

<https://helda.helsinki.fi>

Metformiini ja syöpä

Anttila, Johanna M.

2022

Anttila , J M , Savelius , M , Tran Minh , M & Klefström , J 2022 , ' Metformiini ja syöpä ' ,
Duodecim , Vuosikerta. 138 , Nro 11 , Sivut 994-1002 . <
<https://www.duodecimlehti.fi/xmedia/duo/duo16855.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/346170>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Johanna M. Anttila, Mariel Savelius, Mirjami Tran Minh ja Juha Klefström

Metformiini ja syöpä

Metformiini on tyypin 2 diabeteksen peruslääke, mutta viimeaikaisten epidemiologisten tutkimusten perusteella metformiinissa voi piillä myös syöpää estäviä vaikutuksia. Tarkastelemme väitettä kriittisesti uusimman kliinisen tiedon valossa ja pureudumme metformiinin vaikutuksiin syöpäsoluissa, joiden aineenvaihduntakontrolli on perustavasti erilainen kuin terveissä soluissa. Metformiini estää mitokondrioiden hengitysketjun kompleksi I:n toimintaa, mikä lamaa solujen adenosiinitrifosfaatin (ATP) tuotantoa ja sitruunahappokierron toimintaa. Terveet solut sopeutuvat vähäisempään energiantuotantoon ja sitruunahappokierron lamaan, mutta kasvunhallintansa menettäneet syöpäsolut kohtaavat metformiinin vaikutusten alla vakavan energiakriisin. Konsepti luo mielekkään pohjan tutkia metformiinia syöpäsoluja valikoivasti tappavana yhdisteenä. Syöpälääkkeeksi metformiinista on kuitenkin vasta sitten, kun sen vaikutusmekanismit syöpäsoluissa, tehoa ennustavat merkkiaineet ja soveltuvuus yhdistelmähoitoihin on paremmin tutkittu.

Metformiini on rohtovuohenherneestä (*Galega officinalis*) peräisin oleva biguanidiyhdiste. Näitä yhdisteitä on jo keskiajalta lähtien käytetty diabeteksen oireiden, esimerkiksi runsasvirtsaisuuden hoitoon (KUVA 1) (1). Metformiini pienentää diabeetikoiden verengluukoosipitoisuutta, mikä liittyy metformiinin kykyyn estää maksan kautta tapahtuvaa glukoneogeneesiä eli glukoosin tuotantoa muista kuin hiilihydraateista (TIETOLAATIKKO) (2). Metformiinia käytetään nykyään

TIETOLAATIKKO. Metformiini diabeteslääkkeenä.

Metformiini tehostaa insuliinin toimintaa, mikä lisää glukoosin ottoa soluihin ja vähentää maksassa tapahtuvaa glukoneogeneesiä. On jossain määrin epäselvää, miten metformiini tarkkaan ottaen herkistää insuliinille. Tämä voi liittyä esimerkiksi metformiinin lihasten ja maksasolujen rasva-ainepitoisuutta pienentäviin vaikutuksiin (37). Rasvapitoisuuden lisääntyminen maksassa estää insuliinireseptorin toimintaa, ja metformiinin soluhengitystä estävien vaikutusten on arvioitu sulattavan rasvaa sekä palauttavan tätä kautta insuliinireseptorin normaalin toiminnan. Lisäksi metformiini vaikuttaa aineenvaihduntaan muokkaamalla suolen mikroflooraa ja suolessa tapahtuvaa glukoosin imeytymistä (38,39).

diabeteksen lisäksi myös munasarjojen monirakkulaoireyhtymän (PCOS) ja metabolisen oireyhtymän hoidossa (3,4). Metformiinilla on kuitenkin valmisteyhteenvedon mukainen käyttöaihe ainoastaan tyypin 2 diabeteksen hoitoon.

Suojaako metformiini syövältä?

Metformiinin yhteys syöpään havaittiin sattumalta tutkimuksissa, joissa selvitettiin diabeteksen mahdollisesti aiheuttamaa syöpäriskiä. Tilastojen tarkastelu johti ennalta arvaamattomiin löydöksiin. Andrew Morrisin tutkimusryhmä Dundeen yliopistosta julkaisi vuonna 2005 suppean mutta hätkähdyttävän epidemiologisten tutkimuksen, jonka mukaan metformiinia käyttäneiden diabetespotilaiden riski sairastua syöpään oli pienempi kuin diabeetikoiden yleensä (5). Tutkimus ei kyennyt varmasti vastaamaan kysymykseen, liittyikö metformiinin mahdollinen syövältä suojaava vaikutus diabeteksen hallintaan vai suojasiko lääke syövältä yleisemminkin. Havainto oli kuitenkin mielenkiintoinen ja poiki jatkotutkimuksia.

Metformiinin mahdollisia syövältä suojaavia vaikutuksia on sittemmin tutkittu tuhansia po-

tilaita kattavissa takautuvissa tutkimuksissa ja kymmenientuhansien potilaiden laajuisissa metatutkimuksissa (6). Metatutkimuksissa, jotka kattavat muun muassa useita suolisto-, haima-, rinta-, eturauhas- ja maksasyöpätutkimuksia, metformiinia käyttäneiden diabeetikoiden kokonaisvaltainen riski sairastua syöpään on todettu jopa 30 % pienemmäksi kuin verrokkien (7,8).

Metformiinin vaikutukset diabeetikoiden syöpäriskiin ovat kuitenkin vielä osin kiistanalaisia. Toisten syöpätyyppien yhteydessä vaikutusta on havaittu, toisten ei. Takautuvien tutkimusten osalta on myös huomioitava, että osa metformiinin suotuisasta vaikutuksesta voi johtua alkutilanteen eroista potilasjoukoissa. Metformiinia käyttävät potilaat ovat siis saattaneet olla jo alkujaan paremmassa kunnossa kuin muita diabeteslääkkeitä käyttäneet verrokkit.

Voiko metformiinilla hoitaa syöpää?

