

Onkodiabetológia I.

Metabolikus és molekuláris összefüggések a rosszindulatú daganatok és a cukorbetegség között

Bánhegyi Róbert János dr.^{1, 2} ■ Gazdag Andrea dr.³
Rácz Beatrix dr.⁴ ■ Beke Szilvia dr.⁵ ■ Fülöp Norbert dr.^{1, 6}

¹Pécsi Tudományegyetem, Egészségtudományi Kar, Doktori Iskola, Pécs

²Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, Megyei Onkológiai Centrum, Gyula

³Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, I. Belgyógyászati Osztály, Gyula

⁴Békés Megyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, III. Belgyógyászati Osztály, Gyula

⁵Gál Ferenc Egyetem, Egészség- és Szociális Tudományi Kar, Gyula

⁶20. Sz. Felnőtt Háziorvosi Praxis, MedFülöp Kft., Kaposvár

Az utóbbi évtizedek orvosi kutatásainak egyik tartósan kiemelt területe a szénhidrátháztartás zavarai és a rosszindulatú daganatok közti metabolikus és molekuláris kapcsolatok részletes elemzése, amely folyamatosan újabb és újabb daganatellenes terápiák kifejlesztésének és bevezetésének lehetőségét vetíti előre. Epidemiológiai, preklinikai és klinikai vizsgálatok alapján ma már biztosan tudjuk, hogy az előrehaladott cukorbetegség számos daganat képződésében önálló rizikótényezőként szerepelhet, sőt a tumorkockázat növekedése akár már praediabeteses kórállapotokban jelentkezhet. Napjainkban ugyanakkor azt is teljes bizonyossággal kimondhatjuk, hogy a kétfajta kórkép közti kapcsolat fordított irányban is fennáll. Közismert tény, hogy a malignus daganatok a gazdaszervezetben olyan metabolikus és molekuláris változásokat idéznek elő, amelyek egy idő után a korai diabetesre jellemző inzulinrezisztens állapotot okoznak. Ez a tumor által generált inzulinrezisztencia a betegek egy részénél akár másodlagos cukorbetegség kialakulásához is elvezethet, amelyet a jelenleg alkalmazott antineoplasztikus terápiák esetleges diabetogén effektusa csak tovább súlyosbíthat. Az utóbbi években a rosszindulatú daganatos megbetegedések és a 2-es típusú diabetes mellitus szoros kapcsolatának molekuláris okait feltárni kívánó kutatások a figyelmet a RAS és a PI3K jelátviteli utak központi szerepére irányították. Ezek megváltozott működése ugyanis a teljes sejtciklust, a komplett celluláris metabolizmust, a sejtek növekedését és proliferációját, vagyis a sejtek túlélését jelentősen befolyásolja, részben a tumorképződés és tumorprogresszió, részben pedig az inzulinrezisztencia létrejötté felé tolja. Ma már tudjuk, hogy a molekuláris ok-okozati viszonyok aligha érthetők meg az IGF-receptorok, valamint a RAS és a PI3K jelátviteli utak működésének és kapcsolódási pontjainak megismerése nélkül. Éppen ezért munkánkban a legfontosabb metabolikus összefüggések felvázolását követően a közös molekuláris háttér részleteire fókuszálunk.

Orv Hetil. 2022; 163(39): 1535–1543.

Kulcsszavak: tumorkockázat, inzulinrezisztencia, másodlagos cukorbetegség, IGF-receptorok, PI3K és RAS jelátviteli utak

Oncodiabetology I.

Metabolic and molecular relationships between cancer and diabetes

In the recent decades, numerous studies have investigated the metabolic and molecular links between carbohydrate metabolic disorders and cancer, raising potential anti-tumor therapies. Based on epidemiological, preclinical, and clinical studies, now we know that advanced diabetes is a distinct risk factor of the development of many tumors, and even prediabetes may lead to the increased risk of developing cancer. Nowadays we can also state that the relationship is also present *vice versa*. It is a well-known fact that malignancies cause metabolic and molecular changes in the host over time resulting in an insulin-resistant state, characteristic of early diabetes. The tumor-induced insulin resistance may lead to the development of secondary diabetes in some patients with cancer. Furthermore, the diabetogenic effect of the present anticancer therapies may worsen the metabolic condition. In recent years, research exploring the molecular causes of the correlation between malignancies and type 2 diabetes mellitus has highlighted the central role of RAS and PI3K signaling pathways. The altered function of these pathways significantly effects cell cycle, cellular

metabolism, cell growth and proliferation, thus modifying cell survival, leading to tumorigenesis and tumor progression and to insulin resistance as well. Without understanding the correlations between IGF receptors, RAS and PI3K signaling pathways the underlying molecular mechanism cannot be understood. Therefore, here we focus on these molecular mechanisms after a brief description of the most important metabolic connections between cancer and diabetes.

Keywords: cancer risk, insulin resistance, secondary diabetes, IGF receptors, RAS and PI3K signaling pathways

Bánhegyi RJ, Gazdag A, Rác B, Beke Sz, Fülöp N. [Oncodiabetology I. Metabolic and molecular relationships between cancer and diabetes]. *Orv Hetil.* 2022; 163(39): 1535–1543.

(Beérkezett: 2022. április 22.; elfogadva: 2022. május 5.)

Rövidítések

AGE = (advanced glycation end products) előrehaladott glikációs végtermékek; AKT = (v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1) v-akt egérthymoma virális onkogén homológ-1; AML = akut myeloid leukaemia; AMP = (adenosine monophosphate) adenosin-monofoszfát; AMPK = AMP-aktívált proteinkináz; ATP = (adenosine triphosphate) adenosin-trifoszfát; BAD = (BCL2-associated death promoter) BCL2-asszociált halálpromóter; BCL2 = (B-cell leukemia/lymphoma 2) B-sejtes leukaemia/lymphoma-2; CRC = (colorectal carcinoma) vastag- és végbélrák; DNS = dezoxiribonukleinsav; ECOG PS = (Eastern Cooperative Oncology Group, Performance Status) Keleti Szövetkezeti Onkológiai Csoport, Teljesítményállapot Skála; EGF = (epidermal growth factor) epidermális növekedési faktor; ERK = (extracellular signal-regulated kinase) extracelluláris szignál szabályozta kináz; FGF = (fibroblast growth factor) fibroblastnövekedési faktor; FoxO = forkhead box protein O; GAB1 = (GRB2-associated binder) GRB2-asszociált kötőfehérje; GIST = gastrointestinalis stromatumor; GLUT = (glucose transporter) glükóztranszporter; GRB = (growth factor receptor-bound protein) növekedésifaktor-receptorhoz kötött fehérje; HCC = hepatocellularis carcinoma; IFG = (impaired fasting glycaemia) kóros éhomi vércukorszint; IFN = interferon; IGF = (insulin-like growth factor) inzulinszerű növekedési faktor; IGFBP = (IGF-binding protein) IGF-kötő fehérje; IGFR = IGF-receptor; IGT = (impaired glucose tolerance) csökkent glükóztolerancia; IL = interleukin; IR = inzulinrezisztencia; IRS = (insulin receptor substrate) inzulinreceptor-szubsztrát; LKB1 = (liver kinase B1) májkináz-B1; MAB = (monoclonal antibody) monoklonális antitest; MAPK = (mitogen-activated protein kinase) mitogénaktivált proteinkináz; MDM2 = murine double minute-2; MEK = (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase) mitogénaktivált proteinkináz/extracelluláris szignál szabályozta kináz; MTC = medullaris thyreoid carcinoma; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlőskben; mTORC = (mTOR complex) mTOR-komplex; NET = neuroendokrin tumor; NFκB = nukleárisfaktor-kappa-B; NHL = non-Hodgkin-lymphoma; NSCLC = (non-small cell lung cancer) nem kisesejtű tüdőrák; PDGF = (platelet-derived growth factor) vérlemezké-eredetű növekedési faktor; PI3K = (phosphatidylinositol-3-kinase) foszfatidil-inozitol-3-kináz; PIF = (proteolysis-inducing factor) proteolízist indukáló faktor; PIK3CA = (PI3K catalytic subunit alpha) a PI3K katalitikus alfa-alegysége; PIK3R1 = (PI3K regulatory subunit 1) a PI3K 1. reguláló alegysége; PTEN = (tensin ho-

