

EFEKTET E METFORMINËS NË PREVENCËN DHE TRAJTIMIN E KANCERIT



Alberina Krasniqi

Doktor i Mjekësisë

I. Kanceri dhe ripropozimi i metforminës në fushën e kancerit

Kanceri është sëmundje në të cilën kemi ndarje të pakontrolluar, rritje abnormale të qelizave si dhe pushtim të indeve të shëndosha nga këto qeliza çfarë edhe e bën sëmundje shumë vdekjeprurëse, ku vlerësohet se afërsisht një në gjashtë njerëz vdesin nga kanceri në të gjithë botën. Për shkak të karakteristikave të tij dhe zbulimit të shpeshtë në fazë terminale, përkundër trajtimeve të shumta, beteja në luftën kundër kancerit është jo rrallë e humbur. Metformina, një bar tashmë i njohur dhe i përhshkruar si zgjedhje e parë në diabetin melit tip 2, si dhe në sindromën policistike të ovarëve, ka marrë vëmendje edhe më të madhe pasi u vërejt një lidhje mes përdorimit të saj dhe zvogëlimit të incidencës dhe mortalitetit të kancerit. Historia e saj e gjatë në përdorimin klinik e mundësoi të jetë një kandidat e shkëlqyer për ripropozim të saj për preventivë edhe trajtim të kancerit. Ripropozimi është një inovacion në farmakologjinë klinike për shkak që njohja e mekanizmit dhe sigurisë së barnave të vjetra kanë përparësi në koston më të ulët të kërkimeve shkencore dhe barnat mund të hyjnë në studime klinike më shpejt. Kjo është edhe një prej arsyeve pse i është dhënë vëmendje e madhe metforminës në fushën e kancerit.

Çfarë lidhje ka një bar antidiabetik me kancerin?

Diabeti është një prej faktorëve të pavarur prognostikë në lloje të ndryshme të kancerit si: karcinoma hepatocelulare, kanceri i pankreasit, kanceri kolorektal, kanceri i gjirit, kancerit endometrial madje edhe malinjitetet hematologjike si myeloma, limfoma non-hodgkin dhe leukemia. Si faktor i mundshëm në progresionin e tumorit është marrë roli mitogjenik i insulinës, ku me rritjen e niveleve të insulinës kemi edhe rritje të insulinës dhe faktorit rritës të ngjashëm me insulinën (I / IGF), i cili bën rregullimin e përhapjes së qelizave, diferencimin, apoptozën, transportin e glukozës dhe metabolizmin e energjisë. Gjithashtu është parë që shumë qeliza kanceroze kanë receptorë të shtuar të insulinës (IR). Prandaj, nëse diabeti si sëmundje rrit rrezikun e kancerit nënkuptohet që metformina gjatë mjekimit të diabetit, parandalon të ndodh një proces tumoroz.

II. Metformina dhe mekanizmi molekular i saj në efektin kundër kancerit

Metformina hyn në qelizë përmes OCT-1 dhe OCT-3 (transporteri organik kationik 1,3) dhe është demonstruar që ekspresioni i transportuesve të metforminës është i ndryshueshëm përgjatë linjave të qelizave të tumorit. Efektet anti-kancer të saj bazohen në: 1) aktivizimin e LKB1 dhe AMPK si dhe inhibimin e mTOR; 2) arrestimin e ciklit qelizor, stimulimin e apoptozës dhe autofagjisë; 3) inhibimin e sintezës së proteinave; 4) reduktimin e nivelit të insulinës qarkulluese; 5) pengimin e angiogenezës; 6) inhibimit të përgjigjes së proteinave të shpalosura; 7) zhdukjen e qelizave burimore të kancerit dhe 8) aktivizimi i sistemit imunitar.

Metformina vepron përmes dy rrugëve në efektet e

saj antitumoroze: 1) rrugës sinjalizuese të AMPK dhe 2) rrugës sinjalizuese të I/IGF.

Çfarë është AMPK dhe si ndalohe progresioni i tumoreve nga kjo rrugë?

AMPK apo proteinë kinaza e aktivizuar nga AMP është një proteinë kinazë e cila aktivizohet në kushte të mungesës së energjisë dhe pas aktivizimit pasojnë dy procese: 1) inhibimi i mTOR (objektivi i gjitarëve i rapamicinës) dhe 2) dëmtimi i faktorit të elongimit 2 (faktor esencial për sintezën e proteinave). mTOR është një proteinë kinazë e cila ka rol të fuqishëm në sintezën e proteinave dhe përmes kësaj në rritjen e qelizave, proliferimin dhe mbijetesën qelizore. Për më shumë, AMPK inhibon edhe rrugët sinjalizuese të EGFR (receptorit të faktorit rritës epidermal) dhe ErbB2 (onkogjeni eritroblastik B) dhe si pasojë inhibohet edhe më shumë mTOR.

