



SEMMELWEIS EGYETEM

Általános Orvostudományi Kar I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Egyetemi tanár / igazgató

DR. MATOLCSY ANDRÁS

Professzor Szalai Csaba
bíráló

Válasz Szalai Csaba Professzor Úrnak

Először is szeretném megköszönni, hogy értekezésem bírálatát elkészítette. Köszönöm azt a precíz és alapos értékelést, amiben felhívta a figyelmemet a rövidítésjegyzékkel, illetve bizonyos apróbb szerkesztéssel kapcsolatos dolgokra, ezeket a jövőben mindenképpen figyelembe veszem majd. Igyekeztem a lehetőségekhez képest olvasmányossá tenni a bevezetést, de elismerem, hogy a sok enzim és molekula rövidítése nem könnyíti meg a metabolikus folyamatok ismertetésének olvasását, nem a legkönnyebb olvasmány ez a terület. Nagyon köszönöm az egyik mTORC2 komplex elírással kapcsolatos észrevételt, mert az mutatja igazán, hogy az mTOR komplexek különbségeit és ezzel összefüggő szerepét sikerült kiemelni és jól összefoglalnom a dolgozatban. Nagyon sajnálom, hogy a 147. oldalon ezzel kapcsolatos elírás maradt, nagyon szeretném javítani a végleges formában.

A többi megjegyzésre is válaszolnék röviden, bár sajnos ezeknek megfelelően már nem áll módomban változtatni. Nagyon örülök, hogy a bevezetésben található valóban új, a témák összefoglalását segítő saját ábráimat külön értékelte. A rövidítésjegyzéket máskor mindenképpen az összefoglaló, dolgozatok elejére fogom tenni, mert a dolgozat végén valóban zavaró lehet. Sajnálom, és teljesen jogos az a kritika, hogy az eredmények részben, adott vizsgálatok bemutatása után nem hivatkoztam meg a saját cikkeimet, ezeket nem hangsúlyoztam külön. Kerülni szerettem volna a dolgozat referenciái között az önidézést, ezért a dolgozat végén kiemelt saját cikkeimet így nem emeltem ki a szövegben, a referenciák között nem soroltam fel. A dolgozathoz kapcsolódó cikkek között megtalálhatók saját publikációim, így azonban valóban azok között kell keresni, ha részletesebb adatokra kíváncsi az olvasó, bíráló. Ehhez kapcsolódik, hogy az említett poszttranszplantációs vesedaganatokkal kapcsolatos adataink még valóban nem jelentek meg, jelenleg egy, a vesedaganatok metabolikus jellemzésével kapcsolatos közleményünk elbírálás alatt áll.

Köszönöm a méltató szavakat és a munkám eredményeinek pozitív értékelését is. Örömmel tölt el, hogy az elmúlt évek munkáit és azt a területet, amivel jelenleg a legtöbbet foglalkozunk – az mTOR aktivitás metabolikus szabályozásban, alkalmazkodásban betöltött szerepét –, találta a legérdekesebbnek Szalai professzor úr. Ez a téma számomra rendkívül fontos, és azt hiszem nem véletlen, hogy ezen a területen van a legtöbb kutatási együttműködésünk is jelenleg.

A bíráló feltett kérdéseire a válaszaimat a következőkben foglalnám össze:

1. Használják-e a statinokat, vagy a doxycycline-t tumoros betegségek kezelésében? Ha igen, melyikben, ha nem, miért nem?

Egyre többször merül fel, hogy a régi már ismert mellékhatású, nem daganatos gyógyszerek esetében új, köztük daganatos indikáció jelenik meg („*new indications of old drugs*”). Ennek jelentősége azért is nagy, mert egy-egy új hatóanyag, potenciális daganat ellenes kezelés klinikai tesztelése, toxicitásának vizsgálata rengeteg időt és pénzt emészt fel. Ezek közé a napjainkban a daganatok kezelésében is megfontolható régi-új hatóanyagok közé sorolhatjuk a statinokat és egyes antibiotikumokat, például a doxycycline-t is.