Diabeteksen yleisyyden vuoksi tutkimuksia on voitu toteuttaa myös niin, että on selvitetty sairaudenmukaista hoitoa saaneiden syöpäpotilaiden hoitovasteita ei-diabeetikoiden ja metformiinia diabeteksen hoitoon saaneiden potilasryhmien välillä. Esimerkiksi yli 2 500 potilaan kliinisessä rintasyöpätutkimuksessa, jossa potilaat saivat sairaudenmukaista systeemistä esiliitännäishoitoa, metformiinia syöpähoidon ohessa käyttäneiden potilaiden patologinen täydellinen hoitovaste (pCR) oli 24 %. Hoitovaste oli parempi verrattuna muilla lää-



KUVA 1. Metformiini – maailman käytetyin diabeteslääke. Rohtovuohenherneen sisältämä galegiini eli isoamyleeni guanidiini pienentää verenglukoosipitoisuutta, ja galegiinia testattiin jo 1920-luvulla ensimmäistä kertaa mahdollisena diabeteslääkkeenä. Galegiinista kehitettyjä biguanidiiniyhdisteitä, kuten metformiinia ja fenformiinia, on käytetty diabeteksen hoidossa 1950-luvulta lähtien (1). Nykyään metformiini on tyypin 2 diabeteksen ensisijainen lääke Suomessa ja muualla maailmassa (2). Fimean ja Kelan julkaiseman Suomen lääketilaston 2020 mukaan metformiinia osti Suomessa vuonna 2020 yli 218 000 henkilöä. Koko maailmassa metformiinin päivittäisiä käyttäjiä arvioidaan olevan yli sata miljoonaa.

TAULUKKO. Metformiini kliinisissä tutkimuksissa (<https://www.clinicaltrials.gov/>, <https://www.terveyskirjasto.fi/>, <https://www.kaypahoito.fi/>).

| | Kliininen käyttö | Tutkimus | Tutkitut sairaudet | Yhdistelmähoidot |
|--------------------------|-------------------|--------------------------------|---|---|
| Aineenvaihduntasairaudet | Tyypin 2 diabetes | Yli 1 500 kliinistä tutkimusta | Tyypin 2 diabetes (hoito ja ehkäisy) PCOS-potilaiden insuliiniresistenssin hoito | Insuliinihoito ja muut diabeteslääkkeet |
| Syöpätaudit | – | 212 kliinistä tutkimusta | Muun muassa rintasyöpä, gynekologiset syövät, eturauhassyöpä, keuhkosityöpä, haimasyöpä ja suolistosyövät | Kemoterapia Täsmälääkkeet Immuunihoidot |
| Ikääntyminen | – | Yli 20 kliinistä tutkimusta | Sydän- ja verisuonitaudit Kognitiiviset sairaudet Elinajan odote | – |

PCOS = munasarjojen monirakkulatauti

keillä kuin metformiinilla hoidettuihin diabeetikoihin (pCR 8 %) ja ei-diabeetikoihin (pCR 16 %) (9).

Epidemiologisten havaintotutkimusten lisäksi metformiinin syöpävaikutuksia selvittää myös käynnissä olevissa etenevissä interventiotutkimuksissa ei-diabeetikoiden osalta. Tammikuussa 2022 Clinicaltrials.gov-tietokannasta löytyi yhteensä 212 interventionaalista tutkimusta, joissa on tutkittu metformiinin vaikutuksia eri syöpiin (**TAULUKKO**) (10). Noin viidennes tutkimuksista liittyy rintasyöpään, ja lisäksi hyvin edustettuina olivat muun muassa gynekologiset syövät (16 %), eturauhassyöpä (13 %) ja keuhkassyöpä (8 %). Tuloksia tutkimuksista on vielä niukalti, mutta muutamia tärkeitä huomioita voidaan kuitenkin tehdä jo nyt. Interventiotutkimuksissa metformiinia on usein annettu ei-diabeetikopotilaille joko ainoana yhdisteenä aikaikkunatutkimuksissa tai erilaisina yhdistelmähoitoina (11). Kliinisissä aikaikkunatutkimuksissa metformiinin on havaittu vähentävän syöpäsolujen proliferaatiota (Ki67) ja aktivoivan solujen energiatasapainoa säätelevän AMPK-proteiinin (12,13). Lisäksi metformiini voi vähentää paksusuolen polyypien esiasteiden (aberrantit kryptafokukset) määrää (14).

Metformiini voi siis joissain tapauksissa estää syöpäsolujen jakautumista ja kasvua. Nämä havainnot ovat linjassa prekliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa, joiden mukaan metformiini voi hidastaa kasvainmuodostusta esimerkiksi rintasyövän, paksusuolisyövän, haimasyövän sekä eturauhassyövän solulinjoissa ja hiirimalleissa (6,15). Kahdessa tuoreessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa metformiinin lisäys solunsalpaaja- ja sädehoitoon ei parantanut paikallisesti levinneen ei-pienisoluisen keuhkossyövän hoitovastetta (16,17).

Tämänhetkiset tutkimustulokset antavat kuitenkin vielä hyvin kapean kuvan metformiinin mahdollisista vaikutuksista syöpään, ja on varhaista tehdä mitään yleisiä päätelmiä. Etenevistä metformiinitutkimuksista saatava tieto antaa varmasti jo lähivuosina tarkemman kuvan siitä, voitaisiinko metformiinilla mahdollisesti tehostaa jo olemassa olevia syöpähoitoja.

Metformiini panee syövän paastolle – vähemmän sokeria ja kasvutekijävaikutuksia

Syövät ovat erityisen sokerinnälkäisiä, havaitsi Otto Warburg jo vuonna 1956 (18). Ilmiö näkyy esimerkiksi fluorideoksiglukoosi-positroniemissiotomografia-tietokonetomografian (FDG-PET-TT) käytössä, jossa radioaktiiviseksi leimattu FDG hakeutuu elimistössä sokeria runsaasti kuluttaviin kasvaimiin. Suuren sokेरinkulutuksen vuoksi syöpäsolujen on ajateltu olevan terveitä soluja riippuvaisempia glukosista. Metformiinin systeemiset antineoplastiset vaikutukset voivat siis osin johtua metformiinin verenglukoosipitoisuutta pienentävästä vaikutuksesta (19).