Si aktivizohet rruga sinjalizuese e AMPK nga ana e metforminës?

Metformina meqënëse ul prodhimin e glukozës hepatike dhe rrit ndjeshmërinë e indeve ndaj glukozës, atëherë në këto kushte hipoglicemike nivelet e LKB1 (kinaza e mëlcisë B1) i cili është një tumorsupresorjanë të larta. Aktivizimi i LKB1 sinjalizon direkt dhe aktivizimin e AMPK. Metformina mund të pengojë gjithashtu zinxhirin e kompleksit respirator I, me këtë fosforilimin oksidativ dhe uljen e niveleve të ATP-së (adenozinë trefosfat) në qelizë si dhe ngritjen e niveleve të AMP (adenozinë monofosfatit) duke rritur raportin AMP/ATP dhe stresin oksidativ në qelizë. Me rritjen e këtij raporti aktivizohet rruga sinjalizuese e AMPK.

Si inhibohet rruga sinjalizuese I/IGF nga ana e metforminës?

Metformina rrit ndjeshmërinë e indeve ndaj insulinës dhe ul nivelet e glukozës qarkulluese në gjak prandaj kemi edhe zvogëlimin sinjifikant të insulinës pasi që nuk ka nevojë për të në këto kushte. Me uljen e insulinës në gjak kemi një kaskadë të uljes së faktorëve tjerë mitogjenikë dhe promovues të kancerit si IGF dhe hormoneve steroide duke e potencuar edhe më shumë rolin e metforminës si bar kundër kancerit.

III. Efektet antitumoroze të metforminës: Evidenca epidemiologjike

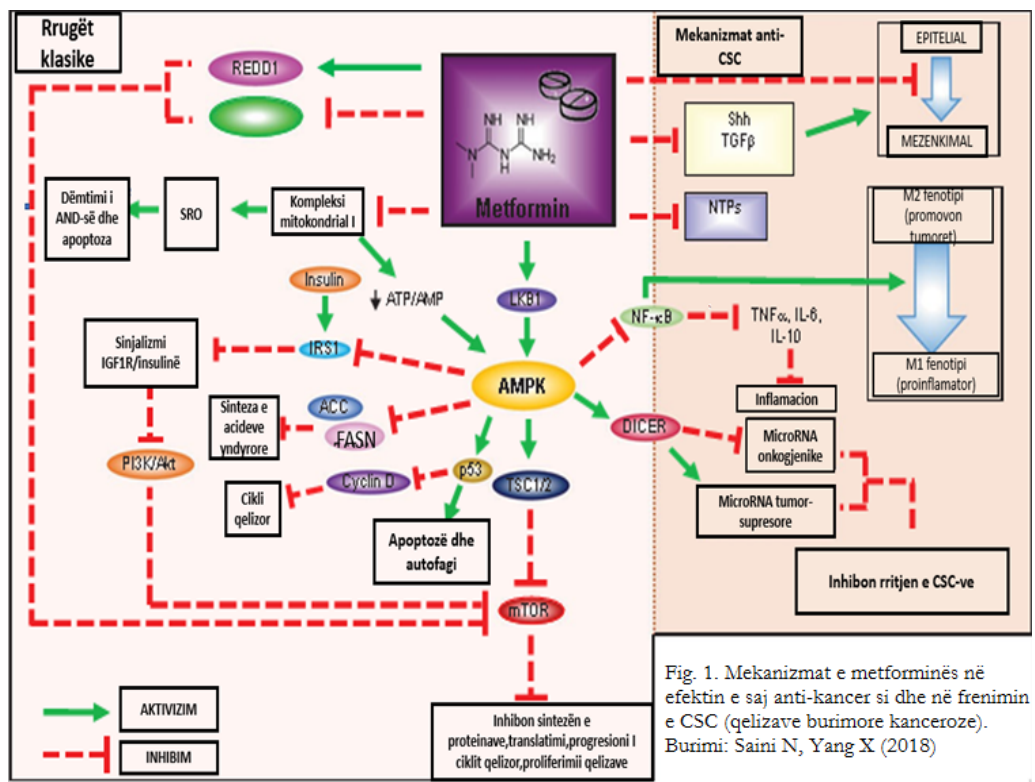
Nga një mori studimesh të bëra në incidencën dhe mortalitetin e përgjithshëm të kancerit dhe varësisht prej llojit të studimit kishte edhe rezultate variabile por si përmbledhje, metformina në krahasim me barnat e tjera antidiabetike zvogëlonte incidencën e kancerit prej 10-40% dhe zvogëlimi i mortalitetit sillë në këto vlera. Në shumë prej këtyre studimeve u zbulua se pacientët që ishin në sekretagogët e insulinës ose në terapi me insulinë kishin gjasa më të mëdha për zhvillim të kancerëve solide sesa ata në terapi me metforminë. Përdorimi i metforminës mund të shoqërohet me një ulje të konsiderueshme të rrezikut për kancerin kolorektal, kancerin e mëlcisë, pankreasit, stomakut dhe ezofagut por nuk u gjet ndonjë lidhje sinjifikante

