

## Metformina w chorobach nowotworowych

### *Metformin in cancer*

**Natalia Neumann, Katarzyna Korzeniowska**

Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Metformina, najczęściej obecnie przepisywany lek hipoglikemiczny, stosowana jest w terapii cukrzycy typu 2 od 1957 roku. Wieloletnie badania kliniczne potwierdzają jej skuteczność, bezpieczeństwo oraz wskazują na wiele korzystnych efektów metabolicznych. W dzisiejszych czasach zwraca się również uwagę na właściwości pleiotropowe metforminy oraz jej protekcyjny wpływ na układ sercowo-naczyniowy. Prowadzone aktualnie badania koncentrują się na poznawaniu wielokierunkowego działania metforminy. W przyszłości przyczynić się one mogą do szerszego zastosowania metforminy w prewencji cukrzycy typu 2, nowotworów złośliwych, choroby Alzheimer'a, a także w terapii cukrzycy typu 1 i zespołu policystycznych jajników. Artykuł wskazuje na potencjalne możliwości wykorzystania leku w onkologii. (*Farm Współ* 2012; 5: 46-48)

*Słowa kluczowe: metformina, choroby nowotworowe*

### Abstract

Metformin, currently the most frequently prescribed hypoglycemic drug, has been used in type 2 diabetes treatment since 1957. Long-term clinical trials confirm its efficacy and safety as well as indicate various beneficial metabolic effects of metformin. Nowadays the pleiotropic activity of metformin is highlighted with its protective action towards the cardiovascular system. At present the research is done to study the omnidirectional potential of metformin. In future it can lead to the wider use of metformin in prevention of type 2 diabetes, malignant neoplasms, Alzheimer's disease, and in treatment of type 1 diabetes and polycystic ovary syndrome. The article points out the potential possibility of metformin utilization in oncology. (*Farm Współ* 2012; 5: 46-48)

*Keywords: metformin, cancer*

Metformina to pochodna biguanidu, doustny lek hipoglikemiczny stosowany w terapii cukrzycy typu 2. Badania United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) [[1] dostarczyły danych na temat korzystnego wpływu przyjmowania metforminy na rokowanie pacjentów z cukrzycą typu 2. Mimo że metformina jest stosowana od ponad 50 lat, mechanizm jej działania wciąż nie został dokładnie poznany. Obecnie rozważa się 3 potencjalne mechanizmy działania metforminy. Po pierwsze ta pochodna biguanidu powoduje zmniejszenie wątrobowej produkcji glukozy poprzez zahamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy. Następnie wymienia się oddziaływanie metforminy na tkankę

mięśniową poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów na insulinę, poprawę obwodowego pobierania glukozy i zwiększenie jej zużycia. Wreszcie sugeruje się, że jej działanie odbywa się poprzez opóźnienie jelitowego wchłaniania glukozy [2].

Metformina jest dziś najczęściej przepisywanym lekiem przeciwhiperglykemicznym w Europie, Stanach Zjednoczonych oraz wielu innych krajach. Zgodnie z wytycznymi towarzystw diabetologicznych - europejskiego (EASD, European Association for the Study of Diabetes) i amerykańskiego (ADA, American Diabetes Association) metformina jest lekiem z wyboru w terapii cukrzycy typu 2 i powinna być stosowana na każdym

etapie rozwoju choroby [3,4].

Pleiotropowe działanie metforminy obejmuje jej wpływ na profil lipidowy osocza, zmniejszenie stresu oksydacyjnego, a także zwiększenie aktywności fibrynolitycznej osocza.

Metformina działa korzystnie na gospodarkę lipidową redukując stężenie triacylogliceroli, zmniejszając stężenia cholesterolu całkowitego oraz frakcji cholesterolu VLDL i LDL, przy jednoczesnym zwiększaniu udziału frakcji cholesterolu HDL. Należy przy tym podkreślić, że niska wartość cholesterolu HDL, specyficzna dla pacjentów ze słabo wyrównaną cukrzycą typu 2, uważana jest za istotny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Metformina wywiera także efekt przeciwwkrzepowy poprzez zmniejszanie stężenia inhibitora aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1). Substancja wykazuje również bezpośrednie działanie stabilizujące płytki krwi.

Nasilony stres oksydacyjny towarzyszy wielu chorobom, w tym również cukrzycy typu 2. Metformina redukuje uszkodzenie śródbłonna naczyniowego wynikające ze szkodliwego działania wolnych rodników i peroksydacji lipidów. Korzystny wpływ na poziom produktów peroksydacji lipidów wynika najprawdopodobniej z poprawy kontroli glikemii. Lek ten wykorzystuje się obecnie także w leczeniu kobiet z rozpoznaniem zespołem policystycznych jajników (PCOS) i towarzyszącą insulinoopornością [7].

W 2010 roku American Diabetes Association i American Cancer Society podało do publicznej wiadomości fakt, iż metformina zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe [8]. Zainteresowanie tym tematem wzrosło po opublikowaniu w 2005 r. pracy, która pokazała, że osoby leczone metforminą chorują na raka rzadziej niż pacjenci przyjmujący inne leki przeciwcukrzycowe [9]. Od tamtej pory mnożą się kolejne prace analizujące tę zależność. Dla przykładu, w badaniach na myszach metformina spowodowała 72-procentowy spadek częstości wystąpienia nowotworu płuc u zwierząt poddanych działaniu dymu tytoniowego [11].

