

Nowe oblicza metforminy, część I: nowotwory przełyku, żołądka i trzustki – przegląd literatury

New faces of metformin, part I: esophageal, gastric and pancreatic cancers – a literature review

Natalia Rozłonkowska¹, Natalia Kostewicz¹, Agnieszka Karbownik²

¹ Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Opiekun Koła Naukowego: dr hab. n. farm. Edyta Szalek, prof. UM

² Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Metformina jest skutecznym lekiem przeciwcukrzycowym, od lat stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 2. Obecnie naukowcy zwracają także uwagę na jej korzystne działanie w terapii nowotworów. Mechanizm działania przeciwnowotworowego biguanidu jest bardzo złożony i wciąż nie do końca poznany. Jednak w wielu przeprowadzonych badaniach zauważa się korzystny wpływ leku na skuteczność terapii pacjentów onkologicznych. W poniższej pracy skupiono się na przedstawieniu aktualnej wiedzy na temat stosowania metforminy w terapii raka przełyku, żołądka i trzustki. Lek ten wykazuje działanie antyproliferacyjne w stosunku do komórek ww. nowotworów, a także wpływa na ich cykl komórkowy. Metformina może także hamować angiogenezę nowotworową m.in. poprzez wpływ na czynnik VEGF. Dodatkowo lek zmniejsza inwazję i migrację komórek rakowych, co ogranicza ryzyko choroby przerzutowej. Jednak pomimo bardzo obiecujących badań na liniach komórkowych oraz zwierzętach, wyniki badań u ludzi często są niejednoznaczne. Dlatego ważne jest, aby kontynuować badania nad zastosowaniem metforminy w leczeniu nowotworów, aby potwierdzić skuteczność jej stosowania. (*Farm Współ* 2022; 15: 40-49) doi: 10.53139/FW.20221502

Słowa kluczowe: metformina, terapia adjuwantowa, rak przełyku, rak żołądka, rak trzustki

Abstract

Metformin is an effective antidiabetic drug that has been used for years in the treatment of type 2 diabetes. Nowadays, scientists also notice its beneficial effects in cancer therapy. The mechanism of the anti-tumor activity of metformin is very complicated and still not fully understood. However, many studies show a beneficial effect of the drug in the treatment of cancer patients. This article shows current knowledge about the use of metformin in the treatment of esophageal, gastric, and pancreatic cancer. The drug has an antiproliferative activity to all the above-mentioned tumor cells and affects their cell cycle. Metformin may inhibit neoplastic angiogenesis, including the influence on VEGF. In addition, the drug reduces the invasion and migration of cancer cells, which reduces the risk of metastatic disease. Despite very promising research in cell lines and animals, the results of human studies are often inconclusive. Therefore, it is essential to continue research on the use of metformin in cancer treatment to confirm its effectiveness. (*Farm Współ* 2022; 15: 40-49) doi: 10.53139/FW.20221502

Keywords: metformin, adjuvant therapy, esophageal cancer, gastric cancer, pancreatic cancer

Wstęp

Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym, należącym do grupy biguanidów. Pierwsze przesłanki o działaniu przeciwhiperglukemicznym tych związków

pojawiły się już na początku XX wieku [1]. Od tego czasu przeprowadzono wiele badań nad skutecznością owych substancji, czego skutkiem jest postrzeganie metforminy jako leku bardzo dobrze obniżającego poziom glukozy we krwi i jednocześnie stosunkowo bezpiecznego. Cechy

te spowodowały, że stanowi ona lek pierwszego wyboru w farmakoterapii cukrzycy typu 2. Badania nad tą substancją jednak ciągle trwają i wskazują na jej korzystne działanie również w innych schorzeniach. Uważa się, że metformina może być z powodzeniem stosowana w chorobach układu sercowo-naczyniowego, psychiatrycznych i onkologicznych, a dodatkowo wpływa na spowolnienie procesu starzenia organizmu czy ułatwia zmniejszenie masy ciała [2,3]. Stwierdzono, że lek ten obniża ryzyko zachorowania m.in. na raka wątroby, trzustki i piersi [4,5], hamuje wzrost już istniejących komórek nowotworowych, a także zmniejsza śmiertelność w przebiegu raka jajnika, endometrium czy jelita grubego [6]. Praca ta, będąca częścią cyklu, przybliży aktualny stan wiedzy na ten temat.

Głównym wskazaniem do stosowania metforminy jest cukrzyca typu 2. Mechanizm przeciwhiperglykemicznego działania tego leku polega na pośredniej aktywacji AMPK (kinaza aktywowana 5'AMP, ang. *5'AMP-activated protein kinase*). Jest to enzym, z grupy kinaz, odgrywający kluczową rolę w metabolizmie lipidów, węglowodanów i białek [7]. Metformina blokując kompleks 1 łańcucha oddechowego, prowadzi do zaburzenia równowagi ATP/ADP (adenozyno-5'-trifosforan/adenozyno-5'-difosforan, ang. *adenosine 5'-triphosphate/adenosine 5'-diphosphate*) co skutkuje zwiększeniem ilości AMP (adenozyno-5'-monofosforan, ang. *adenosine 5'-monophosphate*) i aktywacją AMPK [8]. W wyniku pobudzenia enzymu m.in. zwiększa się wychwyty glukozy przez transportery GLUT1 i GLUT4 (transportery glukozy typu 1 i 4, ang. *glucose transporters 1 and 4*), a także glikoliza. Aktywacja AMPK powoduje również zahamowanie mTORC1 (kompleks 1 ssaczego celu rapamycyny, ang. *mammalian target of rapamycin complex 1*) co skutkuje zmniejszeniem glukoneogenezy. Wszystkie te mechanizmy prowadzą do obniżenia poziomu glukozy we krwi.

