

Metformin – nová hvězda onkologické léčby?

Petra Tesařová

Onkologická klinika 1. LF a VFN, Praha

Biguanidy jsou léky určené pro terapii hyperglykemie u diabetu 2. typu. V poslední době se ukazuje, že nejčastěji předepisovaný biguanid metformin vykazuje také protinádorový účinek. Jeho možné využití v protinádorové léčbě podporují epidemiologické, preklinické a klinické studie. Příznivé ovlivnění karcinomu prsu a tlustého střeva by mohlo souviset s primární schopností metforminu snižovat hladinu cirkulujícího inzulínu, ale metformin má nepochybně i přímý cytostatický efekt, který se uskutečňuje prostřednictvím inhibice mTOR (mammalian target of rapamycin) signální dráhy a bloádou syntézy proteinů. Využití metforminu v protinádorové léčbě nebo chemoprevenci nádorů ale ukáže teprve budoucnost.

Klíčová slova: zhoubný nádor, diabetes mellitus, metformin, mTOR, AMPK.

Metformin – a new star in cancer treatment?

Metformin, an oral biguanide antidiabetic drug, is the most widely prescribed agent for treatment of type 2 diabetes. The drug mainly works by lowering glucose production by the liver, and thus lowering fasting blood glucose. Metformin acts as an insulin sensitizer, which leads to inhibition of gluconeogenesis in the liver, and has been found to be beneficial especially in overweight patients with diabetes. Metformin use has been postulated to contribute to a reduced risk of pancreatic, prostate, ovarian, and breast cancers. Metformin's mechanism of action was examined recently and determined to be initiated by metformin's role as an adenosine 5'-mono-phosphate-activated protein kinase (AMPK) activator through a tumor suppressor protein kinase known as LKB-1, which regulates AMPK levels. Activation of AMPK has been shown to suppress the mammalian target of the rapamycin (mTOR) signaling pathway, leading to antiproliferative and antiangiogenic effects.

Key words: cancer, diabetes mellitus, metformin, mTOR, AMPK.

Onkologie 2012; 6(2): 82–84

Vývoj biguanidů

Biguanidy metformin, fenformin a buformin byly extrahovány z rostliny *Galega officinalis* (jestřabina lékařská) a byly původně využívány k léčbě hyperglykemie u diabetu 2. typu. Vývar z rostliny byl používán u diabetické polyurie nebo halitózy, sladkého zápachu z úst, u diabetiků již ve starém Egyptě a ve středověku. V roce 1920 byly biguanidy identifikovány jako účinné látky z jestřabiny, a to pomohlo k jejich zavedení do léčby diabetu 2. typu už koncem 50. let. Přestože se fenformin a buformin pro toxicitu v podobě časté laktátové acidózy přestaly v 70. letech používat, metformin (N', N'-dimethylbiguanide) je doposud často indikovaným lékem se zhruba 120 miliony předepsaných balení na světě za rok. Metformin byl pro léčbu diabetu široce používán v Evropě od roku 1957, v Británii v roce 1958, v Kanadě v roce 1972, v USA v roce 1995. Je také účinný v léčbě polycystických ovarií a slibné se zdají i jeho protinádorové účinky. Jeho potenciální protinádorový efekt byl odhalen na základě studií s diabetickými pacienty s malignitou (1).