molog deleted in chromosome 10) tenzinhomológ hiánya a 10. kromoszómán; RAF = (rat sarcoma viral oncogene homolog B1) patkánysarcoma virális onkogén homológ-B1; RAS = (rat sarcoma viral oncogene homolog) patkánysarcoma virális onkogén homológ; RCC = (renal cell carcinoma) vesesejtes rák; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-származékok; RTK = (receptor tyrosine kinase) tirozin-kináz-receptor; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; TGFβ = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TKI = (tyrosine kinase inhibitor) tirozin-kináz-inhibitor; TNFα = tumornekrózisfaktor-alfa; TSC = (tuberous sclerosis complex) sclerosis tuberosa komplex; VEGF = (vascular endothelial growth factor) vascularis endothelialis növekedési faktor; YAP = (yes-associated protein) igenhez társult fehérje

Az utóbbi évtizedekben a szénhidrát-anyagcsere zavarainak – mind a praediabetesnek, vagyis a diabetest megelőző kezdeti kórállapotoknak (IR, IFG, IGT), mind pedig a manifest 2-es típusú cukorbetegségnek (T2DM) – a folyamatos térnyerése mellett általában a rosszindulatú daganatok gyakoriságának lassú és fokozatos emelkedését is tapasztalhatjuk. A kétféle megbetegedés populációs szintű megjelenésének szinkron változásait, egymással összefüggő terjedését epidemiológiai, obszervációs és mendeli randomizációs vizsgálatok egyaránt megerősítik [1]. Közös okaiknak és kórfolyamataiknak, a metabolizmusukra jellemző hasonlóságoknak és párhuzamosságoknak egyre részletesebb megismerése miatt a diabetes és a daganatok képződése közti összefüggések napjainkban már alapvetően bizonyítottak mondhatók [2, 3]. A gyakorlatban csupán a kapcsolat mértéke és mélysége, valamint részleteinek minél teljesebb feltárása, majd az ezek alapján kijelölt támadáspontokat targetáló gyógyszeres manipulációk kifejlesztése képezheti a tudományos kutatások célját és szakmai viták tárgyát [4].

A szénhidrát-anyagcsere zavarait kísérő fokozott tumorkockázat leginkább a cukorbetegség, elsősorban a T2DM kialakulásához vezető, illetve az ahhoz társuló inzulinrezisztencia létrejöttének, valamint a sejtosztási folyamatok szabályozását és az immunrendszer működését is nagyban befolyásoló elhúzódó hyperglykaemiás

állapotnak a következménye [5]. A helyzet teljes megértését jelentősen nehezíti a kétfajta megbetegedés komplexitása is. Egyrészt a daganatos betegségnek rendkívül sokféle formája és típusa létezik a tumorok genetikai, hisztológiai, morfológiai jellemzői és változatos elsődleges szervi lokalizációi, valamint a beteg egyéni sajátosságai, neme, biológiai kora, általános állapota (ECOG PS), cardialis, renalis, csontvelői és immunstatusa, továbbá egyéb szervi funkciói, társbetegségei, káros szenvedélyei, sőt intelligenciája és szociális helyzete szerint is. Másrészt a diabetes sem egy egységesen leírható homogén betegség, hanem valójában olyan komplex kórállapot, amelyet a szénhidrát-anyagcsere eleve sokféle zavarán túl a zsír- és fehérjeháztartás különböző típusú és mértékű kóros megváltozása is jellemez [6]. Ezt a bonyolult képet csak tovább árnyalja a cukorbetegség speciális altípusainak elkülönítése, amelyekben a különböző etiológiai tényezők mellett az eltérő patomechanizmusok is szerepet játszanak. Ezen tényezők és folyamatok mind részletesebb feltárása természetesen egyre inkább fokozza a diabetes és a tumoros betegségek diagnosztikájának és kezelésének komplexitását, ám ezzel együtt a diabetológia és az onkológia területén is újszerű, a korábbiaknál sokszor hatékonyabb, innovatív terápiás lehetőségeket eredményez [7].

Epidemiológiai, etiológiai összefüggések

Diabeteshez társult tumor vagy daganathoz társult cukorbetegség?

A praediabetes és a T2DM, valamint a malignus daganatok közötti összefüggést számos nagy metaanalízis következtetése is megerősítik [1, 2, 8]. Az IR, az IFG, az IGT és a T2DM fennállása – a teljes népesség körében tapasztalható képest – szignifikánsan nagyobb arányban fordul elő számos rákbetegség (például melanoma, NHL, HCC, RCC, CRC, hasnyálmirigy-, húgyhólyag-, prosztata-, emlő-, méhtest- és méhnyakrák stb.) esetén [9–17]. Az összefüggés fordítva is igaz, vagyis epidemiológiai és klinikai vizsgálatok eredményeivel alátámaszthatóan, az általános populációs adatokhoz viszonyítva a szénhidrátháztartás zavarait nagyobb gyakorisággal és nemritkán súlyosabb formában észlelhetjük malignus megbetegedésekben [18]. Ez a diabetológiai és onkológiai klinikumban azt jelenti, hogy egyrészt a diabetesesek közt gyakrabban szembesülünk különböző rákbetegségek kialakulásával, másrészt pedig – kissé bizzare módon – nemritkán a malignus tumor megjelenése hívja fel a figyelmet a szénhidrátháztartásnak a háttérben megbúvó, gyakran teljességgel tünetmentes zavaraira, latens praediabetes vagy éppen manifest cukorbetegség fennállására. Ezen esetekben a korai stádiumú daganat a szénhidrát-anyagcsere zavarának egyik „első jeleként” is értékelhető „szimptóma”.

A rosszindulatú daganatokhoz társult szekunder cukorbetegség alapvetően kétféle formában jelentkezhet:

vagy a tumor által is generált inzulinrezisztencia talaján kialakult paraneoplasias kórformáról (T2DM-szerű altípus), vagy konkrét szervkárosodás, direkt daganatos szövetelestruktúra, illetve a hasnyálmirigy β -sejtjeinek immuncellulitise következtében kialakult sajátos, pancreatogen jellegű diabetesről (T1DM-szerű altípus) van szó. A rákbetegek onkoterápiája és obszervációja során viszonylag gyakran fordul elő az a helyzet is, amikor közvetlenül a tumorhoz társult vagy közvetve a hagyományos citosztatikumok (például fluorouracil, kapecitabin stb.) és a modern, célzott biológiai terápiák (például sziriolimus, everolimus, temszirolimus stb.), valamint az egyéb palliatív és szupportív kezelések (például szteroidok, szomatostatinanalógok stb.) nemkívánatos hatásaként létrejött másodlagos diabettessel találkozhatunk [19–22]. Az onkoterápiák által okozott szénhidrát-anyagcsere-zavarok súlyos formái klinikai megjelenésüket tekintve túlnyomó többségükben a szekunder cukorbetegség T2DM-szerű altípusába sorolhatók, ám néhány újabb daganatellenes szer (például pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, atezolizumab, cemiplimab stb.) kapcsán inkább a T1DM-szerű altípus kialakulása jellemző.