Cukrzyca typu 2 wiąże się z podwyższonym ryzykiem zachorowania na nowotwory. Zależność tą zaobserwowano zwłaszcza w stosunku do raka wątroby, trzustki, piersi, pęcherza moczowego, okrężnicy czy endometrium [9]. Uważa się, że jest to wynik nasilonej produkcji insuliny i IGF-1 (insulinopodobny czynnik wzrostu 1, ang. *insulin-like growth factor 1*) w organizmie diabetyka. Receptory insulinowe oraz IGF-1R (receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu 1, ang. *insulin-like growth factor 1 receptor*) ulegają wzmożonej ekspresji w komórkach nowotworowych. Zwiększona dostępność ligandów prowadzi do łatwiejszej akty-

wacji owych receptorów, a co za tym idzie proliferacji komórek [10,11]. Zauważono jednak, że u chorych stosujących metforminę ryzyko zachorowania na raka jest zmniejszone w porównaniu z osobami nieleczonymi, bądź przyjmującymi insulinę czy pochodne sulfonilomocznika [12]. Aczkolwiek należy zachować ostrożność stosując metforminę w leczeniu skojarzonym z wybranymi TKIs (inhibitory kinazy tyrozynowej, ang. *tyrosine kinase inhibitors*), bowiem zaobserwowano, że obniża ona skuteczność terapii sorafenibem. Wynika to prawdopodobnie z faktu, że oba leki hamują ten sam szlak mTOR, co prowadzi do wystąpienia oporności na sorafenib [13].

Mechanizm działania przeciwnowotworowego metforminy jest złożony. Jak wcześniej wspomniano, hamuje ona kompleks mitochondrialny 1. Prowadzi to do zmniejszonej produkcji ATP i przestawienia metabolizmu komórki na proces glikolizy beztlenowej. Działanie to powoduje, że komórki nowotworowe, które mają zwiększone zapotrzebowanie na energię, nie są zdolne do dalszej proliferacji [14]. Wiadomo także, że metformina prowadzi do aktywacji AMPK, a kolejno hamowania szlaku mTOR. Skutkuje to zmniejszeniem ilości czynników 4E-BP (białko wiążące eukaryotyczny czynnik inicjacji translacji 4E, ang. *eukaryotic translation initiation factor 4E-binding protein*) oraz S6K (kinaza białkowa S6, ang. *protein S6 kinase*), co w konsekwencji redukuje syntezę białek w komórkach nowotworowych i nasila ich apoptozę [15]. Ponadto aktywacja AMPK hamuje powstawanie kwasów tłuszczowych koniecznych do wzrostu komórek rakowych [9]. Metformina wywiera również efekt epigenetyczny. Pobudzenie AMPK powoduje acetylację białek histonowych jak i niehistonowych, co prowadzi do zwiększonej transkrypcji genów supresorowych nowotworów [16]. Dodatkowo metformina wywiera pośrednie działanie przeciwnowotworowe, wynikające z obniżenia poziomu glukozy, a kolejno insuliny we krwi. Zapobiega to wzrostowi komórek nowotworowych w opisanym wcześniej mechanizmie związanym z aktywacją receptorów insulinowych [15].

Nowotwory przełyku

Rak przełyku jest nowotworem o wysokiej śmiertelności, z pięcioletnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym około 15-25%. Wynika to z późnego rozpoznania choroby, częstego występowania przerzutów a także oporności na standardowe leczenie [17,18]. Ponadto jest jednym z najczęściej występujących nowotwo-

rów na świecie, a liczba zachorowań wciąż wzrasta. Wyróżniamy dwa główne typy histopatologiczne: gruczolakorak (EAC, ang. *esophageal adenocarcinoma*) oraz rak płaskonabłonkowy przełyku (ESCC, ang. *esophageal squamous-cell carcinoma*). Do niedawna dominującym był ESCC, jednak zauważono zwiększoną zapadalność na EAC i obecnie to on jest najpopularniejszym nowotworem przełyku [19]. Zaobserwowano także, że rak przełyku częściej pojawia się u mężczyzn niż u kobiet, a zachorowalność w różnych regionach świata jest niejednorodna, przy czym najczęściej występuje w Azji. W związku z tak częstą zapadalnością na ten nowotwór i jego dużą śmiertelnością zaczęto poszukiwać leków wspomagających terapię, bądź działających profilaktycznie. Jedną z analizowanych substancji jest metformina.

W badaniach *in vitro* wykazano, że lek ten w sposób zależny od dawki hamuje proliferację komórek gruczolakoraka przełyku [17]. Pod wpływem metforminy zaobserwowano w nich zmniejszoną ilość cykliny D1. Jest to białko, które bierze udział w regulacji cyklu komórkowego, a jego ekspresja jest zwiększona w komórkach nowotworowych. Stanowi regulator CDK4 oraz CDK6 (kinaza cyklino-zależna 4 i 6, ang. *cyclin-dependent kinases 4 and 6*), których aktywność konieczna jest do przejścia fazy G1/S cyklu komórkowego. Zmniejszenie przez metforminę stężenia cykliny D1 skutkowało więc zredukowaniem liczby komórek w fazie S oraz G2-M cyklu komórkowego. Na tej podstawie stwierdzono, że metformina hamuje przejście z fazy G0 (fazy spoczynku) do fazy G1 (fazy wzrostowej). W badaniu tym wykazano także redukcję VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego, ang. *vascular endothelial growth factor*), TIMP-1 i TIMP-2 (tkankowe inhibitory metaloproteinaz 1 i 2, ang. *tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2*), co może wskazywać na działanie antyangiogenne leku. Podobne wyniki zaobserwowano także w badaniu na komórkach raka płaskonabłonkowego przełyku [20]. Inne doświadczenie potwierdziło dawkozależne zahamowanie proliferacji komórek nowotworowych, a także wpływ metforminy na cykl komórkowy [18]. Dodatkowo wykazano, że lek zwiększa stężenie białka p53, będącego supresorem nowotworowym. Stwierdzono, że działanie antyproliferacyjne substancji nie jest związane z aktywacją AMPK, a za jej cel molekularny uznano białko USP7 (ang. *ubiquitin-specific protease 7*). Jest to specyficzna proteaza ubikwitynowa, powodująca odłączenie reszty ubikwityny od substratu. Jak wiadomo poliubikwitynizacja powiązana jest z degradacją białek, enzym stabilizuje więc cząsteczkę i zapobiega jej degradacji.

