuberin-2 (TSC2)*, merupakan suatu inhibitor pada jalur mTOR yang penting dalam proses translasi protein sel, proliferasi sel, dan regulasi apoptosis sel. Pada akhirnya, aktivasi dari LKB1/AMPK/TSC 2 berperan sangat penting dalam mensupresi proliferasi sel yang berlebihan.⁸

Insulin diduga dapat memicu tumorigenesis dengan memengaruhi jaringan epitel melalui interaksinya pada reseptor insulin, yaitu IGF-R.¹⁹ Saat terjadinya ikatan antara insulin dan reseptor insulin atau reseptor lain yang menyerupai reseptor insulin, maka akan mengaktifasi jalur kinase fosfoinositol 3 yang akan memicu pertumbuhan dan proliferasi sel.²⁰ Dengan penggunaan metformin, proses signalling faktor pertumbuhan dapat ditekan sehingga menurunkan risiko timbulnya kanker.^{19,20} Metformin dapat menurunkan jumlah insulin di sirkulasi melalui aktivasi AMPK yang fungsinya untuk menghambat transkripsi gen glukoneogenesis di hepar dan menstimulasi ambilan glukosa oleh otot sehingga mengurangi kadar gula darah dan kadar insulin.²¹ Aktivasi jalur AMPK ini ditentukan oleh perbandingan AMP/ATP sel. Metformin akan menyebabkan gangguan pada rantai respirasi di

mitokondria sehingga rasio AMP/ATP meningkat. Akibatnya, terjadilah aktivasi jalur AMPK.²² Selanjutnya, terjadi proses katabolisme yang menghasilkan ATP, misalnya glikolisis dan beta oksidasi asam lemak serta menekan penggunaan ATP melalui hambatan pada glukoneogenesis, sintesis protein, dan biosintesis kolesterol. Hambatan pada glukoneogenesis oleh AMPK ini dapat mengurangi keluaran glukosa dari hepar dan diikuti oleh penurunan jumlah insulin dalam darah.²³ Efek metformin yang menurunkan kadar insulin ini memiliki peran utama dalam aktivitas anti kanker, khususnya kanker kolorektal karena insulin memiliki efek mitogenik yang tinggi.¹⁶

Dalam beberapa dekade terakhir, telah diketahui bahwa ekspresi Inhibin β A (INHBA) berkaitan dengan kondisi malignansi, seperti kanker gaster, kanker nasofaringeal, dan kanker kolorektal.²⁴⁻²⁶ Hasil observasi menunjukkan bahwa

semakin tinggi kadar INHBA, maka semakin buruk pula prognosis pasien kanker kolorektal.²⁷ Mekanisme kerja lain metformin dalam menghambat pertumbuhan sel pada kanker kolorektal menitikberatkan pada penurunan ekspresi Inhibin β A (INHBA).²⁵ Inhibin β A merupakan bagian dari superfamili TGF- β . Dua subunit INHBA akan membentuk activin A yang berguna untuk aktivasi jalur signaling Smad2/Smad 3 dengan cara berikatan ke *serine/threonine kinase* reseptor yang fungsinya untuk mengatur pertumbuhan dan diferensiasi sel.²⁸ Metformin juga diduga dapat menekan transduksi sinyal pada TGF- β /PI3K/Akt sehingga memberikan efek inhibisi terhadap proliferasi sel.¹⁷ Mekanisme kerja metformin sebagai terapi adjuvan pada kanker kolorektal dapat dilihat pada gambar berikut ini.



Gambar 1 Mekanisme metformin sebagai terapi adjuvan pada kanker kolorektal

KESIMPULAN

Metformin merupakan obat pilihan pertama untuk mengobati diabetes melitus tipe II yang sering digunakan. Di samping penggunaannya sebagai terapi diabetes, metformin juga banyak diteliti karena memiliki mekanisme kerja lain, yaitu dapat menghambat proliferasi sel kanker, khususnya kanker kolorektal. Sebenarnya, peran metformin ini masih kontroversial dan banyak diperdebatkan. Akan tetapi, seiring dengan banyaknya penelitian, telah ditemukan beberapa mekanisme kerja metformin sebagai agen anti kanker. Mekanisme tersebut adalah regulasi jalur AMPK, GSK-3 β , PPAR- γ yang terlibat dalam peran anti-angiogenik, anti-invasif, dan anti-proliferatif. Selain itu, metformin dapat mensupresi ekspresi INHBA yang dapat menjadi prediktor prognosis pada kanker kolorektal. Efek metformin yang menurunkan level insulin dalam darah juga memberikan efek yang baik dalam menurunkan proliferasi sel karena insulin memiliki efek mitogenik yang tinggi. Oleh karena itu, metformin dapat dipertimbangkan menjadi terapi adjuvan pada pasien kanker kolorektal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Pernyataan penulis bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Universitas Kristen Maranatha yang telah menyediakan dukungan dana dalam pembuatan serta penerbitan telaah pustaka ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kalyanaraman B. Teaching the basics of cancer metabolism: Developing antitumor strategies by exploiting the differences between normal and cancer cell metabolism. Vol. 12, Redox Biology. Elsevier B.V.; 2017. p. 833–42.
2. Saraei P, Asadi I, Kakar MA, Moradi-Kor N. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. Cancer Manag Res [Internet]. 2019 [cited 2023 Apr 1];11:3295. Available from: /pmc/articles/PMC6497052/
3. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data | UICC [Internet]. [cited 2023 Aug 24]. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
4. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafar AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (review). Mol Clin Oncol. 2021 Dec 1;15(6).

5. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Dieste AP, Cerrada E, Yoldi MJR. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Jan 19 [cited 2023 Apr 1];18(1). Available from: [/pmc/articles/PMC5297828/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35297828/)
6. Knowlton CA, Mackay MK, Speer TW, Vera RB, Arthur DW, Wazer DE, et al. Colon Cancer. *Encyclopedia of Radiation Oncology* [Internet]. 2023 Jun 3 [cited 2023 Aug 24];77–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
7. Duan B, Zhao Y, Bai J, Wang J, Duan X, Luo X, et al. Colorectal Cancer: An Overview. *Gastrointestinal Cancers* [Internet]. 2022 Sep 30 [cited 2023 Aug 25];1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586003/>
8. Kamarudin MNA, Sarker MMR, Zhou JR, Parhar I. Metformin in colorectal cancer: molecular mechanism, preclinical and clinical aspects. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2019 Dec 12 [cited 2023 Apr 1];38(1). Available from: [/pmc/articles/PMC6909457/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36909457/)
9. Mbemi A, Khanna S, Njiki S, Yedjou CG, Tchounwou PB. Impact of gene–environment interactions on cancer development. *Vol. 17, International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2020. p. 1–15.
10. Yu GH, Li SF, Wei R, Jiang Z. Diabetes and Colorectal Cancer Risk: Clinical and Therapeutic Implications. *Vol. 2022, Journal of Diabetes Research*. Hindawi Limited; 2022.
11. Zi F, Zi H, Li Y, He J, Shi Q, Cai Z. Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy. *Oncol Lett* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2023 Apr 1];15(1):683. Available from: [/pmc/articles/PMC5772929/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35772929/)
12. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Vol. 11, Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2020.
13. Baker C, Retzik-Stahr C, Singh V, Plomondon R, Anderson V, Rasouli N. Should metformin remain the first-line therapy for treatment of type 2 diabetes? *Vol. 12, Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. SAGE Publications Ltd; 2021.
14. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2023 Apr 1];60(9):1759–1769.

- 1];60(9):1577. Available from: [/pmc/articles/PMC5552828/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2552828/)
15. Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. Vol. 2, Annals of Translational Medicine. AME Publishing Company; 2014.
16. Permatasari Indah P. View of The Role of Metformin as Therapy in Colorectal Cancer [Internet]. 2020 [cited 2023 Aug 16]. p. 1–5. Available from: <https://www.journalofmedula.com/index.php/medula/article/view/70/31>
17. Xiao Q, Xiao J, Liu J, Liu J, Shu G, Yin G. ARTICLE Metformin suppresses the growth of colorectal cancer by targeting INHBA to inhibit TGF- β /PI3K/AKT signaling transduction. [cited 2023 Aug 16]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04649-4>
18. Tomimoto A, Endo H, Sugiyama M, Fujisawa T, Hosono K, Takahashi H, et al. Metformin suppresses intestinal polyp growth in ApcMin/+ mice. Cancer Sci. 2008;99(11):2136–41.
19. Hua H, Kong Q, Yin J, Zhang J, Jiang Y. Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: A challenge for cancer therapy. Vol. 13, Journal of Hematology and Oncology. BioMed Central Ltd.; 2020.
20. Brahmkhatri VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: Novel targeted therapies. Vol. 2015, BioMed Research International. Hindawi Limited; 2015.
21. J. Quinn B, Kitagawa H, M. Memmott R. Repositioning metformin for cancer prevention and treatment. Trends in Endocrinology & Metabolism. Cell Press [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Aug 16];24(9):469–80. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.tem.2013.05.004>
22. Rey V, Tamargo-Gómez I. From Kinases to Diseases: Investigating the Role of AMPK in Human Pathologies. Kinases and Phosphatases. 2023 Aug 1;1(3):181–205.
23. Galdieri L, Gatla H, Vancurova I, Vancura A. Activation of AMP-activated protein kinase by metformin induces protein acetylation in prostate and ovarian cancer cells. Journal of Biological Chemistry. 2016 Nov 25;291(48):25154–66.
24. LIU G jie, HU X, Jia Y, Huo B, Yang L, Liu F. Identification of INHBA as a Potential Biomarker for Gastric

- Cancer by Comprehensive Analysis. 2020.
25. Li X, Yu W, Liang C, Xu Y, Zhang M, Ding X, et al. INHBA is a prognostic predictor for patients with colon adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2020 Apr 15;20(1).
 26. Peng S, Wang J, Zhang W, Li H, Xu L. INHBA knockdown inhibits proliferation and invasion of nasopharyngeal carcinoma SUNE1 cells in vitro [Internet]. Vol. 13, *Int J Clin Exp Pathol*. 2020. Available from: www.ijcep.com/
 27. He Z, Liang J, Wang B. Inhibin, beta A regulates the transforming growth factor-beta pathway to promote malignant biological behaviour in colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Aug 16];39(2):258–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cbf.3573>
 28. Namwanje M, Brown CW. Activins and inhibins: Roles in development, physiology, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016 Jul 1;8(7).