A '90-es években a statinok koleszterinszint-csökkentő hatása mellett, több más, a sejtfunkciót gátló szerepét is vizsgálták. Ebben élen jártak azok a csoportok, amelyek a májsejtek, így hepatocelluláris

carcinomák esetében figyelték meg a párhuzamos növekedésgátló hatásokat, illetve többen leírták az immunsejteket befolyásoló hatásokat is. Utóbbival párhuzamosan a leukémia sejtek (elsősorban akut myeloid leukémia sejtek) esetében egyre több adat jelent meg. A 2000-es évek elején közleményünkkel párhuzamosan az apoptózis-indukáló hatásokat is egyre többféle daganatban ismerték fel. Mára a statinok nemcsak metabolikus, hanem egyéb mikrokörnyezeti hatásaiknak is köszönhető, potenciális daganatnövekedést gátló, sokféle hatásait is egyre jobban ismerjük. 2010 után a lovastatin, a simvastatin, a pravastatin, a fluvastatin, az atorvastatin és a rosuvastatin esetében is indultak monoterápiás fázisvizsgálatok myeloma, pankreász, colon, gyomor, máj, prosztatata és más előrehaladott szolid daganatok esetében. Napjainkig a statinok hatásai között leírták a Survivin hatásának felfüggesztését, az oxidatív stressz aktivációját, a RAS-RAF-MEK-ERK, MAPK- és Akt-útvonalak gátlását, amelyek segítségével a kezelés a daganatsejtek esetében sejthalál mechanizmusok aktiválódásához vezethet. Így nem meglepő, hogy a statinok esetében számos rezisztenciamechanizmus felfüggesztését, illetve bizonyos kezelésekkel szinergikus hatásait írták le. A kombinációkban sikeres készítmények között vannak például a gemcitabine, cisplatin, 5FU, doxorubicin, temozolomide, dacarbazine kemoterápiás készítmények vagy akár célzott kezelések is mint a sorafenib, dasatinib, imatinib, stb. Nem véletlen, hogy több kombinált kezelés esetében jelenleg is számos aktív fázis III vizsgálat van.

Az eddigi eredmények és adatok azonban elég ellentmondásosak. Az egyik nagy metaanalízis több mint 7500 beteg adatait elemezve (26 randomizált és 8 másik vizsgálat eredményei alapján) közel 30%-os gastrointestinalis daganatkialakulás rizikó csökkenést mutatott ki a statinok használata esetében. Emlődaganatoknál azonban nem sikerült megerősíteni, hogy a statin-kezelésnek lenne hatása az emlődaganat incidenciára, illetve csak minimális előnyt igazoltak a betegek progressziómentes túlélésében. Vastagbél- és tüdődaganatok esetében a statinok alkalmazása viszont szignifikánsan javította a túlélési eredményeket. Ha figyelembe vesszük, hogy a túlsúly összefüggésbe hozható a daganatos betegségek kialakulásával, a koleszterin csökkentése, a koleszterin-anyagcsere új membránok keletkezését támogató szerepének gátlása mindenképpen hozzájárulhat a progresszió lassításához. Tudjuk azt is, hogy a statinok csökkentik különböző növekedési faktorok és citokinek expresszióját (pl.: TGF- β , VEGF, IL-6, IL-8, TNF-L), aminek szintén lehet hasonló hatása. Jelenleg 160-nál több fázis I és II vizsgálat van folyamatban. Vesedaganatok esetében a korai adatok a statinok jótékony hatásáról számoltak be, de ezt később nagyobb vizsgálatok nem erősítették meg, aminek hátterében persze egyéb dietetikai tényezők is szerepet játszottak. Közlésre kerültek magyarországi tapasztalatok is neuroendokrin gyomordaganatok kezelésében (Rácz K., 2011.). Más daganatokban beszámoltak pozitív eredményekről kombinált kezelésekből is – például pankreász daganatokban az erlotinib érzékenyítő hatását írták le. A legújabb vizsgálatok, pedig – figyelembe véve a statinok mikrokörnyezeti és anyagcsere szabályozást érintő hatásait – egyes daganatokban a PD-L1 gátlókkal kombinált alkalmazását is javasolják például mesotheliomákban és NSCLC-ben. Ezek szerint a statinok prenilációt befolyásoló hatásai, az intracelluláris vezikuláris transzportfolyamatokat befolyásolhatják, így a kezelés hosszabb és hatékonyabb antigén prezentációt eredményezhet a tumorelles immunválasz serkentésében.