Mechanismus účinku biguanidů

Metformin aktivuje enzym adenosinmonofosfát (AMP) – proteinovou kinázu, který je klíčovým buněčným regulátorem glukózového a lipidového

metabolismu a je odpovědný za citlivost buněk k působení inzulínu tím, že ovlivňuje inzulínovou signální cestu. Metformin tedy zvyšuje citlivost tkání na inzulín. V hepatocytech je potlačena gluconeogeneze, ve svalových a tukových buňkách se zlepšuje utilizace glukózy ovlivněním glukózových transportérů. Na snížení hladiny glykemie se podílí i zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení vstřebávání glukózy ze střeva. Zlepšením citlivosti na inzulín se snižuje hyperinzulinemie. Metformin též zlepšuje lipidový profil a trombolytickou aktivitu, zlepšuje průtok krve organismem, snižuje cévní permeabilitu a má i antioxidační vlastnosti. Při léčbě metforminem můžeme očekávat především snížení glykemie nalačno, ale i pokles glykovaného hemoglobinu HbA1c (2). Na rozdíl od sekretagog inzulínu, při užívání metforminu nedochází k nárůstu tělesné hmotnosti. Je lékem první volby u pacientů s vyjádřenou inzulínovou rezistencí a hyperinzulinemií, měl by být nasazován co nejdříve po stanovení diagnózy diabetu 2. typu, (pokud snížíme inzulínovou rezistenci ve fázi ještě dostatečné funkce β -buněk pankreatu, dojde k lepší metabolické kontrole a zpomalíme fázi úbytku sekrece inzulínu). Nejčastějšími nežádoucími účinky v průběhu léčby metforminem jsou dyspeptické obtíže, zejména nadýmání a průjem, jejichž výskyt lze eliminovat vzestupnou titrací dávky. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem uží-

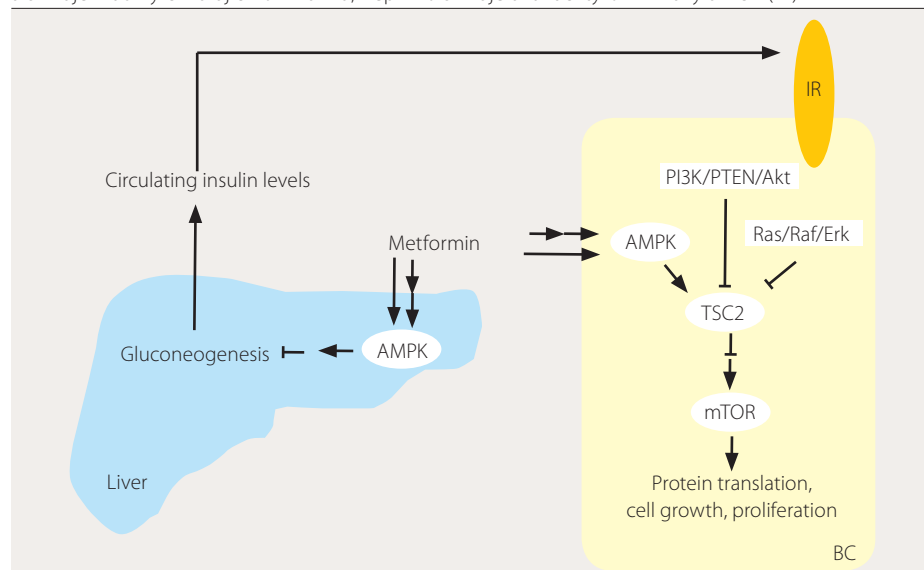
vání metforminu je riziko vzniku laktátové acidózy, tedy závažné komplikace s vysokou mortalitou. Tomuto riziku je však možné předcházet důsledným dodržováním kontraindikací. Kontraindikace léčby metforminem jsou všechny stavy s tkáňovou hypoxií, která vede ke zvýšené produkci laktátu, tj. např. srdeční a respirační nedostatečnost, porucha funkce jater a ledvin, alkoholismus (3).

Metformin a zhoubný nádor

Možnost využít metformin v onkologické léčbě se začala rýsovat na základě výsledků retrospektivních epidemiologických studií u diabetických nemocných s nádorem (4). Řada těchto studií zjistila sníženou incidenci zhoubných nádorů u pacientů léčených metforminem ve standardní dávce (1500–2250 mg za den u dospělých) a také sníženou úmrtnost na ně (5). Rozsáhlá epidemiologická studie s 2529 ženami s karcinomem prsu prokázala vyšší počet patologických kompletních remisí (pCR) u diabetických pacientek léčených metforminem v době neoadjuvatní chemoterapie (24 % vs. 8 %), ačkoliv ke zlepšení DFS (disease free survival) po 3 letech sledování nedošlo (6). Studie s nemocnými s karcinomem prostaty a diabetem žádný benefit nezaznamenala (7).