Metabolikus összefüggések

Hyperinsulinaemia, inzulinrezisztencia és tumorprogresszió

A daganatos betegek szervezetében kialakult inzulinrezisztens állapot – mint az inzulinrezisztencia egy sajátos, tumorhoz társult vagy paraneoplasias formája – az onkogenezis egyik fontos eleme. Ez részben a rákbetegséget megelőző, részben a tumoros szervezetben eleve meglévő metabolikus tényező, amely elsődlegesen a szénhidrátháztartás zavaraira kezdetben jellemző, kompenzációs vagy reaktív jellegű hyperinsulinaemia által okozott mitogén állapotnak felel meg. Kialakulására nagyban hajlamosít a magas glykaemiás indexű szénhidrátokban és telített zsírokban gazdag, antioxidánsokban szegény étrend, a mozgáshiányos életmód, az elhízás, az alvászavar, a férfinem, az időskor, illetve bármilyen mértékű alkoholfogyasztás és dohányzás is [23]. A tumorhoz társult perifériás inzulinrezisztencia alapvetően azt jelenti, hogy – ellentétben az inzulinszenzitív daganattal – a gazdaszervezet bizonyos szöveteiben, elsősorban a zsír- és izomszövetekben, a normál mennyiségű inzulin nem képes elindítani vagy megfelelő szintre potenciózni az egyébként általa kiváltandó fiziológiás anyagcsere-változásokat. Ennek elsődleges oka a célsejtek alacsony válaszkészsége, ami főként az inzulinreceptorok – szerzett vagy öröklött genetikai mutációk által determinált – csökkent vagy hibás sejt felszíni megjelenésével magyarázható.

Daganatos betegekben a tumorsejtek által termelt számos citokin (például TNF α , IL1, IL2, IL6, IL8, IFN, PIF stb.) közvetlen vagy közvetett szerepet játszhat az

inzulinreceptorok nem megfelelő expressziójában, az inzulin és a szomatomedinek megváltozott hatékonyságában, s ezáltal indukál inzulinrezisztenciát [24, 25]. Ezt alátámasztó adat, hogy a TNF-gén overexpresszióját találták diabetesesek vázizomzatában, ami eléggé egyértelmű bizonyítéka lehet a rosszindulatú daganat gazdaszervezetre gyakorolt, inzulinrezisztenciát előidéző direkt effektusának [26]. Tehát rákbetegség esetén maga a tumorszövet is előidézhethet olyan, a gazdaszervezet szöveteit szisztémásan érintő változásokat, amelyek hosszabb-rövidebb távon – egyébként magának a tumornak kedvező, de a gazdaszervezet számára kedvezőtlen – egyfajta paraneoplasias inzulinrezisztencia kialakulásához, sőt akár a primer diabeteshez nagyon hasonló, másodlagos cukorbetegség manifesztációjához vezethetnek [27].

Az inzulinrezisztencia korai fázisában létrejövő reaktív hyperinsulinaemia átmenetileg ugyan közel normoglykaemiás állapotot képes biztosítani a szervezetben, viszont ezzel egyidejűleg a tumorprogresszió kockázata is megnövekszik. Az inzulinreceptor bizonyos mutációi következtében ugyanis ilyenkor gyakran elvész az inzulin transzmembrán glükóztanszportot és glikogénszintézist serkentő hatása, viszont a mitogén, vagyis a sejtproliferációt elősegítő effektusa megmarad [28]. Jelenlegi tudásunk szerint az inzulin a közismert endokrin hatásain túl növekedési faktorként is funkcionál. Önmagában nem onkogén, vagyis közvetlenül nem okoz a tumorképződésben szerepet játszó génhibákat, s nem idézi elő az onkopatogén mutációkat nem tartalmazó, egészséges sejtek rákos elfajulását, ugyanakkor mitogén, azaz serkenti a már meglévő daganatsejtek növekedését és proliferációját [29]. Ezt a hatását nagyban fokozza, hogy a gazdaszervezetben, elsősorban a májszövetben, elősegíti az ún. inzulinszerű növekedési faktorok (IGF-ek), más néven szomatomedinek fiziológias termelődését, tovább erősíti azok saját mitogén aktivitását is [30]. A helyzetet bonyolítja, hogy általában magukban a daganatos sejtekben is patológiás jellegű IGF-termelés folyik. Az inzulin-, az IGF- és a vércukorszint együttes emelkedésének jelentős roboráló hatása van, amely a gazdaszervezet perifériás inzulinrezisztenciája miatt elsődlegesen az inzulinra relatíve érzékenyebb tumorszöveten érvényesül. Ezáltal a daganatsejtek a vérben keringő inzulint, IGF-eket és glükózt is – egyfajta „steal” effektus révén – a gazdaszervezettől magukhoz vonzzák. Következésképpen fokozódik a sejtproliferáció és a klinikai tumorprogresszió, azaz növekszik a tumorgócok mérete és száma, illetve súlyosbodik az esetleges környezeti propagáció és a távoli disszemináció mértéke is. Mindez maga után vonja a teljes tumortömeg folyamatos növekedését, az említett „steal” jelenség automatikus felerősödésével jár. A gazdaszervezet állapota ezáltal egyre gyorsabban sodródik a tumoros cachexia irányába, ami pedig egyfajta *circulus vitiosus*ként tovább rontja a rák betegek túlélési esélyeit [7].

Hyperglykaemia, nem enzimatisz glikáció és tumorpromóció

A diabeteses szénhidrátanyagcsere-zavar alapját képező inzulinrezisztencia kései szakaszára jellemző hyperglykaemiának a tumorpromóciót és tumorprogressziót elősegítő effektusa mintegy ráakad a cukorbetegség korai stádiumainak metabolizmusát jellemző inzulin- és IGF-túlkínálattal okozott mitogén hatásokra. A tartósan elhúzódó hyperglykaemia fokozza azt a szöveti glikációt, amely bizonyos mértékben egyébként az egészséges szervezetben is jelen van. Az ún. nem enzimatisz glikáció során a glükóz kovalens kötést kötődik nukleinsavak, struktúr- és enzimfehérjék, valamint lipidek szabad aminosavcsoportjaihoz, aminek következményeként több lépésben, az ún. Maillard-reakcióban, DNS-, fehérje- és lipiddegradációt követően ún. előrehaladott glikációs végtermékek (AGE) képződnek [31, 32]. Ezen termékek egy része maga is intenzíven DNS-, sejt- és szövetkárosító anyag (például enediol, dialdehidek, imidazolon, pentozidin stb.), más részük pedig további, még erőteljesebben toxikus ágensek, reaktívoxigén-származékok (például szuperoxid, hidrogén-peroxid stb.) és egyéb szabad gyökök képzésében vesz részt. Fiziológias mértékű glikáció során a keletkező destruktív szabad gyökök eliminációja egyensúlyt tart a képződésükkel. Patológias esetben viszont – így manifeszt cukorbetegségben, sőt már praediabetesben is – ez az egyensúly felborul, s a glikációs változások a DNS-, sejt- és szövetkárosításoknak az oldalára tolódnak el. Mindennek a szervezetre gyakorolt legfontosabb negatív következménye egy elhúzódó és kontrollálatlan oxidatív stressz-állapot kialakulása, amelyben a toxikus ROS és a sejtvédő endogén antioxidáns vegyületek (például glutation stb.) között tartós egyensúlyhiány jön létre, és az akár évekig elhúzódhat [33]. Az egyensúly felborulása a fiziológias öregedési folyamatok és az atherosclerosis felgyorsítása mellett idővel számos krónikus betegség, így a malignus daganatos kórképek kialakulásához is elvezethet [34].

