

BALOGH ZOLTÁN DR., SIRA LÍVIA DR., PARAGH GYÖRGY DR.

Debreceni Egyetem OEC, I. Belgyógyászati Klinika, Anyagcsere-Betegségek Tanszék, Debrecen

INKRETIN-MIMETIKUMOK ÉS DPP-4-GÁTLÓK ELŐNYEI A TUMORGENEZIS FÜGGVÉNYÉBEN

AZ EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK ALAPJÁN EGYÉRTELMŰ, HOGY BIZONYOS MALIGNUS DAGANATOK (PANKREÁSZ-, MÁJ-, VASTAGBÉL-, EMLŐ ÉS HÜGYÚTI TUMOROK) GYAKRABBAN FORDULNAK ELŐ 2-ES TÍPUSÚ CUKORBETEGEKBEN. EGYRE TÖBB ADAT SZÓL AMELLETT, HOGY AZ ANTIDIABETIKUS KEZELÉS IS HATÁSSAL VAN A 2-ES TÍPUSÚ DIABÉTESZHEZ TÁRSULÓ MALIGNUS DAGANATOKRA. A SZERZŐK ÁTTEKINTIK A LEGÚJABB ISMERETEKET AZ INKRETIN-MIMETIKUMOK ÉS DPP-4-GÁTLÓK LEHETSÉGES HATÁSAIT A TUMORGENEZIS FOLYAMATÁRA. A DPP-4 IGEN SZERTEÁGAZÓ FELADATOKAT LÁT EL, ÍGY HATÁSSAL VAN A SEJTSZAPORODÁS, SEJTDIFFERENCIÁLÓDÁS ÉS MALIGNUS TRANSZFORMÁCIÓ FOLYAMATÁRA, VALAMINT AZ IMMUNRENDSZER MŰKÖDÉSÉRE. TOVÁBBI VIZSGÁLATOK SZÜKSÉGESEK A DPP-4-GÁTLÓKNAK AZ IMMUNFUNKCIÓK ÉS A DAGANATBIOLÓGIA FOLYAMATÁRA GYAKOROLT HATÁSAINAK TISZTÁZÁSA ÉRDEKÉBEN.

Kulcsszavak: 2-es típusú diabetes mellitus, karcinogenezis, exenatid, liraglutid, DPP-4-gátlók

ROLE OF INCRETIN MIMETICS AND DPP-4 INHIBITORS REGARDING TUMORIGENESIS. EPIDEMIOLOGICAL STUDIES CLEARLY INDICATE THAT THE RISK OF SEVERAL TYPES OF CANCER (NAMELY PANCREAS, LIVER, COLORECTAL, BREAST AND URINARY TRACT) IS INCREASED IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS. INCREASING EVIDENCE ALSO SUPPORTS THE POSSIBILITY THAT GLUCOSE-LOWERING AGENTS PLAY A ROLE IN THE RELATIONSHIP BETWEEN TYPE 2 DIABETES AND MALIGNANT TUMORS. THE AUTHORS SUMMARIZE UP-TO-DATE KNOWLEDGE ABOUT INCRETIN MIMETIC DRUGS AND DIPEPTIDYL PEPTIDASE-4 (DPP-4) INHIBITORS REGARDING TUMORIGENESIS. DPP-4 HAS MANY DIVERSE FUNCTIONS, SUCH AS MODULATING CELL GROWTH, DIFFERENTIATION AND TRANSFORMATION AND IMMUNE FUNCTION. FURTHER RESEARCH IS NEEDED TO CLARIFY THE EFFECTOR MECHANISMS OF DPP-4 INHIBITORS ON IMMUNE FUNCTION AND TUMOUR BIOLOGY.

Keywords: type 2 diabetes, carcinogenesis, exenatide, liraglutide, DPP-4 inhibitors