Korrespondenca:

alberinakrasniqi96@gmail.com

midis përdorimit të metforminës dhe rrezikut të kancerit të prostatës, gjirit, veshkave, melanomës dhe kancerit të mushkërive.

e përgjithshme të përgjigjes (ORR). Nga këto hulumtime u zbulua që metformina përmirëson PFS, RFS dhe ORR. Më poshtë është paraqitur një përmbledhje me rezultate sinjifikante të metforminës nga këto hulumtime. (TABELA 1)



Nëse metformina si terapi e vetme ka efekt kundër kancerit, çfarë është roli i metforminës si terapi e kombinuar atëherë?

Në studimet paraklinike si dhe ato retrospektive është vërejtur një rritje e ndjeshmërisë së qelizave të kancerit ndaj radioterapisë dhe kemoterapisë pas shtimit të metforminës në terapi. Duke ditur që një nga mekanizmat e metforminës kundër kancerit është edhe dëmtimi i kompleksit I-rë të zinxhirit të transportit të elektroneve dhe me këtë rritja e raportit AMP/ATP dhe gjenerimi i ROS (specieve reaktive të oksigjenit) atëherë me gjenerimin e ROS në qelizat kanceroze dhe radioterapinë e cila dëmton ADN qelizore padyshim që ndodh vdekja e qelizave kanceroze. Gjithashtu mendohet që metformina zvogëlon nivelin e glutationit në qelizë duke mbështetur edhe më shumë mendimin që metformina ndikon në përgjigjen e saj kundër kancerit përmes stresit oksidativ dhe së bashku me kemoterapi dhe radioterapi, ky stres oksidativ i qelizave është i trefishuar.

Hulumtimet klinike të metforminës në terapinë e kancerit

Akumulimi i shpejtë i provave epidemiologjike, preklinike dhe atyre klinike për efektin antikancerogjen të metforminës i ka mundësuar metforminës të anashkalojë vlerësimin e Fazës I farmakokinetike / toksicitetit të metforminës dhe të kalojë direkt në testimin e Fazës II dhe Fazës III. Qëllimi kryesor i këtyre hulumtimeve është të përcaktohet doza maksimale e tolerueshme në pacientët e trajtuar me metforminë si dhe mbijetesën pa progresion (PFS), mbijetesën pa rekurrencë (RFS) dhe shkallën

Sa premtuese është e ardhmja e metforminës në fushën e kancerit?

Studime të shumta epidemiologjike, paraklinike dhe klinike në fazën e dytë dhe të tretë të cilat po hulumtojnë rolin e metforminës në këtë fushë vazhdimisht po shtohen, megjithatë ende ka çështje debatuese dhe punime shkencore me rezultate kundërtëse rreth këtij roli. Disa prej faktorëve të cilët mund të kenë ndikuar në këto rezultate jokonkluzyve mund të jenë: numri i vogël i pacientëve të përfshirë, përfshirje e mostrave më të vogla të pacientëve jodiabetikë dhe atyre me kontroll ndaj glicemisë, mospërshtatja e indeksit të masës trupore, moshës si dhe faktorëve të rrezikut, numri i vogël i hulumtimeve të randomizuara etj. Edhe pse ka studime kundërtëse një numër i madh i hulumtimeve zbuluan që metformina është bar i dobishëm në uljen e incidencës dhe mortalitetit të përgjithshëm të kancerit si dhe kancerit në organe specifike. Një numër i studimeve vërejtën që radioterapia dhe kemoterapia e kombinuar me metforminë dha përgjigje edhe më të mirë në trajtim të kancerit.