A doxycycline, illetve más mitokondrium biogenezist gátló antibiotikumok alkalmazásával kapcsolatban még nagyon kevés klinikai eredmény áll rendelkezésünkre. Doxycycline esetében az első tumornövekedést negatívan befolyásoló eredményekről lymphomák és leukémiák esetében jelentek meg közlemények még a '80-as években. Később a metasztázisképzést gátló hatásairól további eredmények kerültek közlésre, amiben egyrészt az MMP-k, másrészt egyes jelátviteli folyamatok hatásainak gátlásában mutatták ki a doxycycline szerepét. Ezt követően a daganatsejtek, illetve az úgynevezett daganatos őssejtek metabolikus változásainak megismerése felhívta a figyelmet arra, hogy a mitokondriális folyamatok gátlásának is lehet daganatnövekedést, illetve daganatprogressziót, metasztázis-kialakulást gátló szerepe. Egyes elképzelések szerint a doxycycline-nek a tumorok esetében a baktériumfertőzés leküzdésekor megfigyeltékhez hasonlóan populációs hatásai is lehetnek. A kezelés csökkenti a tumorszöveten belül a populáció diverzitását, így alkalmazkodóképességét, ami terápiás környezetben mindenképpen hatásos tumorelles stratégia lehet. Egy másik nagy előnye lenne a doxycycline alkalmazásának, hogy jó példája lehet, az olcsó, viszonylag jól tolerálható, széleskörben alkalmazható *off-label* hatású daganatnövekedést is gátló kezeléseknek. Persze nem szabad elhanyagolni azokat az adatokat sem, amelyek az antibiotikumok túl gyakori alkalmazásának mikrobiomra és talán ezzel összefüggésben is a daganatok kialakulására gyakorolt hatásait emelik ki. Több pro és kontra eredményeket igazoló vizsgálat is történt, azt hiszem nem az én tisztem a két tábor között igazságot tenni, bár saját eredményeink elsősorban a doxycycline

tumorproliferációt csökkentő hatásait igazolták kísérleteinkben, igaz tumorigenezises vizsgálatokat nem végeztünk.

A doxycycline esetében vannak olyan tanulmányok és vizsgálatok, amelyek például emlődaganatos betegek esetében a műtét után alkalmazott antibiotikum-kezelés terápiás hatását, szignifikánsan hosszabb relapszusmentes túlélést figyeltek meg, ami alátámasztja a legkülönbözőbb tumorok esetében már megjelent doxycycline és doxycycline+egyéb kemoterápiás vagy radioterápiás kezelésekből tapasztalt kísérleti eredményeket. Jelenleg több mint 40 különböző klinikai vizsgálat zajlik doxycycline-nel, ezek közel negyedében még tart a betegek beválogatása például lymphomák, emlő-, méh-, tüdődaganat, rosszindulatú pleurális folyadék felhalmozódás esetében, de elérhető eredmény csak a dolgozatban is említett pisai vizsgálat esetében jelent meg egyelőre. A folyamatban levő vizsgálatokban a legkülönbözőbb más daganattípusok megjelennek (emlő-, pankréász, méhtest, melanoma, agydaganatok, lymphomák – NCT02775695, NCT02201381, NCT01411202, NCT02366884, NCT03076281, NCT02874430, NCT01820910).

Irodalmak:

- Armando RG, Mengual Gómez DL, Gomez DE. New drugs are not enough-drug repositioning in oncology: An update. *Int J Oncol.* 2020 Mar;56(3):651-684.
- Zhu PF, et al. Targeting the Tumor Microenvironment: A Literature Review of the Novel Anti-Tumor Mechanism of Statins. *Front Oncol.* 2021 Nov 11;11:761107.
- Tilija Pun, N., & Jeong, C.-H. (2021). Statin as a Potential Chemotherapeutic Agent: Current Updates as a Monotherapy, Combination Therapy, and Treatment for Anti-Cancer Drug Resistance. *Pharmaceuticals*, 14(5), 470.
- Cantini L, et al. High-Intensity Statins Are Associated With Improved Clinical Activity of PD-1 Inhibitors in Malignant Pleural Mesothelioma and Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Eur J Cancer* (2021) 144:41–8.
- Xia Y, et al. The Mevalonate Pathway Is a Druggable Target for Vaccine Adjuvant Discovery. *Cell* (2018) 175(4):1059–73.e21.
- Moon do C, et al. Concomitant Statin Use Has a Favorable Effect on Gemcitabine-Erlotinib Combination Chemotherapy for Advanced Pancreatic Cancer. *Yonsei Med J.* 2016 Sep;57(5):1124-30.
- Garcia-Estevez, L.; Moreno-Bueno, G. Updating the role of obesity and cholesterol in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2019, 21, 35.
- Göbel, A.; et al. Anti-tumor effects of mevalonate pathway inhibition in ovarian cancer. *BMC Cancer* 2020, 20, 703.
- Gray RT, et al. Statin use, candidate mevalonate pathway biomarkers, and colon cancer survival in a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2017 Jun 6;116(12):1652-1659.
- Marrone MT, et al. Lipid-Lowering Drug Use and Cancer Incidence and Mortality in the ARIC Study. *JNCI Cancer Spectr.* 2021 Sep 17;5(5):pkab080.
- Beckwitt CH, et al. Statin drugs to reduce breast cancer recurrence and mortality. *Breast Cancer Res.* 2018 Nov 20;20(1):144.
- Scatena C, et al. Doxycycline, an Inhibitor of Mitochondrial Biogenesis, Effectively Reduces Cancer Stem Cells (CSCs) in Early Breast Cancer Patients: A Clinical Pilot Study. *Front Oncol.* 2018 Oct 12;8:452.
- Dijk SN, et al. Mitochondria as target to inhibit proliferation and induce apoptosis of cancer cells: the effects of doxycycline and gemcitabine. *Sci Rep.* 2020 Mar 9;10(1):4363.
- Lamb R, et al: Doxycycline down-regulates DNA-PK and radiosensitizes tumor initiating cells: Implications for more effective radiation therapy. *Oncotarget* 6: 14005-14025, 2015.
- Fiorillo M, et al. Doxycycline, Azithromycin and Vitamin C (DAV): A potent combination therapy for targeting mitochondria and eradicating cancer stem cells (CSCs). *Aging (Albany NY).* 2019 Apr 19;11(8):2202-2216.
- Duivenvoorden WC, et al: Doxycycline decreases tumor burden in a bone metastasis model of human breast cancer. *Cancer Res* 62: 1588-1591, 2002.