Metformina zwiększając ekspresję proteazy ubikwitynowej stabilizuje jej substrat - białko p53. Unieczynnienie USP7 przez oligonukleotydy siRNA zniosło działanie antyproliferacyjne metforminy, co potwierdza jego ważną rolę w tym procesie. Działanie przeciwnowotworowe tego biguanidu wykazano również w badaniu *in vivo* na myszach. Stwierdzono zahamowanie wzrostu guza o 47% u zwierząt, którym podawano lek, w porównaniu z próbą kontrolną [17]. Dodatkowo dowiedziono, że metformina uwrażliwia komórki nowotworowe na działanie 5-fluorouracylu przez wpływ na sygnalizację PI3K/mTOR (kinaza 3-fosfatidyloinozytolu, ang. *phosphatidylinositol 3-kinase*) [21]. Może być także stosowana jako leczenie wspomagające w terapii cisplatyną, ponieważ zwiększa jej działanie antyproliferacyjne [22]. Metformina ma również wpływ na mikrośrodowisko immunologiczne guza. U pacjentów leczonych tą substancją zauważono podwyższony poziom limfocytów T CD8+ oraz limfocytów B CD20+. Zwiększona została także ilość makrofagów hamujących nowotwór CD11c oraz zmniejszona liczba makrofagów promujących rozwój nowotworu CD163+. Pozytywny wpływ metforminy na mikrośrodowisko immunologiczne guza można wykorzystać w immunoterapii ESCC [23]. Jeśli chodzi o działanie profilaktyczne metforminy wyniki badań są niejednoznaczne. U osób rasy kaukaskiej, stosujących metforminę, nie stwierdzono zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka przełyku, natomiast zauważono znaczącą redukcję tego ryzyka u Azjatów [24,25]. Metformina nie wpłynęła także na proliferację czy apoptozę komórek przełyku, co wykluczyło ją z chemoprewencji raka wywołanego przełykiem Baretta [26].

Nowotwory żołądka

Rak żołądka plasuje się tuż za podium w klasyfikacji najczęściej występujących nowotworów. Co roku chorobę tą diagnozuje się u blisko miliona osób na całym świecie. Cechuje się ona wysoką śmiertelnością, z pięcioletnim wskaźnikiem przeżycia wynoszącym w Europie 10-30%. Tak samo jak w przypadku nowotworów przełyku, rak żołądka dotyka częściej mężczyzn niż kobiety. Natomiast regionami świata o największej zachorowalności są Azja i Europa Wschodnia, a także Ameryka Środkowa i Południowa. Wyróżniamy dwa podstawowe podtypy nowotworów żołądka: jelitowy i rozlany. Przy czym zauważono spadek występowania typu jelitowego, a zwiększoną zapadalność na podtyp rozlany. Jeśli chodzi o lokalizację nowotworu, częściej rozwija się on w części

proksymalnej niż dystalnej żołądka. Czynniki zwiększające ryzyko zachorowania to zakażenie bakterią *H. pylori*, wirusem *Epsteina-Barra*, spożywanie alkoholu, palenie papierosów czy obciążony wywiad rodzinny [27]. W leczeniu nowotworu żołądka, oprócz operacji, w zaawansowanym stadium można stosować chemioterapię lub radioterapię, jednak skuteczność takiego działania jest niska [28]. Z tego powodu ważne jest znalezienie substancji, która wspomogłaby leczenie tego typu nowotworów. Jednym z leków badanych w tym celu jest metformina.

W warunkach *in vitro* stwierdzono działanie antyproliferacyjne biguanidu na komórki raka żołądka [28]. Podobnie jak w przypadku raka przełyku metformina hamowała przejście komórek z fazy G0 do G1. Badanie to także potwierdzono w warunkach *in vivo*, które wykazały zahamowanie wzrostu guza o 41% u myszy leczonych metforminą w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo stwierdzono, że lek hamuje przerzuty do otrzewnej [29]. W innym badaniu natomiast dowiedziono, że biguanid indukuje apoptozę komórek gruczolakoraka żołądka, przez wpływ na AMPK oraz szlak mTOR/AKT (kinaza białkowa B, ang. *protein kinase B*) [30]. Zauważono również, że metformina może hamować angiogenezę wywołaną zmniejszoną ekspresją PTPRD (białkowy receptor fosfatazy tyrozynowej typu D, ang. *Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type D*), w komórkach nowotworowych żołądka oraz dodatkowo zwiększać ekspresję tego enzymu. Jak wiadomo, zmniejszona ekspresja PTPRD związana jest z wyższym stopniem zaawansowania nowotworu oraz większym prawdopodobieństwem przerzutów [31]. Wykazano także, że metformina stymuluje wydzielanie Calml3 (białko podobne do kalmoduliny 3, ang. *calmodulin-like protein 3*) z fibroblastów związanych z nowotworem (TAF, ang. *tumour-associated fibroblasts*). TAF pełnią ważną rolę w proliferacji komórek, przerzutach oraz oporności na terapię. Zwiększenie wydzielania Calml3 z fibroblastów przyczynia się do zahamowania rozrostu guza [32]. Dowiedziono dodatkowo, że metformina może hamować wzrost bakterii *H. pylori*, zakażenie które jest ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów żołądka [33]. Ponadto metformina działa przez aktywację AMPK, co hamuje HNF4α (hepatocytowy czynnik jądrowy 4α, ang. *hepatocyte nuclear factor 4α*). Jest to czynnik transkrypcyjny wykazujący wzmożoną ekspresję w komórkach nowotworowych, pełniący rolę w proliferacji komórek. Zahamowanie HNF4α prowadzi do blokady cyklu komórkowego oraz zmniejszenia roz-