A 2-es típusú diabetes mellitusban a pankreászrák 50%-kal, a vastagbélrák 30%-kal, az emlőrák 20%-kal gyakoribb az epidemiológiai adatok alapján, míg a prosztatarákot illetően ellentmondásos az irodalom (1). Egyes adatok szerint az endometrium-, primer hepatocelluláris-, tüdő-, veserák, férfiakban pedig a húgyhólyagrák is gyakoribb (2). 2-es típusú diabéteszben a daganatképződés három fő oka: a tartós hiperglikémia, az inzulin jelátvitel megváltozása, valamint az IGF-1 (insulin-like growth factor-1) jelátvitelének aktivációja (3, 4). A 2-es típusú diabéteszes betegek gondozása során a krónikus, így a

mikrovaszkuláris és makroangiopátiás szövődmények megelőzése és adekvát kezelése mellett fokozott onkológiai éberségre is szükség van (5). Egyúttal alapvetően fontos az antidiabetikus kezelés onkológiai biztonságosságának vizsgálata. 2-es típusú diabetes mellitusban az inkretinhatás jelentős mértékben csökkent. Ennek hátterében a GLP-1 (glükagon-like peptid-1) szekréciójának, valamint a GIP (glükóz-dependens inzulinotróp peptid) hatásának csökkenése mutatható ki. A GLP-1 in vivo féleletideje kevesebb, mint 2 perc, míg a GIP felezési ideje 7 perc. A GLP-1 tartós hatásának biztosítására a DPP-4 rezisztens GLP-1

receptor-agonista exenatid, a szintén DPP-4 rezisztens GLP-1 analóg liraglutid, valamint a DPP-4-enzimet reverzibilisen gátló „gliptinek” (házánkban jelenleg: sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin) alkalmasak. A DPP-4-gátlók az élettanhoz hasonló GLP-1- és GIP-szintet eredményeznek, míg az inkretinmimetikumok farmakológiai (a fiziológiánál jóval nagyobb) GLP-1-szintet biztosítanak (6, 7).

A GLP-1 vércukorfüggő módon fokozza étkezés után az inzulin-bioszintézist és -szekréciót, egyúttal az β -sejtek glükagonszekrécióját gátolva csökkenti a máj glükózleadását, lassítja a gyomorürülést, jóllakottság-érzést eredmé-

nyez a hypothalamusban, valamint állatkísérletekben a β -sejtek apoptózisát gátolva a működő β -sejtömeget megőrzi (7). A GLP-1 izolált egérszíven vazodilatátor hatású és véd az iszkémiát követő reperfüziós károsodással szemben (8), humán adatok még nem állnak e tekintetben rendelkezésünkre. A GLP-1 analógokkal és a GLP-1 receptor-agonistákkal ellentétben a DPP-4-gátlóknak nincs klinikailag jelentős hatása a gyomorürülésre, a jóllakottság-központra, valamint a testsúlyt nem csökkentik, hanem testsúly-semlegesnek tekinthetők. Per os alkalmazhatóságuk jóval kényelmesebb a betegek számára, ezért a közeljövőben várható igen nagymértékű elterjedésük a 2-es típusú diabétesz kezelésében (8). A DPP-4-gátlók a 2-es típusú diabétesz orális antidiabetikus kezelésének újabb lehetőségét nyújtják, szignifikáns hypoglikæmia veszélye nélkül, testsúly-semleges módon (6, 9).

Jóllehet igen ígéretes a 2-es típusú cukorbetegség orális antidiabetikus kezelését illetően a DPP-4-gátló gliptinek kiegészítő (leginkább másod-, illetve harmadvonalszintű) alkalmazása, azonban még nem állnak rendelkezésünkre a DPP-4-gátlókkal kapcsolatos kardiovaszkuláris keményvégpontú vizsgálati adatok. Ezen kívül tartós alkalmazásuk mellett kételyek is felmerülnek a (leginkább onkológiai és immunológiai) biztonságosságát illetően, ui. a nem tökéletesen szelektív DPP-4-gátlás miatt egyes növekedési faktorok, hormonok, neuropeptidok, citokinek lebontása csökkenhet (pl. growth hormon-releasing hormon, bradikinin, IL-2, -6, neuropeptid Y, peptid YY, RANTES, substance P, GLP-1 és -2, eotaxin, stromal cell-derived factor-1 α -t /SDF-1 α /). Mindezek szerepet játszhatnak a tumorsejtek növekedésének szabályozásában (10).

INKRETIN-MIMETIKUMOK

Az inkretin-analógok és GLP-1 receptor-agonisták rezisztensek a DPP-4-enzim proteolitikus hatásával szemben, valamint aktiválják a GLP-1 receptorokat.