A metabolizmus minden területét érintő glikációs változások következményeként az oxidatív stressz állapotába került szervezetben a glikációnak a direkt DNS-károsító hatásán túl a genom instabilitását indirekt módon előidéző effektusáról sem szabad megfeledkezni, amelyért epigenetikai változások sora, így a hisztonfehérjék, a hiszton-acetilázok és -deacetilázok, a DNS-metilázok és -demetilázok, a DNS-metiltranszferázok, valamint a különféle speciális DNS-repair enzimek kémiai módosítása felelős. A szabad gyökök szövetkárosító hatását a képződésük megelőzésére irányuló egészséges életmóddal, megfelelő táplálkozással és rendszeres testmozgással, valamint természetes és mesterséges antioxidánsok direkt alkalmazásával jelentősen mérsékelhetjük. Emellett nem szabad elfeledkeznünk arról sem, hogy ezt a fajta – toxikus szabad gyökök által előidézett – szövetdestruktív effektust akár gyógyító célra is felhasználhatjuk. A daganatellenes indikációkban alkalmazott radioterápia

rákszövetet pusztító hatása többek között ezen az elven alapul.

Mindezek után megállapíthatjuk, hogy a diabetesre általában jellemző fokozott tumorkockázat – metabolikus szempontból – elsődlegesen az elhízódó hyperglykaemia bonyolult biokémiai hatásaira és a következményes nem enzimátikus glikációs remodellingre vezethető vissza, amely egyaránt segíti a kóros sejtek képződését és terjedését, valamint a sejtnövekedést és a sejtproliferációt [5]. A glikációs változások a karcinogenezis többlépcsős modelljében elvileg minden szinten jelen lehetnek, viszont feltételezhetően önmagukban általában nem elégségesek a rákképződési kaszkád teljes végbemeneteléhez. Alapvetően a tumorpromócióban és a tumorprogresszióban játszhatnak jelentősebb szerepet, míg a tumoriniciációért, vagyis a daganatképződés első lépcsőjét jelentő DNS-mutáció létrejöttéért inkább különféle erélyes fizikai vagy kémiai karcinogén ágensek tehetők felelőssé [35]. Ezen gondolatmenet alapján érthető módon a T2DM a már kialakult rákbetegség progresszióját vélhetően azáltal is segíti, hogy aktiválhatja a szervezetben rendszeresen és rövid időre megjelenő, majd eltűnő, vagy esetleg a G0-fázisban tartósan megrekedt ún. „alvó” ráksejteket [36].

Molekuláris összefüggések

Az IGF-ek szerepe és hatásmechanizmusa

Az inzulin- és IGF1-receptorokat az inzulin, az IGF1 és az IGF2 egyaránt aktiválhatja, s hatásukra működésbe lép a RAS/RAF/MEK/ERK/MAPK, röviden RAS és a PI3K/AKT/mTOR, röviden PI3K jelátviteli út vonal is [37, 38]. Az IGF2-receptorok IGF2-kötése ugyanakkor az említett jelátviteli utakra a fentiekkel ellentétes, szuppresszor hatást fejt ki. Az IGF-ek aktivitását a hozzájuk nagy affinitással kapcsolódó IGF-kötő fehérjék (IGFBP-k) általában azáltal csökkentik, hogy a kisebb affinitású IGF1R hozzáférést az IGF1- és IGF2-molekulákhoz akadályozzák. Számos, sejtproliferációt gátló, apoptózist segítő, igazolt vagy feltételezett daganatellenes effektusról ismert tumorsuppresszor fehérje (például p16, p53, PTEN, TSC stb.), hormon (például antiösztrogén stb.), vitamin (például retinoid, D-vitamin stb.) és egyéb anyag (például TGF β stb.) is azáltal csökkenti az IGF-ek hatását, hogy fokozzák az IGFBP-k termelését. Megjegyzendő, hogy bizonyos esetekben éppenséggel egyes, az IGF-eket kisebb affinitással kötő IGFBP-altípusok fokozott termelése ronthatja a tumorprognózist [39]. Az IGF-ek az általuk aktivált intracelluláris jelátviteli rendszeren keresztül antiapoptotikus, proliferatív és differenciálódást elősegítő hatást váltanak ki. A vérben fiziológiásan elérhető mennyiségüket az IGFBP-k szabályozzák. A receptor–ligand kapcsolódást követően létrejövő tirozin-kináz-aktivitás két fő irányban, egyrészt a proliferatív szignált közvetítő RAS-útvonalon, másrészt az antiapoptotikus jeleket továbbító PI3K-útvona-

lon keresztül fejt ki hatását a sejtciklusra. E két útvonal és a hozzájuk csatlakozó egyéb szignálutak között számos kapcsolat van, de az egyik legnagyobb jelentőségű mégis talán az, hogy az aktivált RAS képes önállóan is beindítani a PI3K-jelutatót. Ezáltal ugyanis az egyszerre érvényesülő proliferatív és apoptózisgátló jelek egymást gyakorlatilag szinergista módon felerősítve robbanásszerű sejtburjánzást idézhetnek elő [40].

Fontos molekuláris összefüggés a T2DM és a daganatok kialakulása közt az, hogy az IGF1R-aktiváció a PI3K-útvonalon keresztül fokozza az intracitoplazmatikus vesiculákban raktározott GLUT1 transzmembrán fehérje sejt felszíni expresszióját: ez elősegíti a glükóz passzív transzportját és felvételét azokba a ráksejtekbe, amelyek glükózigénye a metabolizmusukat gyakran jellemző aerob glikolízis, az ún. Warburg-effektus miatt egyébként is jelentősen megnövekedett. Számos tumor esetén az IGF1R vagy a GLUT1 extrém mértékben fokozott sejt felszíni expressziójához vezető génmutációk kialakulása jelenti a többlépcsős tumorgenezis egyik lépcsőfokát (például gyomorrák, GIST, osteosarcoma, emlőrák, myeloma multiplex, Hodgkin-lymphoma, kissejtes tüdőrák esetén) [41]. Mindebből kiindulva korábbi gyógyszerkutatások során logikus gondolatként merült fel az, hogy IGF-receptorok daganatellenes terápiák célpontjaként szerepelhetnének, azonban még számos molekuláris összefüggést ma sem ismerünk e téren. Erre az egyik legjobb bizonyíték az, hogy az eddig kifejlesztett, anti-IGFR monoklonális antitesttel (MAB) vagy IGFR-tirozin-kináz-inhibitorral (TKI) végzett célzott terápiák legnagyobb része a klinikai vizsgálatok II–III. fázisában jelentős mértékű toxicitás, esetleg elégtelen vagy paradox tumorválasz miatt visszavonásra került (például cixutumumab, figitutumumab, dalotuzumab, robatumumab, ganitumab, linsitinib stb.), s csupán alig néhányukat sikerült daganatellenes vagy más indikációban törzskönyvezni (például elotuzumab stb.) [39].