V současné době probíhá i řada prospektivních studií u pacientů se zhoubným nádorem,

Obrázek 1. Přímý a nepřímý účinek metforminu na nádor; metformin aktivuje AMPK, což vede ke stabilizaci TSC2 a inhibici mTORC1 signalizace a proteinové syntézy. Metformin může také přímo ovlivňovat mTOR nezávisle na AMPK a TSC2. Metformin zvyšuje citlivost tkání k inzulinu, redukuje jaterní glukoneogenezi a snižuje hladiny cirkulujícího inzulinu, nepřímo snižuje aktivaci tyrozinokinázy a PI3K (21)



AMPK = AMP-aktivovaná proteinová kináza; 4E-BP1 = eukaryotický iniciační faktor 4E-vázající protein-1; LKB1 = jaterní kináza B1; mTORC1 = mammalian target of rapamycin komplex 1; PI3K = fosfatidylinositol-3-kináza; PKB/Akt = protein kináza B; PTEN = fosfatáza a tensinový homolog schází na chromozomu 10; Rheb = Ras homolog enriched in brain; S6K = ribozomální protein S6 kináza; TSC2 = komplex tuberózní sklerózy 2

kteří nemají diabetes. Například nízké dávky metforminu (250 mg/denně) redukovaly významně proliferativní aktivitu střevního epitelu a množství aberantních krypt jako marker kolorektálního karcinomu u nediabetických pacientů (8). Zhodnocení probíhající studie s neoadjuvatně podávaným metforminem prokázala jeho účinnost na snížení proliferativní aktivity nádoru a indukci apoptózy i jeho bezpečnost (9). Metformin prokázal také signifikantní inhibiční protinádorový účinek na myších modelech. V buněčných kulturách snižuje metformin proliferaci nádorových buněk karcinomu prsu, prostaty, endometria, tlustého střeva, vaječníků i gliomů (10).

Ve studiích s buněčnými liniemi lidského karcinomu prsu (MCF-7, BT-474 a SKBR-3) způsobil metformin inhibici buněčné proliferace, redukoval formaci buněčných kolonií a způsobil zastavu buněčného cyklu v nádoru. Tento proces je většinou řízen cestou MAPK, ATK a mTOR inhibice a opakuje se i v erbB2 pozitivních buňkách. Na základě těchto výsledků probíhají v současné době klinické studie. Ve fázi III adjuvantní studie Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Early-Stage Breast Cancer NCIC MA.32 byla posuzována adjuvantní léčba metforminem oproti standardní terapii v adjuvanci časného karcinomu prsu stadia I a II u 3 500 žen. V observačních studiích u diabetiků je metformin spojen se statisticky významnou 31% redukcí rizika zhoubných nádorů a 30% statisticky nevý-

znamnou redukcí karcinomu prsu v porovnání s nediabetickou populací (11).

Účinek metforminu na nádorovou proliferaci je spojen s aktivací AMPK, která tlumí aktivitu mTOR a syntézy proteinů, což vede ke snížení aktivity receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR), Src. a snižuje expresi cyklinů a zvyšuje expresi p27. U některých buněk, především triple negativního karcinomu prsu, některých linií endometriálního karcinomu a gliomů je metformin schopen indukovat apoptózu (12).