Metformiini voi myös vähentää kasvutekijäsignalointia syövässä. Kun metformiini hillitsee maksan glukoneogeneesin ja pienentää verenglukoosipitoisuutta, myös insuliinipitoisuudet pienenevät (**TIETOLAATIKKO**). Tämä puolestaan vähentää insuliinistimulaatiota ja insuliininkaltaisen kasvutekijän reseptorin (IGF-1R) solusignalointia (**KUVA 2**) (20,21).

Insuliini- ja IGF-1-reseptorien aktivaatio pitää käynnissä useita solujen aineenvaihduntaa, kasvua, proliferaatiota ja apoptoosia sekä verisuonten uudismuodostumista sääteleviä soluviestintäreittejä – esimerkiksi fosfoinositidi-3-kinaasi (PI3K) -reittiä ja mitogeenin aktivoimaa proteiinikinaasi (MAPK) -reittiä. Metformiini voi siis vaikuttaa systeemisesti syöpäsolujen kasvuun estämällä insuliini- ja IGF-1-perheen sekä mahdollisesti muidenkin solukasvun säätelyyn osallistuvien solureseptorien toimintaa (**KUVA 2**) (22).

Jos oletetaan, että metformiini vaikuttaa syöpien esiintymiseen yksinomaan diabeteslääkkeen tavoin eli parantamalla glukositasapainoa, silloin metformiinin terapeuttiset vaikutuksetkin kohdistuisivat lähinnä diabeteksen yhteydessä todettaviin syöpiin. Tällöin metformiinilla ei olisi yleisiä syövän syntyä tai syöpäkudoksen kasvua estäviä vaikutuksia diabetespopulaation ulkopuolella.

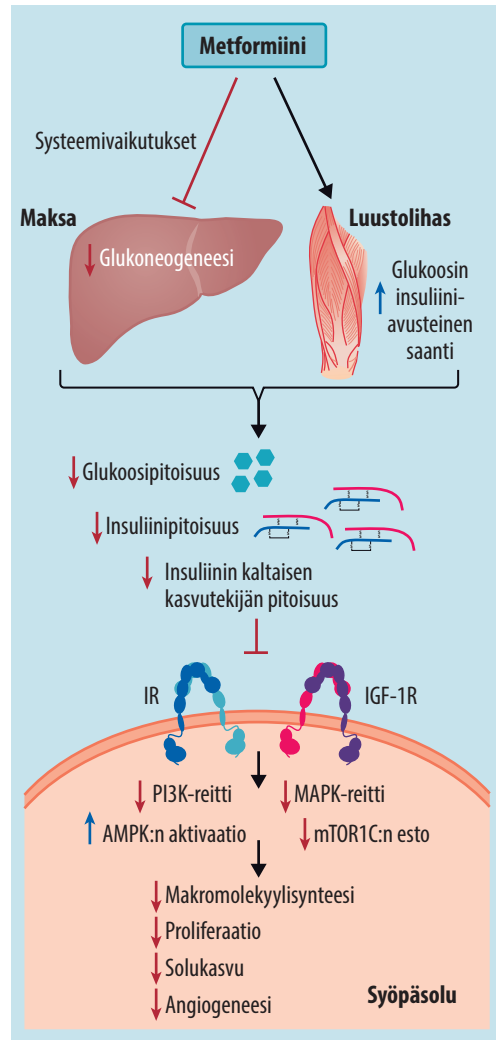
Metformiinin mekanismit syöpäsolussa

Suun kautta otettu metformiini ei metaboloidu elimistössä, vaan se erittyy munuaisten kautta virtsaan sellaisenaan. Elimistössä hydrofilinen metformiini ei myös imeydy passiivisesti plasmasta soluihin, vaan yhdiste otetaan soluihin pääasiassa orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:n (OCT1) kautta. Solujen sisällä metformiini kertyy mitokondrioiden matriksiin, missä se vaimentaa hengitysketjun toimintaa.

Metformiinin pääasiallinen vaikutuskohde on mitokondrioiden hengitysketjun kompleksi I (23,24) Metformiini näyttäisi estävän elektronivirtaa kompleksi I:n katalyyttisestä kohdasta ubikinonia sitovaan kohtaan, joskin tarkka vaikutusmekanismi tunnetaan vielä huonosti (11,24,25). Kokeet transgeenisillä soluilla, joissa kompleksi I:n toiminto on ohitettu käytämällä hyväksi hiivan NADH-dehydrogenaasi (NDI1) -proteiinia, antavat viitteitä siihen, että metformiinin kasvainten kasvua hillitsevät vaikutukset välittyisivät ennen kaikkea kompleksi I:n eston kautta (26,27).