rostu nowotworu [34]. Metformina może także wpływać na komórki macierzyste raka żołądka i zatrzymywać ich zdolność do regeneracji [35]. Lek w sposób zależny od AMPK hamuje również szlak *Sonic hedgehog*, a także zmniejsza poziom białek Gli-2 i Gli-3 [36]. Stwierdzono, że szlak ten jest nadaktywny w komórkach nowotworowych, natomiast Gli jest onkogenem związanym z glejakiem, także zaangażowanym w szlaku Shh (szlak *Sonic hedgehog* ang. *hedgehog signaling pathway*) [37]. Według niektórych badaczy połączenie metforminy z cisplatyną i rapamycyną zwiększa efektywność leczenia w porównaniu z monoterapią tymi lekami [38]. Natomiast stosowanie cisplatyny, adriamycyny czy paklitakselu w połączeniu z metforminą zwiększa liczbę komórek nowotworowych ulegających apoptozie [39]. Łączenie metforminy z cisplatyną budzi jednak wątpliwości, gdyż w innym badaniu stwierdzono, że biguanid może obniżyć działanie chemioterapii [40]. Jak wiadomo cukrzyca typu 2 powoduje zwiększone prawdopodobieństwo zachorowania na nowotwory, w tym raka żołądka [41]. Jednak stwierdzono, że leczenie metforminą zmniejsza to ryzyko, zwłaszcza wśród populacji azjatyckiej [42,43]. Ochronne działanie leku było szczególnie widoczne u pacjentów stosujących go przez co najmniej 2 lata. Co więcej w jednym z badań ustalono, że diabetycy leczeni metforminą są mniej narażeni na raka żołądka niż osoby bez cukrzycy [44]. Dodatkowo u cukrzyków po eradykacji bakterii *H. pylori*, przyjmowanie tego leku spowodowało zmniejszenie prawdopodobieństwa zachorowania na nowotwór żołądka o 51% [45]. Również wśród pacjentów po gastrektomii stosowanie metforminy wiązało się z poprawą skuteczności leczenia. U pacjentów tych rzadziej występowały nawroty choroby, a także zmniejszona była wśród nich śmiertelność [46].

Nowotwory trzustki

Rak trzustki stanowi 7. najczęstszą przyczynę śmierci z powodu nowotworów na świecie. Największą zapadalność i jednocześnie umieralność na tą chorobę obserwuje się w krajach wysoko rozwiniętych [47]. 5 letni wskaźnik przeżycia pacjentów jest zmienny w zależności od regionu świata, jednak nie wynosi więcej niż 10% [48]. Tak wysoka śmiertelność wynika z późnego wykrycia choroby, gdyż wczesne stadium nowotworu przebiega często bezobjawowo [49]. Dodatkowo ograniczone są metody leczenia raka trzustki. Głównym sposobem terapii jest resekcja narządu, a następnie stosowanie chemioterapii, jednak

działania te mają niską skuteczność [50]. Najczęściej występującym typem nowotworu trzustki jest gruczolakorak, wyróżniamy także guzy neuroendokrynne oraz zewnątrzwydzielnicze trzustki [47]. Według statystyk częściej na raka trzustki chorują mężczyźni, a większość nowych przypadków występuje u osób powyżej 55 roku życia [48]. Innymi czynnikami ryzyka są palenie papierosów, przewlekłe zapalenie trzustki, spożywanie alkoholu oraz otyłość [49]. Ze względu na to, że nowotwory trzustki stanowią poważny problem zdrowotny konieczne stało się poszukiwanie leków wspomagających ich terapię. Tak jak w przypadku wyżej opisywanych nowotworów, metformina jest jedną z substancji analizowanych w tym kierunku.

W badaniach na komórkach raka trzustki dowiedziono, że metformina hamowała ich proliferację zależnie od dawki i czasu. Tak jak w przypadku powyżej opisywanych nowotworów, lek zwiększał ilość komórek w fazie G0/G1 a zmniejszał w fazie S cyklu komórkowego. Dodatkowo zwielokrotnieniu uległa ilość komórek ulegających apoptozie [51]. Co więcej zaobserwowano, że metformina zwiększa przekazywanie sygnału przez STING (stymulator genów interferonu, ang. *stimulator of interferon genes*), za pośrednictwem hamowania szlaku AKT. Białko STING kontroluje poziom limfocytów T w mikrośrodkowisku guza. Lek aktywuje więc szlak STING/IRF3/IFN- β (stymulator genów interferonu/czynnik regulatorowy interferonu 3/interferon β , ang. *stimulator of interferon genes/interferon regulatory factor-3/interferon β*), co jest odpowiedzialne za przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną organizmu i zwiększenie poziomu limfocytów T CD8⁺ i CD4⁺ [52]. Stwierdzono także, że metformina może hamować przerzuty raka trzustki. Lek poprzez aktywację AMPK powoduje fosforylację HNF4G (hepatocytowy czynnik jądrowy 4G, ang. *hepatocyte nuclear factor 4 gamma*) i kolejno jego degradację. Białko to odgrywa ważną funkcję w procesie migracji komórek, metformina więc hamując jego ekspresję zmniejsza przerzuty. Testy *in vitro* potwierdziły, że lek hamuje migrację i inwazję komórek PDAC, jednak efekt ten zaobserwowano tylko w liniach komórkowych wykazujących zmniejszoną ekspresję SMAD4 – genu regulującego ekspresję HNF4G. Doświadczenia na myszach wykazały, że leczenie metforminą znacznie zmniejszyło liczbę przerzutów do wątroby i wydłużyło czas przeżycia w porównaniu z próbą kontrolną (log-rank P = 0,034). U pacjentów z niedoborem SMAD4 leczonych metforminą odsetek