Duke qenë se metformina është bar i lirë, me efekte minimale anësore, me histori të gjatë në eksperiencën klinike atëherë ajo është një opsion mjaftueshëm komplementar në terapinë e kancerit. Sfidë e përdorimit të këtij bari në të ardhmen do jenë polimorfizmat gjenetikë dhe stimulimi i ekspresionit të transporterëve membranorë të metforminës (OCT-1,3) por pas këtij rishikimi ne jemi konfidentë të themi që e ardhmja e metforminës në fushën e kancerit është mjaft premtuese.

Literatura:

1. 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.* 2019
2. Cai H, Zhang Y, Han TK, Everett RS, Thakker DR. Cation-selective transporters are critical to the AMPK-mediated antiproliferative effects of metformin in human breast cancer cells: Transporters in metformin effect against breast cancer cells. *Int J Cancer.* 2016
3. Decensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B, et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010
4. Stevens RJ, Ali R, Bankhead CR, Bethel MA, Cairns BJ, Camisasca RP, et al. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia.* 2012
5. Thakkar B, Aronis KN, Vamini MT, Shields K, Mantzoros CS. Metformin and sulfonylureas in relation to cancer risk in type II diabetes patients: a meta-analysis using primary data of published studies. *Metabolism.* 2013
6. Yu H, Zhong X, Gao P, Shi J, Wu Z, Guo Z, et al. The potential effect of metformin on cancer: An umbrella review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019
7. Heckman-Stoddard BM, DeCensi A, Sabasrabudhe VV, Ford LG. Repurposing metformin for the prevention of cancer and cancer recurrence. *Diabetologia.* 2017
8. Zi F, Zi H, Li Y, He J, Shi Q, Cai Z. Metformin and cancer: An existing drug for cancer prevention and therapy (Review). *Oncol Lett.* 2017
9. Jiralalpong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009
10. Saini N, Yang X. Metformin as an anti-cancer agent: actions and mechanisms targeting cancer stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2018, 50(2), 133–143

Studimi	Tipi i kancerit	Pjesëmarrësit	Intervenimi	Përfundimi
NCT01101438 Hulumtim i rando- mizuar në fazën e tretë të metforminës kundrejt placebo në kancerin e hershëm të gjirit	Kanceri i gjirit	3649 pjesëmarrës, nga mosha 18 deri në 74 vjeç	Bari: metforminë Të tjera: placebo	Metformina përmirësoi PFS-në e pacientëve (PFS- progesion free survival)
NCT01666730 Një studim i fazës II të metforminës plus FOLFOX 6 të mod- ifikuar në pacientët me kancer pankreatik metastatik	Adenokarcinoma e pankreasit	50 pjesëmarrës; mbi 18 vjeç	Bari: metformi- na,oxaliplatin, kalci- um leucovorin, dhe fluorouracil	Metformina përmirësoi PFS dhe OS të pacientëve (OS-overall survival)
NCT02437656 Studimi i fazës II që vlerëson efikasitetin e kombinimit të metforminës me radiokemoterapinë neoadjuvante në trajtimin e kancerit të zorrës të avancuar lokalisht	Kanceri rektal	60 pjesëmarrës mbi 18 vjeç	Bari:metformina	Metformina ka përmirësuar shkallën e ruajtjes së sfinkterit të pacientëve (SPR)
NCT03118128 Efekti i shtimit të metforminës në prognozën e pa- cientëve me leukemi limfoblastike akute	Leukemia akute limfoblastike	102 pjesëmarrës mbi 18 vjeç	Bari: metformina (metformina plus prednizoni në një cikël 7-ditor si para-trajtim dhe gjatë 28 ditëve trajtimin e induksionit të remi- sionit)	Efekte përfituese të metforminës në sh- kallën e relapsit dhe RFS të pacientëve (RFS-relapse free survival)
NCT01579812 Një vlerësim i fazës II të metforminës, duke synuar qelizat burimore të kancerit për parandalimin e relapsit në pacientët me kancer ovarian, të tubit fallopian dhe kancerin primar peritoneal në fazën IIC / III / IV	Kanceri ovarian,i tubit fallopian dhe kanceri primar peritoneal	90 pjesëmarrës nga 19 vjeç deri në 79 vjeç	Bari: metforminë	Metformina përmirësoi RFS- në e pacientëve (RFS-relapse free survival)

TABELA 1- Një përmbledhje e studimeve të hulumtimeve klinike të efekteve të metforminës në kancer