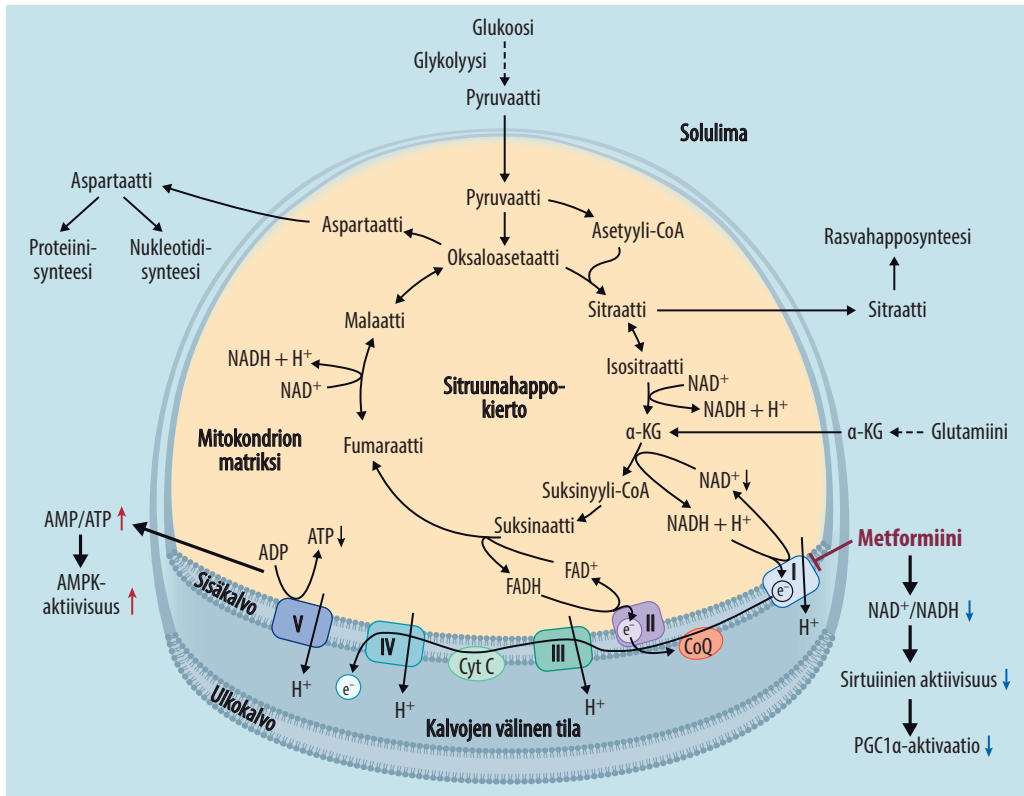
Syöpäsolujen energiatalouden säästöliekille säätäminen. Yksi malli, joka voisi selittää metformiinin syöpäsolujen kasvua valikoivasti hillitsevät vaikutukset, liittyy metformiinin AMPK:ta aktivoiviin vaikutuksiin (25,28). AMPK:lla on tärkeä osa solujen energiatasapainon säätelyssä. Mitokondrioiden hengitysketju tuottaa ATP:tä, ja jos metformiini estää kompleksi I:n toiminnan, solun ATP-pitoisuudet pienenevät ja vastavuoroisesti ADP- ja AMP-pitoisuudet suurenevät (KUVA 3). Näiden muutosten seurauksena solujen energiatasapainoa valvova AMPK aktivoituu. Jos ATP-molekyylejä ei ole riittävästi saatavilla, AMPK pysäyttää ATP:tä kuluttavat anaboliset aineenvaihduntareaktiot ja kytkee päälle ATP-tuotantoa edesauttavia katabolisia reaktioita. AMPK toimii siis vastakkaiseen suuntaan kuin monet syöpäsoluissa päällä olevat anaboliset ohjelmat, joiden tehtävänä on tuottaa solumassaa jakautumisten välillä (29).

AMPK aktivoi useita erilaisia katabolisia reaktioita, kuten rasvahappojen beetaoksidatiota, glykolyysiä ja autofagiaa. Lisäksi AMPK estää anabolisia reaktioita, kuten asetyyliko-



KUVA 2. Metformiinin tunnetut systeemivaikutukset. Metformiini estää glukoneogeneesiä ja lisää glukosin ottoa soluihin. Nämä vaikutukset yhdessä pienentävät veren glukoosi- ja insuliinipitoisuuksia, mikä puolestaan vähentää solujen jakautumista ja kasvua lisäävien signaalireittien aktiivisuutta (19).

entsyymi-A-karboksylaasin (ACC) ohjaamaa rasvahapposynteesiä, mTORC1-kompleksista riippuvaista proteiinisynteesiä, joka on suurin ATP:tä kuluttava prosessi solussa, sekä nukleiinihapposynteesiin vaadittavaa pyrimidiini- ja puriinisynteesiä. Nämä kaikki AMPK:n laukaisemat biokemialliset ohjelmat toimivat loogisesti samaan suuntaan – ne vähentävät makromolekyyliden biosynteesiä ja tuottavat energiaa (25). AMPK reagoi hupeneviin ATP-varastoihin kytkemällä päälle kokonaisvaltaisen



KUVA 3. Metformiinin vaikutukset solujen energia- tuotantoon ja biosynteesiin. Metformiini estää mito- kondrioiden hengitysketjun kompleksi I:n toimintaa (23). Normaalisti kompleksi I hapettaa NADH-mole- kyyliä NAD⁺-muotoon ja siirtää samalla NADH-mole- kyyleistä protonit mitokondrion kaksoiskalvojen väliti- laan. Tämä luo elektrokemiallisen potentiaalieron, jota hyödynnetään ATP:n tuotossa. Kompleksi I:n hapetus- reaktiossa syntyvä NAD⁺ tarvitaan useaan sitruuna- happokierron reaktioon kofaktoriksi, joten sitruuna- happokierto ja mitokondrioiden hengitysketju ovat kytkeytyneet toisiinsa. Kun metformiini estää kom- plexi I:tä, ehtyy sitruunahappokierron useassa reak-

tiassa välttämättömän NAD⁺:n muodostus, mikä hi- dastaa sitruunahappokierron reaktioita. Tällöin myös sitruunahappokierrosta polveutuva rasvahappo-, proteiini- ja nukleotidisynteesi vähenee, mikä heikentää syöpäsolujen kykyä jakaantua ja altistaa apoptoosille (32). Kompleksi I:n estyessä myös ATP:n tuotto vähe- nee, mikä suurentaa AMP/ATP-suhdetta ja saa aikaan solujen energiasensorin AMPK:n aktivoitumisen. Tämä puolestaan estää solujen kasvuille välttämätöntä ana- bolista aineenvaihduntaa (28). NAD⁺:n ja NADH:n suhteen pienentäminen myös vähentää aineenvaihduntaa säätelevien sirtuiinien aktiivisuutta ja PGC1α:n aktiivointia.

biokemiallisen energiansäästöohjelman, jonka avulla solu voi välttää bioenergeettisen kriisin ja siitä seuraavan solukuoleman.