2. A glutamin a tumorok egy részének potenciális energia forrása. Glutamin táplálékkiegészítő fogyasztását gyakran javasolják kemoterápia alatt, a platinaszármazékok neuropátiás mellékhatásainak enyhítésére, amelyet a kemoterápia abbahagyása után is, a tünetek megszűnéséig javasolnak fogyasztani. Nem növeli ez meg a tumor kiújulásának veszélyét?

A legkülönbözőbb citotoxikus kemoterápiás kezeléseknél fontos feladat a különböző mellékhatások kezelése. Ezek közé tartozik például a szájnálkahártya-gyulladás (mucositis) és a neuropátiás panaszok enyhítése, amelyek esetében például glutamintartalmú táplálékkiegészítők fogyasztása javasolható. A nyálkahártya regenerációja fontos tényező, mert egyéb esetekben ez a terápia leállítást, súlyos fogyást is eredményezhet. Egyes új vizsgálatok szerint az orális glutaminadagolás hatékony lehet a tünetek enyhítésében. A parenterális adagolás esetében azonban ellentmondásos eredmények születtek, sőt egy vizsgálatban fejnyaki daganatos betegek esetében a relapszusok és a mortalitás emelkedését is megfigyelték. Mindezek alapján a glutamin lokális alkalmazását (öblítés lenyelés nélkül) javasolják ezek a vizsgálatok. A glutaminnak ilyen esetekben a lymphoid sejtek és így a mukozális immunsejtek bioenergetikai támogatása, antimikrobiális, illetve a lokális glutation szintézisen keresztüli detoxifikáló hatása lehet számottevő. Ehhez kapcsolódik, hogy vizsgálták a glutamin szérumkoncentráció

változását. Ez az egyébként is magas (500 µM) normál szérum glutaminszint nem változik meg jelentősen táplálékkiegészítők fogyasztásakor. A tumorsejtek glükóz vagy glutamin transzport aktivitás emelkedésük miatt egyébként is előnyt élveznek az egyéb nem tumoros sejtekhez képest (gyakori a transzportfehérjék vagy akár a glutaminhasznosításban fontos enzimek overexpressziója is). Így a glutaminszint ingadozás vagy egyéb más aminosavak szintjének változása inkább a normál szövetek esetében okoz problémát, aminek rendezésében a kiegyensúlyozott glutaminszint fenntartásának valóban lehet jótékony hatása.

A glutaminszint csökkenése *in vitro* jelentősen módosíthatja a legtöbb tumorsejtvonal növekedését, míg a legújabb vizsgálatok sem a glutamindús táplálékfogyasztás, sem a glutaminszint-csökkentés esetében nem igazoltak szignifikáns tumornövekedést befolyásoló hatásokat *in vivo*, ami a kompenzációs mechanizmusok (pl. aszparagin), illetve a vérben nagy feleslegben levő glutamin mennyiségének is tulajdonítható. Az is kérdés még jelenleg, hogy egy átmeneti szérum glutaminszint változás a szövetek között mennyire jelenik meg, így befolyásolja-e egyáltalán a tumorsejtek glutaminfelvételét.