nowotworów o niskim stopniu zaawansowania (stadium IA, IB i IIA) był wyższy niż w grupie kontrolnej (60,9% w porównaniu z 31,7%). Pacjenci mieli także dłuższy czas przeżycia niż chorzy nieleczeni metforminą (log-rank P = 0,022) [53]. Biguanid wpływa także na komórki macierzyste raka trzustki zwiększając ich apoptozę, a także zatrzymując ich powstawanie [54]. Stwierdzono również, że metformina uwrażliwia komórki nowotworowe na działanie promieniowania, co może poprawić skuteczność radioterapii raka trzustki [55]. W badaniach na myszach wykazano, że metformina hamuje rozwój PDAC (gruczolakorak przewodowy trzustki, ang. *pancreatic ductal adenocarcinoma*), przez zmniejszenie występowania zmian przednowotworowych. Dodatkowo hamowała rozwój nowotworu u myszy z indukowanym zapaleniem trzustki, stanowiącym czynnik ryzyka rozwoju raka oraz zmniejszała zwłóknienie narządu wywołane zapaleniem. Metformina zmniejszała także proliferację komórek nowotworowych przez zahamowanie szlaku STAT3 (przebieg sygnału i aktywator transkrypcji, ang. *signal transducer and activator of transcription*). Stosowanie leku zmniejszyło wielkość guza, naciekanie jamy brzusznej a także wydłużyło przeżycie zwierząt [56]. Stwierdzono, że połączenie metforminy z kwasem acetylosalicylowym synergistycznie zwiększa skuteczność profilaktyki raka trzustki poprzez wpływ na szlaki AMPK i mTOR [54]. Jednak dodanie metforminy do terapii gemcytabiną i erlotynibem nie miało wpływu na poprawę leczenia [57]. Dodatkowo stwierdzono, że metformina hamuje apoptozę komórek nowotworowych wywołaną gemcytabiną [58]. Jeśli chodzi o skuteczność stosowania metforminy u ludzi w raku trzustki wyniki badań są niejednoznaczne. Stwierdzono, że lek może wydłużać przeżywalność u chorych na raka cierpiących także na cukrzycę [55,56]. Dodatkowo zwiększa przeżywalność u chorych poddanych usunięciu trzustki [61]. W innym badaniu zauważono, że metformina poprawia przeżywalność tylko u pacjentów z zapaleniem trzustki, nie ma natomiast wpływu na długość życia chorych na raka [62]. W badaniu klinicznym nie wykazano korzystnego wpływu metforminy w terapii raka trzustki, a czas całkowitego przeżycia nie różnił się znacząco między grupą kontrolną i badaną [63]. Co więcej stwierdzono, że dowody z 16 badań kohortowych nie są wiarygodne ze względu na występujący błąd „czasu nieśmiertelności” i w związku z tym metformina nie ma wpływu na przeżycie chorych z rakiem trzustki [64].

Tabela 1. Zestawienie badań z wykorzystaniem metforminy w nowotworach przełyku, żołądka i trzustki
 Table 1. Summary of studies with the use of metformin in esophagus, stomach, and pancreas cancers

Badanie	Typ badania	Obiekt badań	Rodzaj nowotworu	Schemat dawkowania	Odpowiedź na metforminę
Fujihara S. i wsp. (2015) [17]	-in vitro	-linie komórkowe OE19, OE33, SK-GT4 i OACM5 (ludzkich komórek gruczolakoraka przełyku)	gruczolakorak przełyku	-komórki traktowane stężeniami 1, 5 lub 10 mmol/l metforminy przez 72 h -0 lub 2 mg metforminy dootrzewnowo przez 2 tygodnie, 5 razy w tygodniu	-hamowanie proliferacji ludzkich komórek gruczolakoraka przełyku, hamowanie przejścia komórek z fazy G ₀ -G ₁ do fazy S cyklu komórkowego -hamowanie proliferacji komórek in vivo, zmniejszenie wzrostu guza o 47%
Xu Y. i Lu S. (2013) [18]	-in vivo in vitro	-nagie myszy poddane implantacji komórkami OE19 linie komórkowe raka przełyku Eca-109 i TE-1	nowotwór przełyku	komórki traktowane stężeniami 0, 0.5, 2, 5, 10 lub 20mM metforminy	zahamowanie wzrostu komórek w sposób zależny od dawki, zwiększony procent komórek w fazie G1/G0 i niższy procent komórek w fazie S
Wang S. i wsp. (2020) [23]	badanie kliniczne II fazy	pacjenci z rozpoznany ESCC w wieku 18-75 lat, z planowaną resekcją chirurgiczną bez chemioterapii neoadiuwantowej	rak płaskonabłonkowy przełyku (ESCC)	46 pacjentów otrzymywało 250 mg metforminy na dobę, a 42 otrzymywało placebo, przez okres 7 do 14 dni do resekcji guza	metformina w małych dawkach nie miała bezpośredniego wpływu na proliferację i apoptozę komórek ESCC, zwiększała naciek limfocytów T CD8 i limfocytów B CD20 w ludzkim ESCC
Chak A. i wsp. (2015) [26]	badanie kliniczne II fazy	pacjenci powyżej 18 r.ż. z potwierdzonym przełykiem Barretta	nowotwór przełyku	tydzień 1: 500 mg/dzień tydzień 2: 1000 mg/dzień tydzień 3: 1500 mg/dzień tygodnie 4-12 (+/- 7 dni): 2000 mg/dzień	nie zmieniła dostrzegalnie proliferacji nabłonka ani apoptozy w tkankach przełyku
Kato K. (2012) [28]	-in vitro -in vivo	-linie komórek ludzkiego raka żołądka MKN1, MKN45 i MKN74 -nagie myszy poddane implantacji komórkami MKN74	nowotwór żołądka	-komórki traktowane stężeniami 0, 1, 5 i 10 mmol/L metforminy, test proliferacji komórek przeprowadzono 3 dni po dodaniu środków -1 i 2 mg metforminy wstrzykiwano dootrzewnowo przez 4 tygodnie, 5 razy w tygodniu	-zależne od dawki hamowanie proliferacji komórek, hamowanie progresji cyklu komórkowego z fazy G ₀ -G ₁ do fazy S -zahamowanie wzrostu guza o 41%, leczenie 2 mg metforminy znacząco hamowało wzrost guza w porównaniu z myszami leczonymi 1 mg metforminy
Sekino N. i wsp. (2018) [29]	-in vitro -in vivo	-ludzkie linie komórkowe GC MKN1, MKN45 i KATO-III -nagie myszy Balb/C z podanymi komórkami MKN45-GFP	nowotwór żołądka	-komórki eksponowano na różne stężenia metforminy (0,01 do 30 mM) przez 72 godziny -5 mg metforminy/mysz dootrzewnowo, terapię prowadzono przez 35 dni	-hamowanie proliferacji komórek we wszystkich liniach GC -hamowanie przerzutów do otrzewnej