AMPK:n masinoima ”säästä energiaa” -ohjelma toimii kuitenkin oletettavasti hyvin eri tavoin terveiden solujen ja syöpäsolujen käyt- töympäristössä. Terveissä soluissa AMPK:n ka- tabolinen ohjelma toteutuu hallitusti – solujen kasvu ja jakaantuminen hidastuvat, ATP-pitoi- suudet palautuvat hiljalleen, ”säästä energiaa” -ohjelma kytkeytyy pois päältä ja solut voivat taas jatkaa kasvamista. Syöpägeenien ohjaamis- sa soluissa sama ohjelma puolestaan törmää

vahvoin ja osin hallitsemattomiin solukasvua ja makromolekyyli- synteesiä ruokkiviin anabo- lisiin ohjelmiin. Voimme ajatella, että vastak- kaisten aineenvaihduntaohjelmien yhteentör- mäys aiheuttaa metabolisen kriisitilanteen, joka lopulta ATP-varantojen romahtamisen myötä pysäyttää lopullisesti solukierron tai tappaa so- lun. Tämä voisi osaltaan selittää metformiinin spesifisesti syöpäsolujen kasvua estävät vaiku- tukset (15).

Syöpäsolujen hengityksen salpaaminen. Metformiinin vaikutuskohteen, mitokondrioi- den hengitysketjun kompleksi I:n keskeinen

tehtävä on hapettaa nikotiiniamidiadeniini-dinukleotidi eli NAD-molekyyli. Reaktiossa NADH muuttuu hapettuneeksi NAD⁺-muodoksi, elektroneja siirtyy kompleksi I:n sisällä ja samalla kompleksi I pumppaa protoneita (H⁺) mitokondrioiden matriksista kaksoiskalvon välitilaan. Tämä luo elektrokemiallisen potentiaalilin, jota tarvitaan ATP:n valmistamiseen.

Kun metformiini estää kompleksi I:n toimintaa, ATP-tuotanto takkuu protonivirran ehtyessä, mutta samalla häiriintyy myös NAD⁺/NADH-tasapaino. Kun kompleksi I lakkaa takomasta NADH:sta NAD⁺:aa, koko sitruunahappokierto kärsii, koska NAD⁺ on monissa sitruunahappokierron (ja edeltävän glykolyysin) bioreaktioissa oleellinen hapetinmolekyyli. Metformiinin onkin osoitettu lamaavan voimakkaasti sitruunahappokiertoa (30). Kompleksien I ja III estäjät voivat pienentää NAD⁺/NADH-suhdetta yli kymmenkertaisesti, mikä muuttaa radikaalisti esimerkiksi alfa-ketoglutaraatin ja sitraatin suhdetta sekä vähentää asetyylikoentsyymi A:n siirtymistä kiertoon (KUVA 3) (31).

Miksi metformiinin vaikutukset solujen NAD⁺/NADH-tasapainoon estäisivät valikoivasti syöpäsolujen kasvua? Esimerkiksi siksi, että sitruunahappokierto tuottaa suoraan makromolekyylien synteisiin vaadittavia raaka-aineita ATP- ja NADH-tehtailun lisäksi (KUVA 3) (32). Sitraattia kuljetetaan soluliimaan, missä sitä hyödynnetään nukleotidien ja rasvojen synteisiin. Oksaloasetattia puolestaan käytetään proteiinisynteesiin vaadittavien aminohappojen valmistukseen. Metabolisesti aktiivisissa kasvavissa soluissa tällainen raaka-aineiden ”ryöstö” sitruunahappokierrosta makromolekyyli-synteesin tarpeisiin kompensoidaan anapleroottisten eli täydentävien reaktioiden kautta, jolloin esimerkiksi glutamiinia kulkeutuu kiertoon korvaamaan alfa-ketoglutaraattivajetta (32).

Nopeasti kasvavat syöpäsolut voivat siis olla huomattavasti alttiimpia NAD⁺/NADH-tasapainon heittelystä johtuvalle sitruunahappokierron häiriölle, koska solujen kasvuun tarvittavia raaka-aineita tuotetaan sitruunahappokierrossa. On myös huomioitava, että NAD⁺ ei osallistu pelkästään mitokondrioiden sitruunahappo-

kiertoon, vaan se toimii kofaktorina myös muissa aineenvaihdunnan keskeisissä reaktioissa, kuten beetaoksideaatioissa ja glykolyysissä.