Některé studie ukazují i možný efekt metforminu na vznik a vývoj nádoru ovlivněním buněk iniciujících zhoubné bujení. Tkáňové kultury buněk karcinomu prsu, ovlivněné metforminem, ztrácejí schopnost formovat se v nádor u myši a u HER2 pozitivních nádorů v kombinaci s herceptinem zvyšují protinádorový účinek (13). Zaznamenan byl i inhibiční vliv metforminu na epiteliálně-mezenchymální tranzici (EMT) epitelových buněk karcinomu prsu, tedy potenciálně protektivní efekt na metastazování nádoru. Metformin redukuje růst celé řady nádorových implantátů karcinomu prsu, prostaty a tlustého střeva u transgenních myši. Metformin také inhibuje vývoj chemicky indukovaných nádorů plic a střevních prekanceróz u myši (14).

Mechanismus protinádorového účinku metforminu

Protinádorový účinek metforminu je přímý (inzulin independentní) a nepřímý (na inzulinu

závislý). Nepřímý účinek je způsoben AMPK, která inhibuje transkripci klíčových genů glukoneogeneze v játrech a stimuluje vychytávání glukózy ve svalch, což snižuje hladinu glukózy nalačno i hladinu inzulinu (15). Snížení inzulinu metforminem působí protinádorově prostřednictvím snížení mitogenního a proliferativního účinku inzulinu na nádorové buňky, které často exprimují inzulinový receptor. Obezita a vysoká hladina inzulinu jsou negativním prognostickým faktorem řady nádorů, například karcinomu prsu, prostaty a tlustého střeva (16). Metformin může snižovat negativní dopad inzulinu na vývoj a růst zhoubného nádoru. Metformin v rámci klinické studie snižoval hladinu cirkulujícího inzulinu o 22 % a zvyšoval citlivost k inzulinu o 25 % u nediabetických žen s karcinomem prsu, což je jedním z možných mechanismů protinádorového účinku (17).

Přímý, na inzulinu nezávislý účinek metforminu vychází z LKB1 řízené aktivace AMPK a redukce signálu mTOR a syntézy proteinů nádorové buňky (obrázek 1). AMPK působí fosforylací AMPK a aktivuje nádorový supresorový komplex tuberózní sklerózy 2 (TSC2, tuberin), který negativně reguluje aktivitu mTOR. Ten je klíčovým mechanismem ovlivňujícím růstové faktory a nutriční signály a je kritickým mediátorem fosfatidylinositol-3-kinázy/protein kinázy B/Akt (PI3K/PKB/Akt). Tato metabolická cesta je jednou z nejčastěji poškozených metabolických cest u lidských zhoubných nádorů (18).

Perspektivy využití metforminu u zhoubných nádorů

Klinická bezpečnost, dobře zdokumentovaná farmakodynamika a nízká cena předurčuje metformin stát se ideálním kandidátem protinádorové léčby. Přibývající klinické, preklinické a epidemiologické důkazy o protinádorovém účinku zvýšily značně zájem o jeho využití v prevenci a léčbě zhoubných nádorů. Epidemiologické studie, které první prokázaly potenciální protinádorový účinek metforminu, jsou poznamenány skutečností, že zahrnují jen nemocné s diabetem a zhoubným nádorem. Studie na buněčných kulturách a na myších modelech mají zase problém v nefyziologických dávkách metforminu. Nové fyziologické in vitro modely budou nejspíše postačovat pro plné pochopení funkce a účinku metforminu u zhoubných nádorů a pomohou k přípravě optimálních klinických studií, jejichž cílem by mělo být vytipovat správné nádory, pacienty a odhadnout jejich citlivost k metforminu. Současná preklinická data naznačují, že pacienti s hyperinzulinémií a nádorem s expresí inzulinového receptoru, LK