A perifériás neuropathiás problémák számos daganatos betegség kezelése esetében jelentenek gondot, és nagyon sokféle szupplement kezelést említ az irodalom, a guideline-ok szerint azonban ezek többségének (N-acetylcystein, carbamazepine, glutamate, glutathion, carinthine, erythropoietine, E-vitamin, stb.) hatását nem sikerült alátámasztani, ezért ezeket nem javasolják. Talán a glutamin az egyik, amely esetében azért egyes tanulmányok sikerekről számoltak be, de az ASCO guidelines-ban nincs javaslat ennek alkalmazására sem. Inkább javasolhatók a B vitamin tartalmú készítmények, így a pl. Milgammának jótékony hatásait emelik ki egyes közlemények. Súlyosabb esetekben gyógyszeres terápiák is számításba kerülhetnek. Egy kemoterápiás neuropáthiával kapcsolatos fázis II vizsgálat lezárult duloxetine-nel, eszerint a duloxetine minimalizálhatja a tüneteket (ez a készítmény diabeteses neuropáthiás fájdalomban törzskönyvezett). Vannak más közlemények is, amik egyes antidepresszánsok, gabapentin vagy baclofen adását javasolják, mert ezek esetében tapasztaltak igazolható hatásokat.

irodalom:

-Anderson PM, Lalla RV. Glutamine for Amelioration of Radiation and Chemotherapy Associated Mucositis during Cancer Therapy. *Nutrients*. 2020 Jun 4;12(6):1675.

-Stone JB, DeAngelis LM. Cancer-treatment-induced neurotoxicity--focus on newer treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016 Feb;13(2):92-105.

-Wang WS, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. *Oncologist*. 2007 Mar;12(3):312-9.

Tsujimoto, T.; et al. L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Oncol. Rep*. 2015, 33, 33–39.

3. Van-e arra információ, hogy az újgenerációs duál mTOR inhibitoroknak milyen a mellékhatásprofilja a rapamycinnel összehasonlítva?

Elvileg mindenki arra számított, hogy az újgenerációs mTOR-gátlók mellékhatásai súlyosabbak lesznek, mint a rapalógoké, hiszen még szélesebb celluláris, jelátviteli hatásai lehetnek. Ennek ellenére hasonló típusú és mértékű mellékhatások jelentkeznek. Inkább az egyedi érzékenység meghatározó, illetve kombinált alkalmazás esetén, más kezelésekkel együtt alkalmazva jelentkezhetnek súlyosabb mellékhatások. Egyes különbségeket, azért érdemes megemlíteni, mert ezek elég jelentős egyéni problémákat okozhatnak rapalóg-kezelés esetében és nem jelentkeznek az újgenerációs inhibitoroknál. Nem jellemző sem a C1-C2-gátlók, sem a PI3K-mTOR-gátlók esetében az akné, a nyirokérgyulladás, a sebgyógyulási zavar, ödéma, a szisztémás gyulladás és a proteinurea. Míg az mTORC1-C2-gátlók esetében megjelenik az ízérzékelés zavara, szájszárazság, dehidratáció, dispepsia, ezek elsősorban gastrointestinális panaszokat okoznak. Előbbiek ellenére sok esetben voltak vissza például dual inhibitorokat, mert a hatásuk nem volt szignifikánsan jelentősebb az adott, tesztelt daganattípusokban, mint a hagyományos rapalógoké. A csatolt táblázatban a három különböző típusú gátlószercsoport regisztrált mellékhatásait foglaltam össze.

1. táblázat – A PI3K-mTOR, rapalóg és mTORC1-C2-gátló kezelések esetében megfigyelhető mellékhatások összefoglalása (a megfigyelt mellékhatások zölddel vannak kiemelve).

| | | PI3K-mTOR Gedatolisib stb. | mTORC1 Rapamycin, Everolimus stb. | mTORC1/C2 Sapanisertib, vistusertib, CC-115 stb. |
|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|---|---|
| Gastrointesztinális mh. | Diarrhea | | | |
| | Stomatitis | | | |
| | Hányás | | | |
| | Roszcullét | | | |
| | Székrekedés | | | |
| | Alhasi fájdalom | | | |
| | Mucositis | | | |
| | Csökkenett étvágy | | | |
| | Testsúlycsökkenés | | | |
| | Nyálkahártyagyulladás, colitis | | | |
| | Ízérzékelés zavara | | | |
| | Szájszárazság | | | |
| | Dehidratáció | | | |
| Dyspepsia | | | | |
| Metabolikus mh. | Hyperglycaemia | | | |
| | Hypercholesterinaemia | | | |
| | Hypophosphataemia | | | |
| | Májenzim értékek emelkedése | | | |
| | Hypertrigliceridaemia | | | |
| | Hyponatraemia | | | |
| | Kreatinin szint növekedés | | | |
| Hypokalaemia | | | | |
| Hematol. Mh. | Csökkenett vérlemezke szám | | | |
| | Anaemia | | | |
| | Thrombocytopenia | | | |
| | Neutropenia | | | |
| Bőrtünetek | Kiütések | | | |
| | Viszkető, Száraz bőr | | | |
| | Acne | | | |
| | Nyirokérgyulladás (lymphocele) | | | |
| Egyéb | Fáradtság | | | |
| | Tüdőgyulladás | | | |
| | Köhögés | | | |
| | Láz | | | |
| | Fejfájás | | | |
| | Magas vérnyomás | | | |
| | Proteinuria | | | |
| | Szisztémás gyulladás | | | |
| | Ödéma | | | |
| | Férfi infertilitás | | | |
| | Csökkenett sebgyógyulás | | | |
| | Fertőzések | | | |
| | QT megnyúlás, tachycardia | | | |
| | Menstruációs zavarok | | | |
| | Izzadás | | | |
| Nehézlégzés (dyspnea) | | | | |