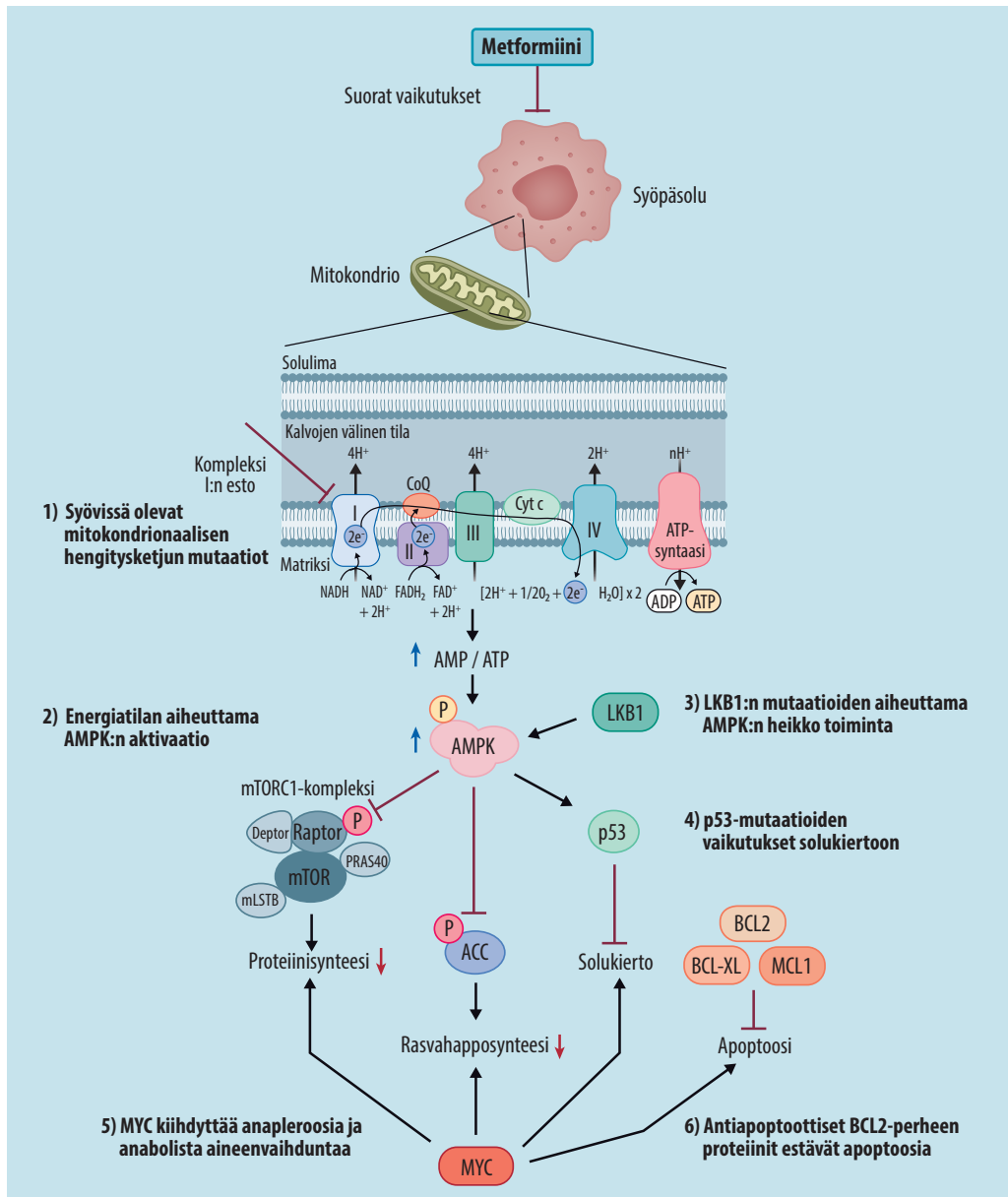
NAD⁺:aa tarvitaan myös proteiinien post-translationaliseen muokkaukseen ja soluviestintän kannalta oleellisten viestimolekyylien valmistukseen sekä DNA-korjauksen ja genomin eheydestä vastaavien poly-ADP-riboosipolymeraasi (PARP) -proteiinien toimintaan (31). NAD⁺-vaje voi siis laajasti häiritä syöpäsoluille tärkeitä aineenvaihduntareaktioita ja soluviestintää.

On myös mahdollista, että jos metformiinin estämä kompleksi I ei hapeta NADH:ta, suuri NADH/NAD⁺-suhde viestii soluille, että ravintoa on runsaasti. Mitokondrioiden toiminnan lääkkeellinen esto voisi siis paradoksaalisesti kiihdyttää stressireaktionä anabolista kasvua, mikä yhdessä katabolisen AMPK-reitin päälle kytkytymisen ja syöpäsoluille tyypillisten syöpäproteiinien ohjaamien metabolisten ohjelmien kanssa aiheuttaa monia apoptoosille altistavia metabolisia kriisitilanteita.

Yksilöllistä syöpähoitoa metformiinilla?

Olisiko metformiinista tehokkaaksi syöpälääkkeeksi, jos se kohdennettaisiin oikein? Tähän tarvittaisiin metformiinin tehoa ennustavia mekanistisesti mielekkäitä merkkiaineita sekä biologinen hypoteesi siitä, kuinka metformiini oikein kohdennettuna tuhoaisi syöpäkudosta eikä pelkästään hidastaisi sen kasvua. Paras lähtökohta viimeksi mainittuun on synteettisen letaalisuuden konsepti – onkologiassa sillä tarkoitetaan tilannetta, jossa jokin syöväälle ominainen geenimuutos herkistää valikoivasti syöpäsolut lääkeaineen sytotoksisille vaikutuksille (33).

Jos lähtökohtana on ajatus, että metformiini aiheuttaa aina solutasolla energieettisen stressin, sillä voisi olla synteettisesti letaali vaikutus etenkin sellaisia syöpäsoluja kohtaan, joilla on syöpägeenimuutosten johdosta vähentynyt kyky hallita energiastressiä (KUVA 4). On havaittu, että mitokondrioiden kompleksi I:n proteiineja tuottaviin geeneihin kohdistuvat mutaatiot altistavat syöpäsoluja metformiinin aiheuttamalle solukuolemalle (26). Esimerkiksi



KUVA 4. Syövissä yleisiä aineenvaihdunnan geeni-muutoksia, jotka saattavat ennustaa metformiiniherkkyyttä tai -resistenssiä. 1) Mitokondrioiden kompleksi I:n proteiinien geeneihin kohdistuvat mutaatiot altistavat syöpäsoluja metformiinin aiheuttamalle solukuolemalle (26). 2) Metformiini vähentää solujen kasvua estämällä PI3K-AKT-mTOR-reittiä, joko IGF-1R:n eston kautta tai aktivoimalla AMPK:n. 3) Monissa syövissä AMPK:ta aktivoiva Lkb1-proteiini on mutatoitunut tai epigeneettisesti hiljentynyt. Ilman toimivaa Lkb1:tä solut eivät kykene normaaliin tapaan sammuttamaan anabolisia reaktioita, jolloin ne ajautuvat herkästi energiakriisiin kautta apoptoosiin. Metformiinin mitokondrionaaliset vaikutukset saattaisivat aiheuttaa tämän vuoksi herkemmin energiakriisin Lkb1-muta-