Badanie	Typ badania	Obiekt badań	Rodzaj nowotworu	Schemat dawkowania	Odpowiedź na metforminę
Chen K. i wsp. (2017) [56]	<i>in vivo</i>	myszki Pdx1-Cre, myszy LSL-Kras ^{G12D} i myszy Trp53	gruczolakorak przewodowy trzustki (PDAC)	myszy leczono codziennie metforminą (200 mg/kg) przez 4 tygodnie przez zgłębnik	hamowanie rozwoju guza wywołanego przewlekłym zapaleniem trzustki, zmniejszenie zwłóknienia u myszy z przewlekłym zapaleniem trzustki, zmniejszenie obciążenia guzem i przedłużenie przeżycia u myszy KPC
Zhao H.W. i wsp. (2020) [51]	<i>in vitro</i>	ludzkie komórki raka trzustki PANC-1	nowotwór trzustki	komórki traktowane stężeniami 1, 2, 5, 5, 10, 20, 40 i 60 mM metforminy przez 24, 48, i 72 h	hamowanie proliferacji ludzkich komórek raka trzustki PANC-1 w sposób zależny od stężenia i czasu
Kordes S. i wsp. (2015) [57]	badanie kliniczne II fazy	pacjenci powyżej 18 r.ż. z zaawansowanym rakiem trzustki	nowotwór trzustki	tydzień 1: 500 mg metforminy dwa razy na dobę tydzień 2: 1000 mg metforminy dwa razy na dobę łącznie z gemcytabiną dożylnie (1000 mg/m ²) w dniach 1., 8. i 15. co 4 tygodnie i doustnie erlotynib (100 mg) raz na dobę	dodanie metforminy nie poprawiło wyników leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki leczonych gemcytabiną i erlotynibem
Reni M. i wsp. (2016) [63]	badanie kliniczne II fazy	pacjenci w wieku 18-75 lat z potwierdzonym przerzutowym rakiem gruczolowym trzustki	przerzutowy rak gruczolowy trzustki	PEXG co 4 tygodnie w połączeniu lub nie z 2 g metforminy dziennie Schemat PEXG cisplatyna i epirubicyna 30 mg/m ² każdy w dniach 1 i 15, kapecytabina 1250 mg/m ² w dniach 1 do 28, gemcytabiny w dawce 800 mg/m ² w dniach 1 i 15, steroidy, 8 mg, co 2 tygodnie, leczenie podawano przez 6 miesięcy	dodanie metforminy nie poprawiło wyników leczenia chorych na raka trzustki z przerzutami leczonych standardową terapią systemową

Podsumowanie

Metformina jest znanym od lat lekiem stosowanym z powodzeniem w terapii cukrzycy typu 2. W ostatnich latach dostrzeżono duży potencjał tego leku w leczeniu także innych schorzeń, w tym onkologicznych. Przeprowadzono wiele badań, zarówno *in vitro* jak i *in vivo* dotyczących skuteczności stosowania biguanidu w terapii nowotworów. W tej pracy skupiono się na zebraniu informacji dotyczących wykorzystania metforminy w leczeniu nowotworów przełyku, żołądka i trzustki. Są to nowotwory o wysokiej śmiertelności z racji tego ważne jest znalezienie substancji, która wspomagałaby ich leczenie. W każdym rodzaju komórek nowotworowych stwierdzono zależność od dawki działania antyproliferacyjne metforminy, a także zatrzymanie przejścia komórek z fazy G0 do fazy G1 cyklu komórkowego. Lek wykazywał również działanie antyangiogenne poprzez wpływ na VEGF, TIMP-1 i TIMP-2 czy PTPRD. Stwierdzono, że biguanid ogranicza inwazję i migrację komórek, przyczyniając się do zmniejszenia ilości przerzutów. Metforminie przypisuje się także zdolność do nasilania apoptozy komórek nowotworowych poprzez zaburzanie procesu syntezy białek. Lek zwiększa również poziom limfocytów i makrofagów, potęgując przeciwnowotworową odpowiedź immunologiczną

organizmu. Metformina stabilizuje białko p53 będące supresorem nowotworowym oraz potęguje wydzielanie Calml3 przez TAF przyczyniając się do zahamowania rozrostu guza. Zarówno badania *in vitro* jak i badania na zwierzętach są bardzo obiecujące, jednak w badaniach klinicznych czy obserwacjach ludzkich populacji często wyniki dotyczące skuteczności stosowania metforminy w profilaktyce czy leczeniu ww. nowotworów były niejednoznaczne. Ważne jest więc prowadzenie dalszych badań, na określonych populacjach, aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo używania tego leku.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Natalia Rozłonkowska
Studenckie Koło Naukowe Farmacji Klinicznej, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań
☎ (+48 61) 641 83 50
✉ nataliarozlonkowska1@gmail.com