B1 a TSC2 by mohli z léčby metforminem spíše profitovat, než ti s normální hladinou inzulinu a bez exprese příslušných receptorů na povrchu nádoru (19). Výsledkem nových klinických studií u onkologických pacientů bez diabetu by měla být identifikace biomarkerů, které by predikovaly přínos léčby metforminem. Zatím probíhá řada studií u pacientů s karcinomem prostaty, prsu, endometria a pankreatu. Předmětem testování je i využití metforminu v chemoprevenci prekanceróz a léčbě minimální reziduální nemoci (20). Rutinní využívání metforminu pro léčbu pacientek s karcinomem prsu v adjuvanci je ještě předčasné a bude možná vhodné pro určitou podskupinu nemocných. Například pro nemocné s latentním diabetem. Pokud se odhalí diabetes 2. typu u nemocných se zhoubným nádorem, je ale metformin jistě vhodnou volbou pro jeho léčbu.

Literatura

- Witters LA. The blooming of the French lilac. *J Clin Invest* 2001; 108: 1105–1107.
- Ben Sahra I, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Bost F. Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol Cancer Ther* 2010; 9: 1092–1099.
- Gallagher EJ, LeRoith D. Diabetes, cancer and metformin connections of metabolism and cell proliferation. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1243: 54–68.
- Rotella CM, Monami M, Mannucci E. Metformin beyond diabetes: new life for an old drug. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 307–315.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330: 1304–1305.
- Jiralspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, Hsu L, Hung MC, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3297–3302.
- Patel T, Hruby G, Badani K, Abate-Shen C, McKiernan JM. Clinical outcomes after radical prostatectomy in diabetic patients treated with metformin. *Urology* 2010; 76: 1240–1244.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, Sugiyama M, Sakai E, Uchiyama T, Suzuki K, Iida H, Sakamoto Y, Yoneda K, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Inamori M, Nakagama H, Nakajima A. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res* 2010; 3: 1077–1083.
- Hadad SM, Dewar JA, Elseedawy E, Jordan LB, Purdie C, Bray SE, Thompson AM. Gene Signature of metformin actions on primary breast cancer within a window of opportunity randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl.): 560.
- Dowling RJ, Zakikhani M, Fantus IG, Pollak M, Sonenberg N. Metformin inhibits mammalian target of rapamycin-dependent translation initiation in breast cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67: 10804–10812.
- Goodwin PJ, Stambolic V, Lemieux J, Chen BE, Parulekar WR, Gelmon KA, Hershman DL, Hobday TJ, Ligibel JA, Mayer IA, Pritchard KI, Whelan TJ, Rastogi P, Shepherd LE. Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(1): 215–220.
- Liu B, Fan Z, Edgerton SM, Deng XS, Alimova IN, Lind SE, Thor AD. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells. *Cell Cycle* 2009; 8: 2031–2040.
- Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Barco SD, Martin-Castillo B, Menendez JA. The anti-diabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011.
- Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Cufi S, Del Barco S, Martin-Castillo B, Menendez JA. Metformin regulates breast cancer stem cell ontogeny by transcriptional regulation of the epithelial-mesenchymal transition (EMT) status. *Cell Cycle* 2010; 9: 3807–3814.
- Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A, Vigneri R. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 23–37.
- Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 71–76.
- Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 501–505.
- Markman B, Atzori F, Perez-Garcia J, Tabernero J, Baselga J. Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics. *Ann Oncol* 2010; 21: 683–691.
- Bost F, Sahra IB, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF. Metformin and cancer therapy. *Curr Opin Oncol* 2012; 1: 103–108.
- Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci* 2012; 122(6): 253–70.
- Ferrari C, Zakikhani M, Cox ME, Gleave ME, Pollak MN. McGill University, Montreal, QC, Canada; University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; Vancouver Prostate Centre, Vancouver, BC, Canada Rationale for metformin in prostate cancer ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2010 Abstrakt 83.

Článek přijat redakcí: 20. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 5. 3. 2012

doc. MUDr. Petra Tesařová, CSc.

Onkologická klinika 1. LF UK a VFN

U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2

petra.tesarova@lf1.cuni.cz