toituneissa syöpäsoluissa. 4) Solut pyrkivät selviämään energiakriisistä esimerkiksi pysäyttämällä solukierron. p53-mutatoituneet syövät eivät kuitenkaan kykene pysäyttämään solukiertoa metformiinin aiheuttaman aineenvaihduntastressin aikana (19). 5) Onkogeeninen transkriptiotekijä MYC osallistuu usean syöpäsolulle tärkeän aineenvaihduntareitin säätelyyn (40). MYC aktivoi häiriintynyttä solukasvua tukevaa anaboliaa ja glutamiiniriippuvaista anaplerosia, mikä voi herkistää solut metformiinille (15). 6) Metformiinin syöpäsoluissa aiheuttama energiakriisi voi aiheuttaa solukierron pysähtymisen tai apoptoosin. Syöpäsolut usein yli-ilmentävät Bcl2-apoptoosisuojaproteiineja, mutta solukuolemaa voidaan edesauttaa tarjoamalla metformiinia yhdessä Bcl2:n estäjien kanssa (15).

paksu- ja peräsuolisyövissä ja munasarjasyövässä sekä tietyissä leukemioissa hengitysketjun toimintaan vaikuttavat mitokondrio-DNA:n mutaatiot ovat yleisiä (34). Mitokondriogeenimutaatioiden lisäksi koko solujen AMPK:sta riippuvainen energiakriisin hallintaohjelma muodostaa mielenkiintoisen tarkastelukohteen (KUVA 4).

Solujen energiavarantojen hiipuesssa AMPK kytkee päälle katabolisia mekanismeja, joiden seurauksena myös p53 aktivoituu ja pysäyttää solukierron. Tällä evolutiivisesti ikivanhalla järjestelmällä on pyritty estämään solujen menehtyminen tilanteessa, jossa ravintoa on niukasti saatavilla. Syöpäsolut puolestaan kasvavat päättömästi, kun yksittäiset syöpäproteiinit tai kasvunrajoitegeenien muuntumat kytkevät solujen kasvukoneiston pysyvästi päälle. Tällöin muodostuu syöpäsolujen aineenvaihduntaan liittyviä haavoittuvuuksia, joihin metformiinilla voitaisiin terapeuttisesti iskeä (KUVA 4).

Lopuksi

Kliinisten tutkimusten perusteella metformiini saattaa estää syövän kasvua, vaikka hoitovaihtuksen kestosta ei vielä olekaan riittävästi tietoa. Siksi metformiinin vaikutuksista eri syöpätyyppeihin ja erilaisissa yhdistelmähoidoissa tarvitaan lisää kliinisiä tutkimuksia. Tutkimusta tarvitaan myös selvittämään, millä mekanismeilla metformiini vaikuttaa spesifisesti syöpäkuudokseen, estääkö se syöpäkuudoksen soluproliferaatiota vai aiheuttaako se solukuolemaa sekä vaikuttaako fysiologinen metformiinipitoisuus eri tavalla terveisiin soluihin ja kasvun- ja aineenvaihdunnansäätelyltään muuntuneisiin neoplastisiin soluihin.

Viimeaikaisten tutkimusten mukaan ainakin osa metformiinin vaikutuksista syöpäkuudokseen välittyy syövän mikroympäristön kautta. Metformiini vaikuttaa esimerkiksi immuunisoluihin eri tavoin, mikä luo mielenkiintoisia mahdollisuuksia hyödyntää metformiinia tai sen uusia johdoksia tulevaisuuden yhdistelmähoitona immuunihoitojen kanssa (15,35). Onkin syytä huomioda, että metformiini on pitkään käytetty ja edullinen yhdiste, minkä vuoksi akateemisen tutkimuksen rooli metformiinin

Ydinasiat

- ▶ Viimeaikaisten tutkimusten perusteella metformiinilla voi olla antineoplastisia vaikutuksia, mutta sen kliinisistä hoitovaiikutuksista ei ole vielä riittävästi tietoa.
- ▶ Metformiinin antineoplastiset vaikutukset voivat johtua lääkkeen verenglukosipitoisuuksia pienentävistä ja solujen kasvutekijäsignalointia vähentävistä vaikutuksista.
- ▶ Metformiini voi anabolisten aineenvaihduntareaktioiden salpauksen ja katabolisten reaktioiden tehostumisen kautta valikoivasti hidastaa syöpäsolujen solukiertoa ja aiheuttaa apoptoosia.
- ▶ Syöpäsolujen metformiiniherkkyyttä voivat ennustaa mutaatiot, jotka vaikuttavat mitokondrioiden hengitysketjuun sekä PI3K-AKT-mTOR-, Lkb1-, p53-, MYC- tai BCL2 -reitteihin.

uusien käyttöaiheiden tutkimuksessa korostuu. Uusien käyttöaiheiden etsiminen vanhoille lääkkeille on mainittu ja siihen kannustetaan myös EU:n vuonna 2021 julkaisemassa Syöpätorjuntaohjelmassa (36). ■

JOHANNA M. ANTTILA, FM, väitöskirjatutkija
Translationaalisen syöpälääketieteen tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

MARIEL SAVELIUS, FM, väitöskirjatutkija
Translationaalisen syöpälääketieteen tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

MIRJAMI TRAN MINH, FM, väitöskirjatutkija
Translationaalisen syöpälääketieteen tutkimusohjelma, Cancer IO ja väestön terveyden tohtoriohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
@MirjamiTm

JUHA KLEFSTRÖM, FICAN-tutkijaprofessori, tutkimusjohtaja
Suomen Syöpäinstituutin säätiö ja HUS
Translationaalisen syöpälääketieteen tutkimusohjelma, lääketieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto
@JuhaKlefstrom, @KlefstromLab