Trwają spekulacje dotyczące możliwego mechanizmu odpowiedzialnego za powyższe korzyści. Hiperinsulinemia charakterystyczna dla cukrzycy typu 2, wspólnie z insulinopodobnym czynnikiem wzrostu (insulin-like growth factor-1, IGF-1), uznawana jest za stymulator procesu nowotworzenia [12]. Pośrednie

przeciwnowotworowe działanie metforminy można więc wyjaśnić właśnie poprzez jej działanie redukujące hiperinsulinemię.

Jak wiadomo, wpływ metforminy na procesy komórkowe jest bardzo różnorodny. Zbadano, że metformina powoduje w komórkach nowotworowych apoptozę oraz zatrzymuje cykl komórkowy w różnych fazach [13]. Przy czym zauważono, że zdrowe komórki nabłonka gruczołu piersiowego są odporne na działanie metforminy [14], a komórki macierzyste raka są eliminowane przez metforminę *in vitro* nawet w bardzo małych stężeniach [15]. Okazuje się również, że ta pochodna biguanidu wywołuje stres energetyczny w komórce poprzez gwałtowny spadek stężenia ATP [14]. Przypuszcza się, że metformina wpływa na oś AMPK/mTOR i tym samym reguluje odpowiedź komórki na stres metaboliczny. Dochodzi wtedy do autofagii komórki [16].

Lek ten ma także potencjał, aby zapobiegać powstawaniu przerzutów. Metformina hamuje migrację komórek nowotworowych poprzez redukcję aktywności enzymów, które wykorzystuje guz, aby naciekać otaczające tkanki - metaloproteinaz 2 i 9 [17]. Dodatkowo pochodna biguanidu może znaleźć zastosowanie jako adiuwant w chemioterapii. Zbadano na modelu mysim, że metformina wzmacnia antyproliferacyjne działanie cisplatyny, paklitakselu oraz tamoksifenu na komórki raka piersi, płuc i prostaty [18]. Wyniki tego badania wskazują na szansę redukcji dawek standardowych cytostatyków i tym samym zmniejszenie ich ogólnej toksyczności. Zanim jednak lek zastosuje się w warunkach klinicznych, istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych etapów eksperymentów i badań, ponieważ stwierdzono także niekorzystne działanie metforminy jako adiuwantu w chemioterapii białaczek i glejaków [19].

Adres do korespondencji:

Natalia Neumann

Zakład Farmacji Klinicznej

Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 53

✉ npn@tlen.pl

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

**Piśmiennictwo**

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
2. Metformax - charakterystyka produktu leczniczego
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2009;52:17-30.
4. Agnieszka Kapłon-Cieślicka, Krzysztof J. Filipiak. Metformina - dlaczego jest preferowanym lekiem przeciw cukrzycowym? *Choroby Serca i Naczyń* 2011;8:78-85.
5. Marzena Grzybowska, Joanna Bober, Maria Olszewska. Metformina – mechanizmy działania i zastosowanie w terapii cukrzycy typu 2. *Postepy Hig Med Dosw* 2011;65:277-85.
6. Danuta Galicka-Latała, Maciej T. Malecki. Metformina – stary lek o nowym obliczu. *Przew Lek* 2007;4:31-42.
7. Serdyńska-Szuster Monika, Banaszewska Beata, Spaczyński Robert i wsp. Wpływ leczenia metforminą na wykładniki zaburzeń krzepnięcia u kobiet z zespołem policystycznych jajników i insulinoopornością. *Ginekol Pol* 2012;82:259-64.
8. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207-21.
9. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005;330:1304-5.
10. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000;275:223-8.
11. Memmott RM, Mercado JR, Maier CR, et al. Metformin prevents tobacco carcinogen: induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010;3:1066-76.
12. Gallagher EJ, Leroith D. Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology* 2011;152:2546-51.
13. Yasmeen A, Beauchamp MC, Piura E, et al. Induction of apoptosis by metformin in epithelial ovarian cancer: involvement of the Bcl-2 family proteins. *Gynecol Oncol* 2011;121:492-8.
14. Zhuang Y, Miskimins WK. Metformin induces both caspase-dependent and poly (ADP-ribose) polymerase-dependent cell death in breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2010;9:603-15.
15. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tschlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res* 2009;69:7507-11.
16. El-Mir MY, Nogueira V, Fontaine E, et al. Dimethylbiguanide inhibits cell respiration via an indirect effect targeted on the respiratory chain complex I. *J Biol Chem* 2000;275:223-8.
17. Hwang YP, Jeong HG. Metformin blocks migration and invasion of tumour cells by inhibition of matrix metalloproteinase-9 activation through a calcium and protein kinase Calpha-dependent pathway: phorbol-12-myristate-13-acetate-induced/extracellular signal-regulated kinase/activator protein-1. *Br J Pharmacol* 2010;160:1195-211.
18. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. Metformin decreases the dose of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types. *Cancer Res* 2010;71:3196-201.
19. Janjetovic K, Vucicevic L, Misirkic M, et al. Metformin reduces cisplatinmediated apoptotic death of cancer cells through AMPK-independent activation of AKT. *Eur J Pharmacol* 2011;651:41-50.