A RAS és a PI3K útvonalakról általában

Ma már biztosan tudjuk, hogy az egyik legősibbnek tartott RAS–MAPK és a vele számtalan módon kötődő PI3K–mTOR jelutak a cukorbetegség és a rákbetegség kialakulásában egyaránt központi jelentőséggel bírnak. Részleteik és kapcsolódási pontjaik alaposabb megismerése bizonyosan közelebb vihet a látszólag független kettőféle kórkép összefüggéseinek mélyebb megértéséhez. A T2DM kialakulásának és fennállásának különböző szakaszaiban az inzulin és a szomatomedinek eltérő intenzitással és affinitással képződnek, így változó mértékben és módon stimulálják az inzulin- és IGF-receptorokhoz intracellulárisan csatlakozó RAS és PI3K utakat, amelyek ezután a sejt plazmában és a sejt magban is számos folyamat szabályozásában vesznek részt. Befolyásolják a sejtek növekedését, proliferációját és differenciálódását, az apoptózist (programozott sejthalál) és az autophagiát (önmészítés), az angiogenezist, a sejtek energia-, oxi-

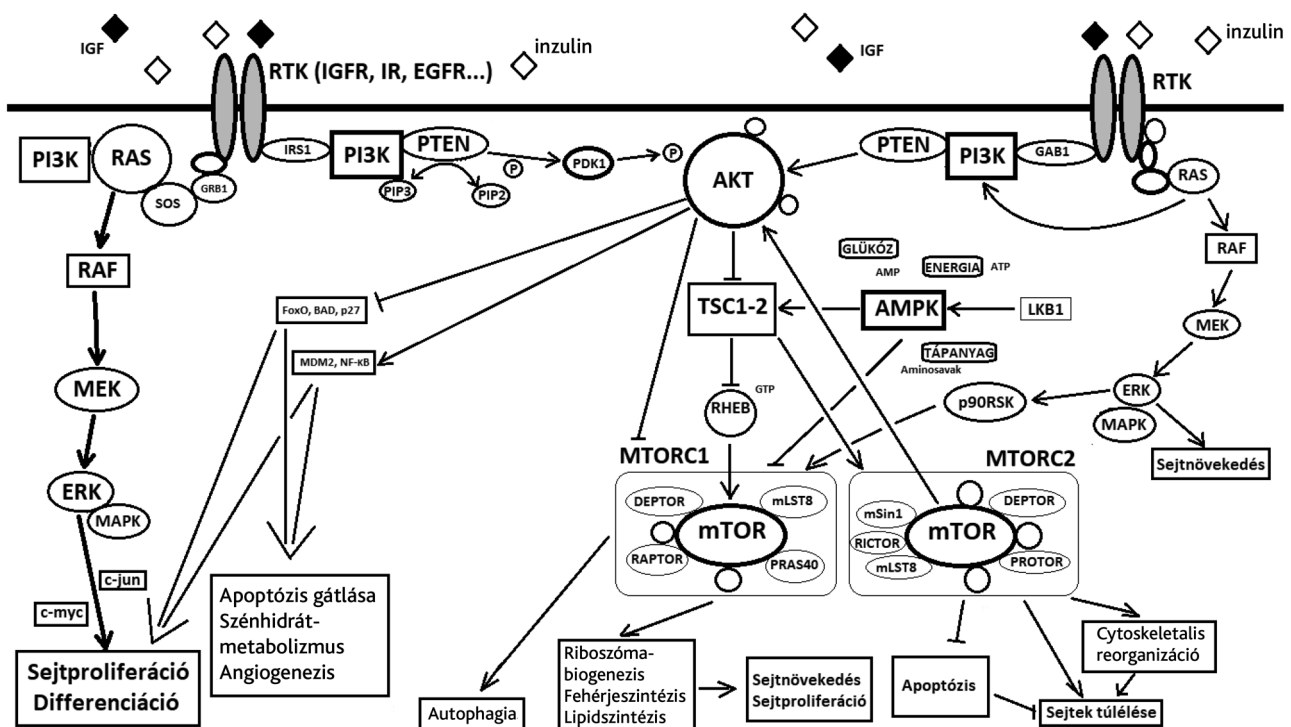
gén- és tápanyagellátását, fehérje- és lipidszintézisét, valamint az inflammációs és stresszreakciókat, vagyis összességében a sejtek túlélését. A sejtnövekedés és -proliferáció fokozása, illetve a differenciálódás és az apoptózis gátlása, valamint az autophagia se nem alacsony, se nem túlzott mértékű fenntartása a rosszindulatú daganatok képződésének szinte obligát elemei. Tehát az apoptózisnak és az autophagiának a glükózmetabolizmus és az energiatermelés általi megfelelő kontrollálása (cell surveillance) alapvető fontosságú a sejtek homeostasisának és túlélésének biztosításában [42].

Az inzulin és a szomatomedinek metabolikus hatásainak fő közvetítője a PI3K-út. Fokozza a glikogén- és fehérjeszintézist, valamint a sejtek glükózfelvételét. Glükóz jelenlétében az AMPK gátlása közvetve aktiválja a PI3K-útvonal végén lévő mTORC1-et, amely viszont gátolja az autophagiát. Az energiaszint csökkenése, vagyis alacsonyabb ATP-szint és magasabb AMP-szint mellett az AMPK aktiválódik, ami viszont az mTORC1-et foszforilálja és inaktíválja, ez pedig fokozza az autophagiát. A túlzott önmérsztés végül a sejt pusztulásához vezethet, amit autoapoptózisnak is nevezünk [43]. Mindez azt jelenti, hogy az AMPK aktiválása jelentős részben hat a daganatképződés ellen. Itt említhető meg, hogy a metformin direkt tumorelles hatása is elsődlegesen az AMPK aktiválásán keresztül érvényesül. Az ezzel ellentétesen ható, vagyis az AMPK inaktiválását kiváltó ténye-

zők ugyanakkor az onkogenezis támogatói. Az LKB1 tumorsuppresszor gén terméke egy olyan szerin/treonin kináz, amely az AMPK aktiválása révén köti össze a tápanyag- és energiafelhasználásnak, valamint a sejtserkezet, a sejtvá (cytoskeleton) reorganizációjának, ezzel együtt pedig a sejtek folyamatos megújulásának, vagyis túlélésének irányítását. Ebből következően megérthető, hogy az LKB1-gén recesszív, biallélikus, gátló jellegű mutációi számos daganatos betegség (például CRC, tüdő-, méhnyak-, emlőrák stb.) létrejöttében és progressziójában is patológiás szerepet játszhatnak [44]. Mindezen ismeretek alapján készült sémás rajzunkkal elsősorban azt próbáljuk érzékeltetni, hogy a diabetes és a rák viszonyának vonatkozásában központi jelentőséggel bíró RAS és PI3K útvonalak a rendkívül szerteágazó molekuláris kapcsolataik révén a sejtműködés szinte minden részét elérik, s azokat változó módon befolyásolhatják is (1. ábra).