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

KIRJALLISUUTTA

- Bailey CJ, Day C. Metformin: its botanical background. *Pract Diab Int*, julkaistu verkossa 25.5.2004. DOI:10.1002/pdi.606
- Tyyppin 2 diabetes. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Sisätautilääkärin yhdistyksen ja Diabetesliiton Lääkärineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2022 [päivitetty 31.5.2021]. www.kaypahoito.fi.
- Piltonen T, Morin-Papunen L, Tapanainen J, ym. Munasarjojen monirakkuloaioireyhtymä on muutakin kuin lisääntymislääketieteellinen ongelma. *Suom Lääkäril* 2020;75:1914–5.
- Zhou J, Massey S, Story D, ym. Molecular sciences metformin: an old drug with new applications. *Int J Mol Sci* 2018; 19:2863.
- Evans JMM, Donnelly LA, Remsli-Smith AM, ym. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. *BMJ* 2005; 330:1304–5.
- Kourelis T, Siegel RD. Metformin and cancer: new applications for an old drug. *Med Oncol* 2012;29:1314–27.
- DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, ym. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res* 2010;3:1451–61.
- Gandini S, Puntoni M, Heckman-Stoddard BM, ym. Metformin and cancer risk and mortality: a systematic review and meta-analysis taking into account biases and confounders. *Cancer Prev Res* 2014; 7:867–85.
- Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, ym. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3297–302.
- Interventional studies – Metformin and cancer NOT PCOS. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine 2022.
- Vancura A, Bu P, Bhagwat M, Zeng J, ym. Metformin as an anticancer agent. *Trends Pharmacol Sci* 2018;39:867–78.
- Hadad S, Iwamoto T, Jordan L, ym. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: a pre-operative, window-of-opportunity, randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2011;128:783–94.
- Aroldi F, Lord SR. Window of opportunity clinical trial designs to study cancer metabolism. *Br J Cancer* 2020;122:45–51.
- Hosono K, Endo H, Takahashi H, ym. Metformin suppresses colorectal aberrant crypt foci in a short-term clinical trial. *Cancer Prev Res* 2010;3:1077–83.
- Haikala HM, Anttila JM, Marques E, ym. Pharmacological reactivation of MYC-dependent apoptosis induces susceptibility to anti-PD-1 immunotherapy. *Nat Commun* 2019;10:620.
- Skinner H, Hu C, Tsakiridis T, ym. Metformin in combination with chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: The OCOG-ALMERA randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021; 7:1333–41.
- Skinner H, Hu C, Tsakiridis T, ym. Addition of metformin to concurrent chemoradiation in patients with locally advanced non-small cell lung cancer: the NRG-LU001 phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2021;7:1324–32.
- Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956;123:309–14.
- Daugan M, Dufaj Wojcicki A, d’Hayer B, ym. Metformin: an anti-diabetic drug to fight cancer. *Pharmacol Res* 2016; 113:675–85.
- Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:143–56.
- Ning J, Clemmons DR. AMP-activated protein kinase inhibits IGF-I signaling and protein synthesis in vascular smooth muscle cells via stimulation of insulin receptor substrate 1 S794 and tuberous sclerosis 2 S1345 phosphorylation. *Mol Endocrinol* 2010;24:1218–29.
- Kasznicki J, Sliwinska A, Drzewoski J. Metformin in cancer prevention and therapy. *Ann Transl Med* 2014;2:57.
- Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000;348:607–14.
- Bridges HR, Jones AJY, Pollak MN, ym. Effects of metformin and other biguanides on oxidative phosphorylation in mitochondria. *Biochem J* 2014;462:475–87.
- Pryor R, Cabreiro F. Repurposing metformin: an old drug with new tricks in its binding pockets. *Biochem J* 2015; 471:307–22.
- Birsoy K, Possemato R, Lorbeer FK, ym. Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides. *Nature* 2014;508:108–12.
- Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, ym. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. *Elife* 2014;3:2242.
- Zhou G, Myers R, Li Y, ym. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108:1167–74.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144:646–76.
- Janzer A, German NJ, Gonzalez-Herrera KN, ym. Metformin and phenformin deplete tricarboxylic acid cycle and glycolytic intermediates during cell transformation and NTPs in cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111:10574–9.
- Chini CCS, Zeidler JD, Kashyap S, ym. Evolving concepts in NAD+ metabolism. *Cell Metab* 2021;33:1076–87.
- Martinez-Reyes I, Chandel NS. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease. *Nat Commun*, julkaistu verkossa 3.1.2020. DOI:10.1038/s41467-019-13668-3.
- Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of the beginning. *Cancer Discovery* 2012;2:778–90.
- Ashton TM, Gillies Mckenna W, Kunz-Schughart LA, ym. Oxidative phosphorylation as an emerging target in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2018;24:2482–90.
- Kim K, Yang W-H, Jung Y-S, ym. A new aspect of an old friend: the beneficial effect of metformin on anti-tumor immunity. *BMB Reports* 2020;53:512–20.
- Europe’s beating cancer plan. [Bryssel: European Commission 2021. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer-plan_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer-plan_en.pdf).
- Shaw RJ. Metformin trims fats to restore insulin sensitivity. *Nat Med* 2013; 19:1570–2.
- Sun L, Xie C, Wang G, ym. Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin. *Nat Med* 2018;24:1919–29.
- Koffert JP, Mikkola K, Virtanen KA, ym. Metformin treatment significantly enhances intestinal glucose uptake in patients with type 2 diabetes: results from a randomized clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:208–16.
- Haikala HM, Anttila JM, Klefström J. MYC and AMPK—save energy or die! *Front Cell Dev Biol* 2017;5:38.

SIDONNAISUODET

Johanna M. Anttila: Ei sidonnaisuuksia

Mariele Savelius: Ei sidonnaisuuksia

Mirjami Tran Minh: Luottamustoimet (EUPATI) Suomi, johtoryhmän jäsen; Suomen Migreeniyhdistys, hallituksen jäsen; Lääketieteellisen tutkimuksen eettisen arvioinnin muutoksenhakujaosto, jäsen)

Juha Klefström: Apuraha (AbbVie, Orion Pharma, Roche/Genentech), luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AbbVie, Astra-Zeneca, MSD, Orion Pharma, Pfizer, Roche, UPM Biochemicals, DRA Consulting, GSK, Pfizer)