Piśmiennictwo/References

1. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566-76.
2. Amin S, Lux A, O'Callaghan F. The journey of metformin from glycaemic control to mTOR inhibition and the suppression of tumour growth. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(1):37-46.
3. Wang YW, He SJ, Feng X, et al. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2421-29.
4. Zhang P, Li H, Tan X, et al. Association of metformin use with cancer incidence and mortality: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2013;37(3):207-18.
5. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. New Users of Metformin Are at Low Risk of Incident Cancer: A cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1620-5.
6. Zhang ZJ, Li S. The prognostic value of metformin for cancer patients with concurrent diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(8):707-10.
7. Hardie DG, Ross FA, Hawley SA. AMPK: a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2012;13(4):251-62.
8. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front. Endocrinol*. 2020;11:191.
9. Vancura A, Bu P, Bhagwat M, et al. Metformin as an Anticancer Agent. *Trends Pharmacol. Sci*. 2018;39(10):867-78.
10. Fukumura D, Incio J, Shankaraiah RC, et al. Obesity and Cancer: An Angiogenic and Inflammatory Link. *Microcirculation*. 2016;23(3):191-206.
11. Gallagher EJ, LeRoith D. Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiol Rev*. 2015;95(3):727-48.
12. Currie CJ, Poole CD, Gale EAM. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1766-77.
13. Orsi G, Casadei-Gardini A. Sorafenib and metformin: to be, or not to be, that is the question. *Hepatobiliary Surg. Nutr*. 2019;8(4):411-13.

14. Schulten HJ. Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(10):2850.
15. Saraei P, Asadi I, Kakar MA, et al. The beneficial effects of metformin on cancer prevention and therapy: a comprehensive review of recent advances. *Cancer Manag Res.* 2019;11:3295-313.
16. Vancura A, Vancurova I. Metformin induces protein acetylation in cancer cells. *Oncotarget.* 2017;8(25):39939-40.
17. Fujihara S, Kato K, Morishita A, et al. Antidiabetic drug metformin inhibits esophageal adenocarcinoma cell proliferation in vitro and in vivo. *Int J Oncol.* 2015;46(5):2172-80.
18. Xu Y, Lu S. Metformin inhibits esophagus cancer proliferation through upregulation of USP7. *Cell. Physiol. Biochem.* 2013;32(5):1178-86.
19. He H, Chen N, Hou Y, et al. Trends in the incidence and survival of patients with esophageal cancer: A SEER database analysis. *Thorac. Cancer.* 2020;11(5):1121-28.
20. Kobayashi M, Kato K, Iwama H, et al. Antitumor effect of metformin in esophageal cancer: In vitro study. *Int J Oncol.* 2013;42(2):517-24.
21. Honjo S, Ajani JA, Scott AW, et al. Metformin sensitizes chemotherapy by targeting cancer stem cells and the mTOR pathway in esophageal cancer. *Int J Oncol.* 2014;45(2):567-74.
22. Wang F, Ding X, Wang T, et al. Metformin inhibited esophageal squamous cell carcinoma proliferation in vitro and in vivo and enhanced the anti-cancer effect of cisplatin. *PLoS one.* 2017;12(4):e0174276.
23. Wang S, Lin Y, Xiong X, et al. Low-Dose Metformin Reprograms the Tumor Immune Microenvironment in Human Esophageal Cancer: Results of a Phase II Clinical Trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26(18):4921-32.
24. Wu HD, Zhang JJ, Zhou BJ. The effect of metformin on esophageal cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Clin Transl Oncol.* 2021;23(2):275-82.
25. Becker C, Meier CR, Jick SS, et al. Case-control analysis on metformin and cancer of the esophagus. *Cancer Causes Control.* 2013;24(10):1763-70.
26. Chak A, Buttar NS, Foster NR, et al. Metformin Does not Reduce Markers of Cell Proliferation in Esophageal Tissues of Patients with Barrett's Esophagus. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015;13(4):665-72.
27. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11): 4012.
28. Kato K, Gong J, Iwama H, et al. The antidiabetic drug metformin inhibits gastric cancer cell proliferation in vitro and in vivo. *Mol. Cancer Ther.* 2012;11(3):549-60.
29. Sekino N, Kano M, Matsumoto Y, et al. The Antitumor Effects of Metformin on Gastric Cancer In Vitro and on Peritoneal Metastasis. *Anticancer Res.* 2018;38(11):6263-69.
30. Lu CC, Chiang JH, Tsai FJ, et al. Metformin triggers the intrinsic apoptotic response in human AGS gastric adenocarcinoma cells by activating AMPK and suppressing mTOR/AKT signaling. *Int J Oncol.* 2019;54(4):1271-81.
31. Bae WJ, Ahn JM, Byeon HE, et al. PTPRD-inactivation-induced CXCL8 promotes angiogenesis and metastasis in gastric cancer and is inhibited by metformin. *J Exp Clin Cancer Res: CR.* 2019;38(1):484.
32. Chen G, Yu C, Tang Z, et al. Metformin suppresses gastric cancer progression through calmodulinlike protein 3 secreted from tumor-associated fibroblasts. *Oncol Rep.* 2019;41(1):405-14.
33. Courtois S, Bénégat L, Izotte J, et al. Metformin can inhibit *Helicobacter pylori* growth. *Future Microbiol.* 2018;13(14):1575-83.
34. Chang HR, Nam S, Kook MC, et al. HNF4 α is a therapeutic target that links AMPK to WNT signalling in early-stage gastric cancer. *Gut.* 2016;65(1):19-32.
35. Courtois S, Durán R V., Giraud J, et al. Metformin targets gastric cancer stem cells. *Eur J Cancer.* 2017;84:193-201.
36. Song Z, Wei B, Lu C, et al. Metformin suppresses the expression of Sonic hedgehog in gastric cancer cells. *Mol. Med. Rep.* 2017;15(4): 1909-15.
37. Zhang J, Wen L, Zhou Q, et al. Preventative and Therapeutic Effects of Metformin in Gastric Cancer: A New Contribution of an Old Friend. *Cancer Manag Res.* 2020;12:8545-54
38. Yu G, Fang W, Xia T, et al. Metformin potentiates rapamycin and cisplatin in gastric cancer in mice. *Oncotarget.* 2015;6(14):12748-62.
39. Wu X. Effect of metformin combined with chemotherapeutic agents on gastric cancer cell line AGS. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2017;30(5): 1833-36.
40. Lesan V, Ghaffari SH, Salaramoli J, et al. Evaluation of antagonistic effects of metformin with Cisplatin in gastric cancer cells. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2014;8(3):12-19.
41. Peila R, Rohan TE. Diabetes, Glycated Hemoglobin, and Risk of Cancer in the UK Biobank Study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2020;29(6):1107-19.
42. Kim J, Hyun HJ, Choi EA, et al. Metformin use reduced the risk of stomach cancer in diabetic patients in Korea: an analysis of Korean NHIS-HEALS database. *Gastric cancer.* 2020;23(6):1075-83.
43. Tseng CH. Metformin reduces gastric cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging.* 2016;8(8):1636-49.
44. Seo HS, Jung YJ, Kim JH, et al. The Effect of Metformin on Prognosis in Patients With Locally Advanced Gastric Cancer Associated With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am. J. Clin. Oncol.* 2019;42(12):909-17.
45. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Metformin Use and Gastric Cancer Risk in Diabetic Patients After *Helicobacter pylori* Eradication. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(5):484-9.