A jelátviteli utak szerepe a diabetesesek fokozott rákkockázatában

Praediabetes vagy manifeszt cukorbetegség esetén a képződő növekedési faktorok (például inzulin, IGF, EGF, VEGF stb.) a tumorsejtek megfelelő tirozin-kináz-receptorai (RTK) szemben fokozott affinitást mutatnak.



1. ábra

A RAS és PI3K útvonalak viszonya. Molekuláris kapcsolódási pontok a malignus daganat és a T2DM kialakulásában (saját ábra)

Deptor = DEP domain-containing mTOR-interacting protein; GTP = guanozin-trifoszfát; mLST8 = mammalian lethal with SEC13 protein 8; mSin1 = mammalian stress-activated protein kinase-interacting protein 1; p90RSK = p90 ribosomális S6-kináz; PDK = piruvát-dehidrogenáz-kináz; PI3K = foszfátidil-inozitol-3-kináz; PIP = foszfátidil-inozitol-foszfát; PRAS40 = prolingazdag Akt-szubsztrát 40 kDa; Protor = protein observed with Rictor; Raptor = mTOR szabályozásához kapcsolódó fehérje; RAS = patkánysarcoma vírális onkogén homológ; RHEB = homolog enriched in the brain; Rictor = rapamycin-insensitive companion of mTOR; SOS = son of sevenless; T2DM = 2-es típusú diabetes mellitus

Az általuk aktivált receptorokhoz ún. dokkoló fehérjék (például IRS1–2, GAB1 stb.) csatlakoznak, amelyek – egyfajta adapterként – különböző módokon, akár egyidejűleg, többféle jelátviteli út beindítására képesek. Az egyik ilyen út a mitogén szignált továbbító RAS-út, amelynek végén lévő aktivált MAPK/ERK komplexek a sejtmagba jutva transzkripciós faktorokat stimulálnak. A RAS-út aktivációját tehát a MAPK/ERK komplexek közvetítik a nukleáris transzkripciós faktorok (például c-Myc, c-Jun, c-Fos, Mad, Max, Elk-1, p53 stb.) felé, melyek további aktivációja serkenti a sejtproliferációt. Közismert tény, hogy ezek a faktorok általában olyan géneknek, ún. protoonkogéneknek a termékei, amelyek domináns, monoallélikus, aktiváló jellegű mutációi, amplifikációi elmaradhatatlan lépései lehetnek számos rosszindulatú daganat többlépcsős tumorgenezisének. A c-myc gén terméke az összes többi gén 15%-ának expresszióját szabályozza, így érthető, hogy ezen transzkripciós fehérje (c-Myc) túlzott termelése számos daganat képződésében központi szerepet játszhat (például Burkitt-lymphoma, myeloma, melanoma, CRC, NSCLC, emlő- és prosztatarák esetén). A helyzetet tovább bonyolítja, hogy a MAPK többféle módon is képes szabályozni azokat a transzkripciós faktorokat, amelyek révén érvényesül a MAPK-aktiváció mitogén effektusa növekedési faktorok (például IGF, EGF, FGF, VEGF, PDGF stb.), anabolikus hormonok (például inzulin, pajzsmirigyhormonok, ösztrogének stb.) vagy éppen trombin hatására [45]. A YAP a sejtproliferációt és az apoptózist is reguláló Hippo-jelátviteli út 'downstream' effektor. A YAP képződését a c-myc és c-jun gének expressziója is fokozhatja, ami esetenként fontos szereppel bírhat az onkogenezisben (például HCC, hasnyálmirigyrák stb.). Idekapcsolódó adat, hogy a c-jun gén mutációi egyébként relatíve gyakran fordulnak elő emlő-, prosztata- és tüdőrákban [46].

A RAS-út tagjainak aktiváló mutációi számos tumorban kimutathatók, és célzott biológiai terápiák kiemelt targetjeit jelentik (például tüdő-, húgyhólyag-, hasnyálmirigy-, pajzsmirigyrák, RCC, CRC, HCC, melanoma, seminoma és AML esetén). A RAS-jelutató terápiaik közül a gyakorlatban szélesebb körben egyelőre a RAF- és a MEK-mutációkra ható gátló szerek terjedtek el, míg a direkt RAS-inhibitorok (például tipifarnib, lonafarnib stb.) inkább csak klinikai vizsgálatokban és egyes ritka betegségek ellátásában szerepelnek. A mindennapi onkológiai betegellátásban használt RAF-gátlók közül a legismertebb a vemurafenib, a dabrafenib és az enkorafenib, a MEK-inhibitorok csoportjában pedig a trametinib, a kobimetinib és a binimetinib: ezek mindegyikét eredetileg melanoma malignum kezelésére törzskönyvezték, ma viszont már egyre több – BRAF V600 mutációt hordozó – egyéb tumor (például NSCLC, CRC stb.) kezelésében is felmerül terápiás indikációjuk [47, 48].

A daganatképződésben igen gyakran szerepet játszó, aktiváló jellegű PI3K-mutációk és -amplifikációk (példá-

ul PIK3CA-, PIK3R1-mutáció stb.) a szignalizációt folyamatosan fenntartják és „gyorsítják” (például fej-nyaki, nyelőcső-, gyomor-, emlő-, petefészek-, endometrium- és méhnyakrák, a tüdő laphámrákja, CRC, melanoma, glioblastoma esetén), ugyanakkor a normál (vad típusú) PTEN és TSC1–2 tumorszuppresszor gének termékei pedig bénítják vagy „lassítják” a PI3K-jelutatót. Az utóbbi géneket érintő, gátló jellegű mutációk szintén szerepet játszhatnak a kontrollálatlan tumorsejt-proliferáció létrejöttében (például RCC, húgyhólyag-, prosztata-, emlő-, petefészek- és endometriumrák, melanoma, glioblastoma esetén). A PI3K-út egyik központi eleme a szerin/treonin kináz aktivitású AKT enzimsz család, amelynek három tagja van. Mindegyikük számos proapoptotikus, vagyis apoptózist elősegítő, kináz aktivitású enzimet gátol (például p21, p27, FoxO, BAD stb.), ugyanakkor többféle antiapoptotikus transzkripciós faktort (például NFκB, MDM2 stb.) pedig aktivál. Ezeknek köszönhetően az aktivált AKT a sejten belül gyakorlatilag az egyik legerősebb apoptózisgátló szignál, amelynek aktiváló jellegű mutációi és amplifikációi számos daganatos betegségben fellelhetők. Az AKT1 mutációja CRC esetén, emlő-, petefészekrákban és a tüdő laphámrákjában, amplifikációja gyomorrákban, az AKT2 mutációja CRC esetén, amplifikációja emlő-, petefészek-, hasnyálmirigyrákban és a fej-nyak laphámrákjában, az AKT3 mutációja melanomában, amplifikációja pedig emlőrákban gyakori [49].