4. Milyen metabolikus hatású gyógyszerek kombinációinak tesztelését javasolná különböző tumor-ellenes terápiákban?

Saját *in vitro* és *in vivo* xenograft vizsgálataink eredményei, sőt a legújabb 3D nyomtatott tumor graftokon végzett metabolikus gátlószer kísérleteink egyértelműen alátámasztják egyes, így például a metformin vagy a doxycycline kombinációk potenciális jelentőségét és tesztelését kombinálva adott terápiás protokollokban szereplő hagyományos vagy célzott készítményekkel. A doxycycline mellett más mitokondriális gátlószereket is lehet javasolni, főleg olyan kemoterápiás (pl. doxorubicin, ciszplatin, cytarabine – AraC) vagy akár célzott kezelések mellé (pl. mTOR, EGFR, multikináz inhibitorok), ahol a tumorsejtek esetében oxidatív foszforiláció (OXPHOS) irányú metabolikus eltolódást figyelhetünk meg a kezelés közben.

A másik lehetőség, hogy olyan készítményeket választunk, amelyek többféle, kombinált antimetabolikus hatásúak, mint a metformin, phenformin vagy akár az mTOR-gátlók, illetve pl. a koleszterinanyagcsere-gátlókhöz hasonló más lipidanyagcsere-gátlók (lipid oxidáció gátló pl. etomoxir). Ezekben a metabolikus alkalmazkodás többféle útvonalát is érintheti az adott kezelés, ezért még hatékonyabb lehet. Saját vizsgálataink közül persze mindenképp kiemelném a mitokondriális oxidációs folyamatok gátlását, hiszen az OXPHOS a nyugvó vagy dormant tumorsejtekben megfigyelhető anyagcsere, ami ezeknek a sejteknek a túlélését segíti. Mitokondriális OXPHOS-gátlókkal a túlélő tumorsejtek esélyeit csökkentve a daganatok kiújulásának, és a rezisztencia kialakulásának forrását biztosító sejtek anyagcseréjét, metabolikus alkalmazkodását tehetjük tönkre.

Jelenleg az FDA által metabolikus hatású szerként jóváhagyott készítmények közül például a metformin esetében zajlik a legtöbb (30<) kombinációs daganatterápiás fázisvizsgálat és ezek közül már egyesek fázis III-ban tartanak (pl. carboplatin, paclitaxel, atorvastatin, doxycycline, mbendazole kombinációk NCT02065687, NCT02201381). Azt azonban mindenképpen ki kell emelni, hogy ahhoz, hogy ezeket a kombinációkat kialakítsák, kellene az a vizsgálatok, amelyek feltárják adott kezelések esetében a metabolikus alkalmazkodásban fontos menekítő anyagcsere-útvonalakat, csak ezeknek a vizsgálatoknak segítségével lehet optimalizálni a kombinációkat. A csatolt táblázatban a témához kapcsolódó egyes aktív metabolikus gátlószer kombinációs fázisvizsgálatokat gyűjtöttem össze.

irodalom:

- Farge T, et al. Chemotherapy-Resistant Human Acute Myeloid Leukemia Cells Are Not Enriched for Leukemic Stem Cells but Require Oxidative Metabolism. *Cancer Discov.* 2017 Jul;7(7):716-735.
- Sebestyén A, et al: The role of metabolic ecosystem in cancer progression – metabolic plasticity and mTOR hyperactivity in tumor tissues *Cancer and Metastasis Rev.* 2021. decemberi special issue
- Podhorecka M. Metformin - its anti-cancer effects in hematologic malignancies. *Oncol Rev.* 2021 Feb 26;15(1):514.
- Cioce M, Pulito C, Strano S, Blandino G, Fazio VM. Metformin: Metabolic Rewiring Faces Tumor Heterogeneity. *Cells.* 2020 Nov 9;9(11):2439.
- Vasan K, Werner M, Chandel NS. Mitochondrial Metabolism as a Target for Cancer Therapy. *Cell Metab.* 2020 Sep 1;32(3):341-352.
- Viale A, Pettazzoni P, Lyssiotis CA, Ying H, Sanchez N, Marchesini M, Carugo A, Green T, Seth S, Giuliani V, Kost-Alimova M, Muller F, Colla S, Nezi L, Genovese G, Deem AK, Kapoor A, Yao W, Brunetto E, Kang Y, Yuan M, Asara JM, Wang YA, Heffernan TP, Kimmelman AC, Wang H, Fleming JB, Cantley LC, DePinho RA, Draetta GF (2014) Oncogene ablation-resistant pancreatic cancer cells depend on mitochondrial function. *Nature* 514(7524):628–632.
- Biancur D, Kimmelman A (2018) The plasticity of pancreatic cancer metabolism in tumor progression and therapeutic resistance. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* 1870(1):67–75.
- Cotte AK, Aires V, Fredon M, Limagne E, Derangere V, Thibaudin M, Humblin E, Scagliarini A, de Barros JP, Hillon P, Ghiringhelli F, Delmas D (2018) Lysophosphatidylcholine acyltransferase 2-mediated lipid droplet production supports colorectal cancer chemoresistance. *Nat Commun* 9(1):322.
- Cruz-Bermúdez A, Laza-Briviesca R, Vicente-Blanco RJ, García-Grande A, Coronado MJ, Laine-Menéndez S, Palacios-Zambrano S, Moreno-Villa MR, Ruiz-Valdepeñas AM, Lendinez C, Romero A, Franco F, Calvo V, Alfaro C, Acosta PM, Salas C, Garcia JM, Provencio M. Cisplatin resistance involves a metabolic reprogramming through ROS and PGC-1 α in NSCLC which can be overcome by OXPHOS inhibition. *Free Radic Biol Med.* 2019 May 1;135:167-18

2. táblázat – Jelenleg aktív metabolikus gátlószer és más daganatterápiás kezelések kombinációinak fázisvizsgálatai (forrás: clinicaltrials.gov)

