

# FRUKTÓZA-1,6-BISFOSFÁT ZVYŠUJE ÚČINNOST RAPAMYCINU V LÉČBĚ HEPATOCELULÁRNÍHO KARCINOMU: NOVÁ STUDIE



**MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.**  
Edukafarm, Praha

*Hepatocelulární karcinom je nejčastějším maligním tumorem postihujícím játra. V léčbě tohoto onkologického onemocnění se používá rapamycin, imunosupresivum, jež má i protinádorové účinky. Problémem je však toxicita rapamycinu, závislá na dávce. Proto se hledají látky, které by v kombinaci s rapamycinem umožňovaly snížení jeho dávek při zachování účinnosti. Látkou s tímto potenciálem je fruktóza-1,6-bisfosfát (FBP). V časopise *Oncology Reports* byly publikovány výsledky laboratorní studie, v níž byl testován účinek současného podávání rapamycinu a FBP na proliferaci buněk hepatocelulárního karcinomu.<sup>1</sup>*

## Rapamycin: problém toxicity

Protinádorové účinky imunosupresiva rapamycinu (označovaného také jako sirolimus) vůči buňkám některých maligních tumorů byly objeveny v roce 2002 a od té doby byly předmětem řady studií. Mechanismus účinku rapamycinu je založen na inhibičním působení na proteinovou kinázu mTOR. Enzym proteinová (serotonin/threoninová) kináza mTOR (mTOR = mammalian target of rapamycin) hraje významnou roli v buněčných procesech, jakými jsou buněčný růst, proliferace, přežívání buňky a angiogeneze. Hyperstimulace kaskády mTOR zvyšuje riziko nádorové přeměny prostřednictvím zvýšené translace mRNA kódující růstové faktory, regulátory buněčného cyklu, proteiny důležité pro přežití buňky a angiogenní faktory. Díky svému klíčovému postavení je tato kaskáda jednou z hlavních drah podílejících se na procesu kancerogeneze a její inhibice se stala důležitým cílem výzkumu onkologické léčby, zvláště u nádorů, u nichž se vyskytují aberace v dráze mTOR, způsobující její nadměrnou aktivaci. Rapamycin jako inhibitor mTOR brání přechodu buněk z fáze G1 buněčného cyklu do fáze S a tím navozuje zástavu buněčného cyklu nádorových buněk. Užívání rapamycinu v onkologii je omezeno jeho toxicitou vázanou na dávku; jde především o nauzeu, zvracení, anémii, hyperlipidémii,

kardiotoxicitu a nefrotoxicitu. Navíc se objevuje i rezistence nádorových buněk na monoterapii rapamycinem. Proto je předmětem výzkumu hledání kombinací rapamycinu s jinými látkami, které by umožnily snížení dávek rapamycinu a tím snížení jeho toxicity, aniž by tím byla redukována jeho účinnost.

## Vliv přidání fruktóza-1,6-bisfosfátu

V uvedené laboratorní studii byla zkoumána účinnost a toxicita rapamycinu v kombinaci s fruktóza-1,6-bisfosátem (FBP), látkou, která je meziproduktem glykolýzy a je léčebně využívána např. pro suplementaci fosforu. FBP má však i antioxidační a protizánětlivé účinky. Protože zánětlivý proces má v kancerogenezi svou prokázanou roli, autoři studie vycházeli z předpokladu, že přidání FBP k rapamycinu by mohlo přinést výraznější protinádorový účinek a mohlo by umožnit snížení dávky rapamycinu. Autoři testovali *in vitro* 72hodinové působení rapamycinu a FBP v monoterapii i vzájemné kombinaci na buňky hepatocelulárního karcinomu (HepG2). Výsledky ukázaly, že každá z obou látek (rapamycin i FBP) v monoterapii snižuje proliferaci nádorových buněk. Významným výsledkem studie je zjištění, že kombinace rapamycinu s FBP přinesla vyšší antiproliferativní účinnost vůči nádorovým buňkám než monoterapie oběma použitými látkami, a to i při malých dávkách rapamycinu, které se v monoterapii jeví jako subterapeutické. Z výsledků vyplývá možnost účinného antiproliferativního působení této kombinace na buňky hepatocelulárního karcinomu i při snížení dávek rapamycinu a tím i omezení jeho nežádoucích účinků.

## Závěr

Autoři se domnívají, že základ účinnosti této kombinace je především v jejím proapoptotickém působení na nádorové buňky. Významnou vlastností nádorových buněk je totiž snížená schopnost apoptózy a tím i jejich delší přežívání. V procesu apoptózy hraje důležitou roli prooxidativní působení tzv. látek reagujících s kyselinou tiobarbiturovou (TBARS), které patří mezi volné radikály. Kombinace rapamycin/FBP zvyšovala v nádorových buňkách produkci TBARS, zvyšovala tak intracelulární oxidativní stres a tím působila na nádorové buňky proapoptoticky, resp. antiproliferativně. Přidání fruktóza-1,6-bisfosfátu k rapamycinu vedlo ke zvýšenému zániku nádorových buněk a je podle autorů slibnou metodou, jak zvýšit účinnost a bezpečnost terapie hepatocelulárního karcinomu.

## Literatura

1. *Da Silva EF, Krause GC, Lima KG, et al. Rapamycin and fructose-1,6-bisphosphate reduce the HEPG2 cell proliferation via increase of free radicals and apoptosis. Oncology Reports 2016;36: 2647-2652.*