

Метформин: новые возможности при лечении меланомы?

Далантаева Н.С.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Metformin: novel approaches in melanoma therapy?

Dalantaeva N.S.

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitriya Ulyanova dom 11, Moscow, Russia 117036

DOI: 10.14341/OMET2014248-49

Метформин является наиболее широко используемым антидиабетическим препаратом, который относится к классу бигуанидов. Способность метформина снижать синтез белка и клеточную пролиферацию послужила своеобразным толчком для начала многочисленных исследований о влиянии метформина на регуляцию опухолевой пролиферации, клеточного цикла, апоптоза и аутофагии. Обнадеживающие результаты этих исследований показали, что метформин потенциально может применяться в качестве эффективного противоопухолевого препарата при различных новообразованиях, например, таких, как рак простаты, молочной железы, легкого, поджелудочной железы и меланомы. Эти выводы подтверждены данными ретроспективных эпидемиологических исследований, которые свидетельствуют о снижении риска развития рака у больных сахарным диабетом, получавших метформин. В обзоре авторы сосредоточили свое внимание на последних данных о молекулярных механизмах метформина, которые были описаны при различных солидных опухолях, в частности, и меланоме.

Метастатическая меланوما — одна из наиболее пролиферативных злокачественных опухолей со средней выживаемостью 6–9 месяцев. Несмотря на наличие препаратов из класса ингибиторов B-Raf, ответ на лечение у таких пациентов низкий. Для данных ингибиторов мишенью являются только меланомы с мутацией B-Raf, составляющие около 50% всех метастатических меланом. К сожалению, после короткого периода ремиссии, меланوما приобретает лекарственную устойчивость во всех случаях заболевания, и снова появляются метастазы. Идентификация этих механизмов, определяющих резистентность, в настоящее время является предметом многочисленных научных проектов. Открытие новых препаратов с хорошей биологической доступностью и безопасным профилем необходимо для лечения меланомы. Для увеличения опухолевого роста раковые клетки, в том числе клетки меланомы, способны перепрограммировать собственный метаболизм глюкозы и увеличить, таким образом, энергетический обмен, приводя к так называемому аэробному гликолизу. В связи с изменениями в гликолитическом метаболизме, обнаруженном в клетках меланомы, новые терапевтические средства,

способные изменить энергетический обмен, являются особенно привлекательными для научных исследований.

Активаторы АМФ-активированной протеинкиназы (АМФПК), такие как, метформин, способны снижать пролиферацию трансформированных клеток. Авторы статьи экспериментально доказали, что метформин вызывает задержку клеточного цикла в фазе G0/G1 и резко снижает жизнеспособность клеток с помощью активации аутофагии и апоптоза в различных клетках меланомы независимо от наличия мутаций B-Raf или N-Ras. В экспериментальной модели авторов подавление экспрессии мРНК или ингибирование активации АМФПК с помощью фармакологических средств только частично замедляет эффект метформина на гибель клеток меланомы, что свидетельствует о наличии, по крайней мере, частично АМФПК-независимого пути. Интересно, что обработка метформином нормальных меланоцитов человека, экспрессирующих эндогенную АМФПК, не влияет на жизнеспособность клеток. Предполагается, что действие метформина осуществляется только в трансформированных клеточных линиях и отражает его участие в регуляции опухолевых процессов.

Действие метформина было также подтверждено в исследованиях *in vivo*: у моделей мышей, несущих ксенотрансплантат и аллотрансплантат человеческой меланомы, метформин препятствовал развитию опухоли путем активации аутофагии и апоптоза.

При попытке лечения меланомы комбинацией метформина с ингибитором B-Raf были получены обнадеживающие результаты: бигуанид усиливал действие противоопухолевого препарата.

Авторы также доказали, что метформин подавляет рост меланомы у мышей независимо от его антипролиферативного действия. Это ингибирование коррелировало с модуляцией экспрессии белков, участвующих в эпителиально-мезенхимальном переходе, например, Slug, Snail, SPARC, фибронектина и N-кадгерина; и угнетением активации матричных металлопротеиназ MMP-2 и MMP-9. Данный процесс зависит от активации АМФПК и опухолевого белка p53. Так, метформин может повлиять на жизнеспособность клеток меланомы, но также может ингибировать дальнейшее образование метастазов.

Злокачественная меланома представляет собой гетерогенную опухоль. Согласно новой разработанной исследователями концепции предполагается, что клетки, инициирующие меланому (MIS), являются по своему происхождению метастазами меланомы. MIS-клетки представляют собой популяцию клеток, устойчивую к химиотерапии. По данным последних исследований, метформин ингибирует путь воспаления, необходимый для трансформации клеток и роста опухолевых стволовых клеток путем блокирования ответа клетки на метаболический стресс. Высказывается предположение, что метформин может вызывать гибель меланомных стволовых клеток. Авторы сообщают, что предварительные данные их собственного исследования свидетельствуют об ингибировании популяции MIS-клеток.

Таким образом, принимая во внимание эффект метформина на рост и выживаемость клеток меланомы, развитие и распространение метастазов у моделей мышей, а также на стволовые клетки, он может быть предложен в качестве монотерапии или адъювантной терапии у пациентов с метастатической меланомой. В настоящее время авторами совместно с отделением дерматологии госпиталя г. Ниццы проводится II фаза клинического исследования по оценке влияния эффекта метформина у пациентов с метастатической меланомой. Недавно в США стартовало и другое исследование на этапе I/II фазы по изучению комбинации метформина с ингибитором B-Raf. Несомненно, результаты этих двух исследований будут определяющими в будущем метформина как препарата при лечении метастатической меланомы.

Реферат по материалам статьи

Cerezo M, Tomic T, Ballotti R, Rocchi S. Is it time to test biguanide metformin in the treatment of melanoma? *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014 May 24. doi: 10.1111/pcmr.12267. [Epub ahead of print]