| | | | | |
|---|-------------|---------------|--|--|
| METFORMIN + | | | | |
| Enzalutamide | NCT02339168 | Phase 1 | Prostate Cancer | |
| Salvage Radiotherapy SRT | NCT02945813 | Phase 2 | Prostate Cancer | |
| Taxotere, Carboplatin, Herceptin + Pertuzumab | NCT03238495 | Phase 2 | HER2-positive Breast Cancer | |
| Temsirolimus | NCT01529593 | Phase 1 | Advanced Cancers | |
| Simvastatin, Digoxin | NCT03889795 | Phase 1 | Advanced Pancreatic Cancer, Advanced Solid Tumor | |
| Bicalutamide | NCT02614859 | Phase 2 | Cancer of Prostate | |
| Sintilimab | NCT03874000 | Phase 2 | Non Small Cell Lung Cancer | |
| Sapanisertib | NCT03017833 | Phase 1 | Advanced, recurrent, metastatic malignant solid neoplasm | |
| Omega-3 fatty acids | NCT02278965 | Phase 1 | early stage breast cancer | |
| Nivolumab | NCT03800602 | Phase 2 | Colorectal Adenocarcinoma | |
| Vitamin C | NCT04033107 | Phase 2 | Hepatocellular Cancer, Pancreatic Cancer, Gastric Cancer, Colorectal Cancer | |
| Nivolumab | NCT03048500 | Phase 2 | Non-Small Cell Lung Carcinoma | |
| Gemcitabine, paclitaxel, dietary supplements | NCT02336087 | Phase 1 | Pancreatic Adenocarcinoma | |
| Everolimus, octreotide | NCT02294006 | Phase 2 | Well Differentiated Pancreatic Endocrine Tumor | |
| Metformin, Megestrol | NCT04576104 | Phase 2 | Endometrial Carcinoma | |
| PD-1 inhibitor | NCT03994744 | Phase 2 | Small-cell Lung Cancer | |
| Pembrolizumab | NCT04414540 | Phase 2 | Head and Neck Squamous Cell Carcinoma | |
| Doxycycline | NCT02874430 | Phase 2 | Breast Carcinoma, Endometrial Adenocarcinoma | |
| Carboplatin, paclitaxel | NCT02065687 | Phase 2/3 | Endometrial Adenocarcinoma, Uterine corpus cancer | |
| Aspirin | NCT05158374 | NA | Colorectal cancer | |
| Carboplatin, Paclitaxel, Radiation therapy | NCT02186847 | Phase 2 | Lung Adenocarcinoma | |
| Nivolumab / Pembrolizumab, Rosiglitazone | NCT04114136 | Phase 2 | melanoma, renal cell carcinoma, NSCLC, HCC (Child Pugh Class A only), MSI-High solid tumors, Urothelial Cancer, GE junction/Gastric Adenocarcinoma, or HNSCC | |
| Atorvastatin, Doxycycline, Mebendazole | NCT02201381 | Phase 3 | Cancer | |
| Palbociclib, Fulvestrant | NCT03006172 | Phase 1 | Breast cancer | |
| Pembrolizumab | NCT03311308 | Phase 1 | Advanced Melanoma | |
| Bortezomib, Nelfinavir | NCT03829020 | Phase 1 | Plasma Cell Myeloma | |
| Ganitumab | NCT01042379 | Phase 2 | Breast Cancer | |
| Durvalumab | NCT03618654 | Phase 1 | Head and Neck Squamous Cell Carcinoma | |
| Vemurafenib | NCT01638676 | Phase 1/2 | Melanoma | |
| Temozolomide | NCT04945148 | Phase 2 | Glioblastoma, IDH-wildtype | |
| Dabrafenib, Trametinib | NCT02143050 | Phase 1/2 | Melanoma | |
| Mefloquine, Memantine, Temozolomide | NCT01430351 | Phase 1 | Glioblastoma | |
| FENOFIBRATE + peroxisoma proliferator activalt receptor a agonista | | | | |
| Bevacizumab, Thalidomide, Celecoxib, Etoposide, Cyclophosphamide, Etoposide phosphate, Cytarabine | NCT01356290 | Phase 2 | Recurrent Medulloblastoma, Ependymoma, ATRT | |
| ATOVAQUONE + komplexIII gátló (malária ellenese) | | | | |
| Cytarabin, Daunorubicin, Etoposide, Gemtuzumab | NCT03568994 | Early Phase 1 | Acute Myeloid Leukemia | |
| Cisplatin, Vinorelbine | NCT04648033 | Phase 1 | Non-Small Cell Lung Cancer | |
| ARSENIC TRIOXIDE + PDH gátlás | | | | |
| Fuzuloparib | NCT04518501 | Phase 1/2 | platinum-resistance relapsed Ovarian cancer | |
| Temozolomide | NCT00275067 | Phase 1/2 | Brain and Central Nervous System Tumors | |
| Decitabine | NCT03855371 | Phase 1 | P53 Mutation, Myeloid Malignancy, MDS, Aml | |
| Mitoxantrone, Idarubicin, Tretinoin, Cytarabine, Mercaptopurine, Methotrexate | NCT00866918 | Phase 3 | Childhood Acute Promyelocytic Leukemia | |
| Daunorubicin, Hydroxyurea. Retinoic acid | NCT03624270 | Phase 2 | Acute Promyelocytic Leukemia | |
| Gemtuzumab, Tretinoin | NCT01409161 | Phase 2 | Acute Promyelocytic Leukemia With PML-RARA | |
| Cytarabine, Dexamethason, Idarubicin, Mtoxantrone, Tretinoin | NCT02339740 | Phase 3 | Acute Promyelocytic Leukemia With PML-RARA | |
| Cytarabine, all trans retinoic acid | NCT03031249 | Phase 1/2 | AML | |
| Mylotarg, all trans retinoic acid | NCT04793919 | Phase 2 | Acute Promyelocytic Leukemia | |
| ENASIDENIB MESYLATE + DH2 gátló | | | | |
| glasdegib | NCT04655391 | Phase 1 | Recurrent Acute Myeloid Leukemia | |
| LEFLUNOMIDE + dihydro orotate dehidrogenase | | | | |
| dexamethasone, pomalidomide | NCT04508790 | Phase 2 | Recurrent Plasma Cell Myeloma | |
| MILTEFOSINE + Cit-C oxidase gátló | | | | |
| Anti-Bacterial, Anti-Fungal, Anti-Protozoal Agents | NCT02366884 | Phase 2 | Neoplasms | |

Végül szeretném még egyszer megköszönni a doktori pályázatomban értékelését, a hasznos észrevételeket, a téziseim átgondolását, elfogadását és az elgondolkodtató kérdéseket. Köszönöm a dolgozatomban pozitív értékelését és eredményeim elismerését. Remélem, sikerült részben kísérleti és rendkívül érdekes klinikai kérdéseire is válaszolnom. Tisztelettel kérem válaszaik elfogadását.

Köszönettel és tisztelettel:

Sebestyén Anna

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Sebestyén Anna'.

Budapest, 2022. január 14.