A PI3K-út utolsó tagja az mTOR-kináz, amely a sejten belül két komplexben található: az mTORC1 és az mTORC2 formájában. Az mTORC1 a sejtciklus szabályozásában központi szereppel bír, számos irányból – így akár a RAS-útvonalról – érkező jeleket is képes fogadni és transzformálni. Jellemzően inzulin és IGF, illetve egyéb anabolikus hormonok és növekedési faktorok hatására fokozza a fehérjeszintézist és a sejtproliferációt. Az mTORC2 a sejtek túlélését, a cytoskeleton reorganizációját modulálja. Mindezek alapján érthető, hogy a PI3K-útvonalat létrehozó enzimek fehérjék génjeiben (például PIK3CA, PIK3R1, PTEN, TSC1–2 stb.) bekövetkező, aktiváló vagy gátló jellegű mutációk és amplifikációk közvetve vagy közvetlenül az mTOR enzim serkentése révén tumorpromóciót elősegítő szerepet játszhatnak. Ezt támasztja alá az a gyakorlati tény is, hogy a PI3K-út végén lévő mTORC1 és mTORC2 gátlása igen erős tumorellenes hatással bír. A napjainkban használatos mTOR-inhibitor szerek közül a temsirolimus RCC és köpenysejtes lymphoma, míg az everolimus RCC, NET és emlőrák kezelésében rendelkezik törzskönyvi indikációval [50].

Következtetés

A szénhidrát-anyagcsere zavarai és a rosszindulatú daganatok közötti összefüggést számos preklinikai és klinikai vizsgálat, valamint nagy metaanalízisek eredményei is alátámasztják [1, 2, 8]. A kétféle kórállapot közötti

szoros kapcsolat okát egyrészt a hasonló anyagcsere-változások, másrészt a közös molekuláris utak jelentik. A T2DM-re jellemző megnövekedett rákkockázat a leginkább a glükózmétabolizmus diabetest megelőző és kísérő változásainak, a szisztémás inzulinrezisztenciának, a reaktív hyperinsulinaemiának és az elhúzódó hyperglykaemiának lehet a következménye. Az inzulinrezisztencia és a hyperinsulinaemia inkább a tumorprogressziót fokozza, míg a hyperglykaemia – a többlépcsős karcinogenezis minden szintjén előidézt, nem enzimatisz glikációs változások révén – a tumorpromócióra is jelentős serkentő hatást gyakorol. Bár a tumoriniciációban a glikációs folyamatok során képződő toxikus szabad gyökök oki szerepe erősen valószínűsíthető, ennek egyértelmű bizonyításához még további alap kutatásokra van szükség.

A tumorszövet – az inzulinrezisztenssé váló gazdaszervezettel ellentétben – az inzulinra és az egyéb növekedési faktorokra fokozottan érzékenyen reagál. Mindez többféle mechanizmus révén segíti a daganat növekedését, illetve fokozza a gazdaszervezet idült senyvedését, a cachexia kialakulását. Az inzulin- és IGF-receptorok aktiválásán keresztül a tumorban számos intracelluláris jelút kapcsolódik be vagy bénul meg a felgyorsult intratumorális anyagcsere által előidézt megnövekedett energiaigény következtében előálló relatív energiahiány és a környezetből érkező időszakosan fokozott glükóztúlkínálat miatt. E folyamatok szabályozása nem érthető meg a RAS és PI3K jelátviteli útvonalak molekuláris összefüggéseinek teljes körű feltárása nélkül. A RAS–RAF–MEK–ERK–MAPK útvonal a sejtproliferáció, a PI3K–(PTEN)–AKT–(TSC)–mTOR útvonal pedig az apoptózisgátlás szignálját továbbítja a megfelelő sejthaladó részek felé. A két jelút egyidejű aktivációja és a felépítésükben részt vevő egyes enzimfehérjék bizonyos mutációi egymás hatását felerősítve a daganatsejtek rapid felszaporodásához vezethetnek. A RAS és PI3K útvonalakat érintő szerzett génhibák fontos 'targetet' jelentenek a célzott biológiai terápiák kifejlesztésében. Ma már többféle malignus daganat kapcsán számos RAS-, RAF-, MEK-, ERK-, MAPK-, PI3K-, AKT- és mTOR-inhibitorral zajlanak klinikai vizsgálatok. Közülük többet már évekkel ezelőtt törzskönyveztek, illetve jelenleg is a klinikai gyakorlatban alkalmazzunk.

Végezetül kijelenthetjük, hogy a T2DM és a rákbetegség összefüggéseinek hátterében álló komplex molekuláris kapcsolatok feltárása fontos a közös patomechanizmusok megértésében és a terápiás támadáspontok kijelölésében. Ez ugyanis az antidiabetikumok esetében jelentősen segítheti a tumorelles hatások erősítését és a tumorkockázatot növelő effektusok gyengítését. A citosztatikumok esetében pedig hatékonyabbá teheti a diabetológiai mellékhatások menedzselését. A kutatások jövőbeli célja lehet még, hogy a precíziós onkológiai kezelések mintájára célzott antidiabetikus terápiák is kifejlesztésre kerüljenek. Erre azonban valószínűleg sokat kell még várni, tekintettel a gyógyszertervezés és -gyár-

tás magas költségeire, valamint a jelenleg is rendelkezésre álló számos, nem túl drága, biztonságos és hatékony antidiabetikus terápiára. Mindenképpen realisabb törekvésnek tűnik a személyre szabott, modern antidiabetikum–antineoplasztikum kombinációk kialakítása, amelyek révén a diabeteses vagy akár nem diabeteses onkológiai betegek életminőségét és túlélését már ma is javíthatjuk [51, 52].

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. R. J.: Az első (és a levelező) szerzőként írta a közlemény szövegét. G. A., R. B. és B. Sz.: Társ szerzők, a közlemény saját szakterületüket érintő részeit ellenőrizték, aktualizálták, azok kiegészítésében tevélegesen segítettek. F. N.: Utolsó szerzőként és a Pécsi Tudományegyetem Egészségtudományi Karának Doktori Iskolájában B. R. J. témavezetőjeként a közlemény egészét ellenőrizte, a kiegészítések írásában tevélegesen is részt vett. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Pearson-Stuttard J, Papadimitriou N, Markozannes G, et al. Type 2 diabetes and cancer. *Biomarkers Prev.* 2021; 30: 1218–1228.
- [2] Ling S, Brown K, Miksa JK, et al. Association of type 2 diabetes with cancer: a meta-analysis with bias analysis for unmeasured confounding in 151 cohorts comprising 32 million people. *Diabetes Care* 2020; 43: 2313–2322.
- [3] Zhu B, Qu S. The relationship between diabetes mellitus and cancers and its underlying mechanisms. *Front Endocrinol.* 2022; 13: 800995.
- [4] Brown JC, Carson TL, Thompson HJ, et al. The triple health threat of diabetes, obesity, and cancer – epidemiology, disparities, mechanisms, and interventions. *Obesity* 2021; 29: 954–959.
- [5] Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J.* 2014; 38: 330–336.
- [6] Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1835.
- [7] Bánhegyi RJ, Rus-Gal PO, Nagy ÁK, et al. Antidiabetic therapy – a new possibility in the complex therapy of cancer? [Antidiabeticus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában?] *Magy Onkol.* 2010; 54: 315–323. [Hungarian]
- [8] Yang K, Liu Z, Thong MS, et al. Higher incidence of diabetes in cancer patients compared to cancer-free population controls: a systematic review and meta-analysis. *Cancers* 2022; 14: 1808.
- [9] Qi L, Qi X, Xiong H, et al. Type 2 diabetes mellitus and risk of malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Iran J Public Health* 2014; 43: 857–866.
- [10] Wang Y, Liu X, Yan P, et al. Association between type 1 and type 2 diabetes and risk of non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Metab.* 2020; 46: 8–19.
- [11] Li X, Wang X, Gao P. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 5202684.