46. Lee CK, Jung M, Jung I, et al. Cumulative Metformin Use and Its Impact on Survival in Gastric Cancer Patients After Gastrectomy. *Ann. Surg.* 2016;263(1):96-102.
47. Huang J, Lok V, Ngai CH, et al. Worldwide Burden of, Risk Factors for, and Trends in Pancreatic Cancer. *Gastroenterology.* 2021;160(3):744-54.
48. Hu JX, Lin YY, Zhao CF, et al. Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World J. Gastroenterol.* 2021;27(27):4298-321.
49. Gong J, Robbins LA, Lugea A, et al. Diabetes, pancreatic cancer, and metformin therapy. *Front. physiol.* 2014;5:426.
50. Wang C, Zhang T, Liao Q, et al. Metformin inhibits pancreatic cancer metastasis caused by SMAD4 deficiency and consequent HNF4G upregulation. *Protein Cell.* 2021;12(2):128-44.
51. Zhao HW, Zhou N, Jin F, et al. Metformin reduces pancreatic cancer cell proliferation and increases apoptosis through MTOR signaling pathway and its dose-effect relationship. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(10):5336-44.
52. Ren D, Qin G, Zhao J, et al. Metformin activates the STING/IRF3/IFN- β pathway by inhibiting AKT phosphorylation in pancreatic cancer. *Am. J. Cancer Res.* 2020;10(9):2851-64.
53. Wang C, Zhang T, Liao Q, et al. Metformin inhibits pancreatic cancer metastasis caused by SMAD4 deficiency and consequent HNF4G upregulation. *Protein Cell.* 2021;12(2):128-44.
54. Yue W, Yang CS, DiPaola RS, et al. Repurposing of metformin and aspirin by targeting AMPK-mTOR and inflammation for pancreatic cancer prevention and treatment. *Cancer Prev. Res. (Phila.).* 2014;7(4):388-97.
55. Fasih A, Elbaz HA, Hüttemann M, et al. Radiosensitization of Pancreatic Cancer Cells by Metformin through the AMPK Pathway. *Radiat. Res.* 2014;182(1):50-59.
56. Chen K, Qian W, Jiang Z, et al. Metformin suppresses cancer initiation and progression in genetic mouse models of pancreatic cancer. *Mol. Cancer.* 2017;16(1):131.
57. Kordes S, Pollak MN, Zwinderman AH, et al. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):839-47.
58. Zechner D, Albert AC, Bürtin F, et al. Metformin Inhibits Gemcitabine Induced Apoptosis in Pancreatic Cancer Cell Lines. *Journal of Cancer.* 2017;8(10):1744-49.
59. Xin W, Fang L, Fang Q, et al. Effects of metformin on survival outcomes of pancreatic cancer patients with diabetes: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2018;8(3):483-88.
60. Zhou PT, Li B, Liu FR, et al. Metformin is associated with survival benefit in pancreatic cancer patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8(15):25242-50.
61. Zhang J, Ma J, Guo L, et al. Survival Benefit of Metformin Use for Pancreatic Cancer Patients Who Underwent Pancreatectomy: Results From a Meta-Analysis. *Front. Med.* 2020;7:282.
62. Cho J, Scragg R, Pandol SJ, et al. Antidiabetic Medications and Mortality Risk in Individuals with Pancreatic Cancer-Related Diabetes and Postpancreatitis Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *Diabetes care.* 2019;42(9):1675-83.
63. Reni M, Dugnani E, Cereda S, et al. (Ir)relevance of Metformin Treatment in Patients with Metastatic Pancreatic Cancer: An Open-Label, Randomized Phase II Trial. *Clin. Cancer Res.* 2016;22(5):1076-85.
64. Wei M, Liu Y, Bi Y, et al. Metformin and pancreatic cancer survival: Real effect or immortal time bias? *Int J Cancer.* 2019;145(7):1822-28.