- [12] Mills KT, Bellows CF, Hoffman AE, et al. Diabetes mellitus and colorectal cancer prognosis: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2013; 56: 1304–1319.
- [13] Petrov MS. Post-pancreatitis diabetes mellitus and excess intra-pancreatic fat deposition as harbingers of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2021; 27: 1936–1942.
- [14] Tseng CH. Type 2 diabetes mellitus and kidney cancer risk: a retrospective cohort analysis of the National Health Insurance. *PLOS ONE* 2015; 10: e0142480.
- [15] Zhu Z, Wang X, Shen Z, et al. Risk of bladder cancer in patients with diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 36 observational studies. *BMC Cancer* 2013; 13: 310.
- [16] Zhao XB, Ren GS. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2016; 95: e5602.
- [17] Zhang ZH, Su PY, Hao JH, et al. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 294–303.
- [18] Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16: 1103–1123.
- [19] Feng JP, Yuan XL, Li M, et al. Secondary diabetes associated with 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens in non-diabetic patients with colorectal cancer: results from a single-centre cohort study. *Colorectal Dis*. 2013; 15: 27–33.
- [20] Yim C, Hussein N, Arnason T. Capecitabine-induced hyperosmolar hyperglycaemic state. *BMJ Case Rep*. 2021; 14: e241109.
- [21] Goldman JW, Mendenhall MA, Rettinger SR. Hyperglycemia associated with targeted oncologic treatment: mechanisms and management. *Oncologist* 2016; 21: 1326–1336.
- [22] Oyer DS, Shah A, Bettenhausen S. How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *J Support Oncol*. 2006; 4: 479–483.
- [23] Káplár M, Paragh Gy. Oral antidiabetics and cancer risk. [Orális antidiabetikumok és daganatkockázat.] *Diabetol Hung*. 2013; 21: 101–109. [Hungarian]
- [24] Wigmore SJ, Fearon KC, Sangster K, et al. Cytokine regulation of constitutive production of interleukin-8 and -6 by human pancreatic cancer cell lines and serum cytokine concentrations in patients with pancreatic cancer. *Int J Oncol*. 2002; 21: 881–886.
- [25] Wigmore SJ, Fearon KC, Maingay JP, et al. Effect of interleukin-2 on peripheral blood mononuclear cell cytokine production and the hepatic acute phase protein response. *Clin Immunol*. 2002; 104: 174–182.
- [26] Saghizadeh M, Ong JM, Garvey WT, et al. The expression of TNF alpha by human muscle. Relationship to insulin resistance. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1111–1116.
- [27] Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin resistance and cancer risk: an overview of the pathogenetic mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012; 2012: 789174.
- [28] Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6: a009191.
- [29] Smith U, Gale EA. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; 52: 1699–1708.
- [30] Draznin B. Mitogenic action of insulin: friend, foe or 'frenemy'? *Diabetologia* 2010; 53: 229–233.
- [31] Zeng C, Li Y, Ma J, et al. Clinical/translational aspects of advanced glycation end-products. *Trends Endocrinol Metab*. 2019; 30: 959–973.
- [32] Kuzan A. Toxicity of advanced glycation end products (Review). *Biomed Rep*. 2021; 14: 46.
- [33] Dabrowski M, Szymanska-Garbacz E, Mischczyn Z, et al. Risk factors for cancer development in type 2 diabetes: a retrospective case-control study. *BMC Cancer* 2016; 16: 785.
- [34] Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, et al. The continuum of aging and age-related diseases: common mechanisms but different rates. *Front Med*. 2018; 5: 61.
- [35] Schwartz SS, Grant SF, Herman ME. Intersections and clinical translations of diabetes mellitus with cancer promotion, progression and prognosis. *Postgrad Med*. 2019; 131: 597–606.
- [36] Sciacca L, Vigneri R, Tumminia A, et al. Clinical and molecular mechanisms favoring cancer initiation and progression in diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23: 808–815.
- [37] Hua H, Kong Q, Yin J, et al. Insulin-like growth factor receptor signaling in tumorigenesis and drug resistance: a challenge for cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2020; 13: 64.
- [38] Vasas P, Winslet MC, Shi YY. The role of insulin-like growth factors (IGF) in cell division processes and in malignancy. [Az inzulinszerű növekedési faktor (IGF) szerepe a sejtsztódási folyamatokban és a daganatokban.] *Orv Hetil*. 2009; 150: 2308–2312. [Hungarian]
- [39] Kopper L, Tímár J, Becságh P, et al. Targeted diagnosis and targeted therapy in oncology 4. [Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 4.] *Semmelweis Kiadó, Budapest*, 2015; p. 100, 183. [Hungarian]
- [40] Wu PK, Becker A, Park JI. Growth inhibitory signaling of the Raf/MEK/ERK pathway. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 5436.
- [41] Sebestyén A, Hujber Z, Jeney A, et al. Tumormetabolism. [Tumormetabolizmus.] *Klin Onkol*. 2016; 3: 51–58. [Hungarian]
- [42] Yun CW, Lee SH. The roles of autophagy in cancer. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 3466.
- [43] Galluzzi L, Baehrecke EH, Ballabio A, et al. Molecular definitions of autophagy and related processes. *EMBO J*. 2017; 36: 1811–1836.
- [44] Korsse SE, Peppelenbosch MP, Veelen W. Targeting LKB1 signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835: 194–210.
- [45] Yue J, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 2346.
- [46] Xiao W, Wang J, Ou C, et al. Mutual interaction between YAP and c-Myc is critical for carcinogenesis in liver cancer. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013; 439: 167–172.
- [47] Dumaz N, Lebbé C. New perspectives on targeting RAF, MEK and ERK in melanoma. *Curr Opin Oncol*. 2021; 33: 120–126.
- [48] Malapelle U, Passiglia F, Cremolini C, et al. RAS as a positive predictive biomarker: focus on lung and colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 2021; 146: 74–83.
- [49] Hua H, Zhang H, Chen J, et al. Targeting Akt in cancer for precision therapy. *J Hematol Oncol*. 2021; 14: 128.
- [50] Qiu HY, Wang PF, Zhang M. A patent review of mTOR inhibitors for cancer therapy (2011–2020). *Expert Opin Ther Pat*. 2021; 31: 965–975.
- [51] Farkas K, Kolossváry E, Járari Z. Cilostazol improves the quality of life and lower-limb functional capacity also in diabetic patients. [A cilostazol diabeteses betegekben is javítja az életminőséget és az alsó végtagi funkcionális kapacitást.] *Orv Hetil*. 2020; 161: 1637–1645. [Hungarian]
- [52] Kiss E, Pápai Zs. Novel targeted therapeutic option in oncology: tropomyosin receptor tyrosine kinase inhibitors. [Új célzott terápiás lehetőség az onkológiában: tropomiozin receptor-tyrosin-kináz gátlók.] *Orv Hetil*. 2021; 162: 1362–1369. [Hungarian]

(Bánhegyi Róbert János dr.,
Gyula, Semmelweis u. 1., 5700
e-mail: dr.banhegyi.robert@gmail.com)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)