EXENATID

Az exenatid 39 aminosavból álló szintetikus GLP-1 receptor-agonista, ame-

lyet naponta 2x5 μ g, majd tartósan napi 2x10 μ g dózisban alkalmazunk szubkután injekció formájában. Az exenatid kezelés a kedvező metabolikus hatások mellett előnyös a kardiovaszkuláris paraméterekre, így a vérnyomásra, a plazma lipidszintekre és csökkenti a C-reaktív protein szintjét. Alkalmazásakor 40-49%-ban képződik ellene antitest, azonban ez a gyakorlatban nem rontja kedvező anyagcsere- és tartós testsúlycsökkentő hatásait. A közeljövőben várható a heti egy alkalommal adandó exenatid LAR forgalomba kerülése (heti 0,8 mg vagy méginkább heti 2 mg dózisban) (11). A *Feng* és *munkatársai* által vizsgált MiaPaCa2 és Panc-1 pankreászrákos, MCF-7 és HER-18 emlőrákos humán sejtvonalakon azt találták, hogy a metformin és a rosiglitazon a sejtproliferációt gátolja, valamint fokozza az apoptózist, döntően az AKT/mTOR útvonalon. A magas inzulin- és plazma glükózsint az emlőrákban doxorubicin-rezisztenciát, a pankreászrákos sejtvonalban pedig gemcitabin kemo-rezisztenciát okoz. Ezzel szemben az exenatid nem volt közvetlen hatással a fenti tumorsejtekre (3).

LIRAGLUTID

A liraglutid acilált humán GLP-1 analóg, ami a palmitinsav-oldalláncának köszönhető albuminhoz kötődése miatt DPP-4 rezisztens. Erős önasszociációs készsége és heptamer-képzése miatt elnyújtott farmakológiai hatású, napi egyszeri szubkután injekció formájában alkalmazandó, napi 1,2 mg, illetve 1,8 mg dózisban, plazma felezési ideje közel 13 óra.

A liraglutid kezelés a rendkívül jól felépített LEAD 1-6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) vizsgálatokban igazolta kedvező metabolikus hatásait, egyúttal előnyös a kardiovaszkuláris paraméterekre, így a vérnyomásra, a plazma lipidszintekre és javítja a β -sejtek működését (12). Alkalmazásakor csak 4-13%-ban képződik ellene antitest, míg napi kétszeri exenatid esetén egyes adatok szerint 27-49%-os, heti egyszeri exenatid LAR esetén 74%-os az ellenanyag képződési arány (7). E különbség hátterében valószínűleg a humán GLP-1-gyel mutatott nagyfokú szerkezeti homológia (liraglutid esetén 97%-os, exenatid esetén 53%-os) áll (13). Azonban az antitestképződés itt

sem rontja a kedvező anyagcsere- és testsúlycsökkentő hatásokat.

A pajzsmirigy C-sejt hiperplázia és medulláris pajzsmirigy-karcinóma kérdésköre patkányokban és egerekben végzett állatkísérletes adatok kapcsán merült fel a liraglutiddal kapcsolatban, amelyet azonban a főemlősökön végzett vizsgálatok és a humán adatok nem igazoltak (14). Patkányokban gyakran fejlődik ki spontán, életkorfüggő noduláris C-sejt hiperplázia, egerekben ez jóval ritkább jelenség (15). Hím patkányokban csak a humán liraglutid adagnál nyolcszor magasabb plazmakoncentráció esetén észlelték a malignus C-sejtes karcinómák gyakoribb előfordulását (14). Jelen ismereteink szerint nincs emberben fokozott veszély ezzel kapcsolatosan, de a LEAD-vizsgálatokban is folyamatosan történt ilyen szempontból onkológiai ellenőrzés. A kalcitoninszint vizsgálatok egyértelműen igazolták azt, hogy jelen ismereteink szerint humán viszonylatban nem kell fokozott medulláris pajzsmirigyrák kockázattal számolni liraglutid kezelés alkalmazása során. Azonban a medulláris pajzsmirigy-tumorokra vonatkozó családi és egyéni anamnézis, illetve a multiplex endokrin neoplázia (MEN) 2 szindrómákra vonatkozó egyéni anamnézis jelentősége felértékelődik, pozitív anamnézis esetén kerülendő a liraglutid. A liraglutiddal történt vizsgálatok adatai szerint a kalcitoninszint 0,7 ng/ml körüli volt, ezzel szemben 10 ng/ml-es érték alatt nem igazolható medulláris rák. Csak jóval magasabb, 50 ng/ml, még inkább 100 ng/ml fölötti, nem-stimulált kalcitoninszint esetén valószínű a medulláris pajzsmirigyrák előfordulása (16).

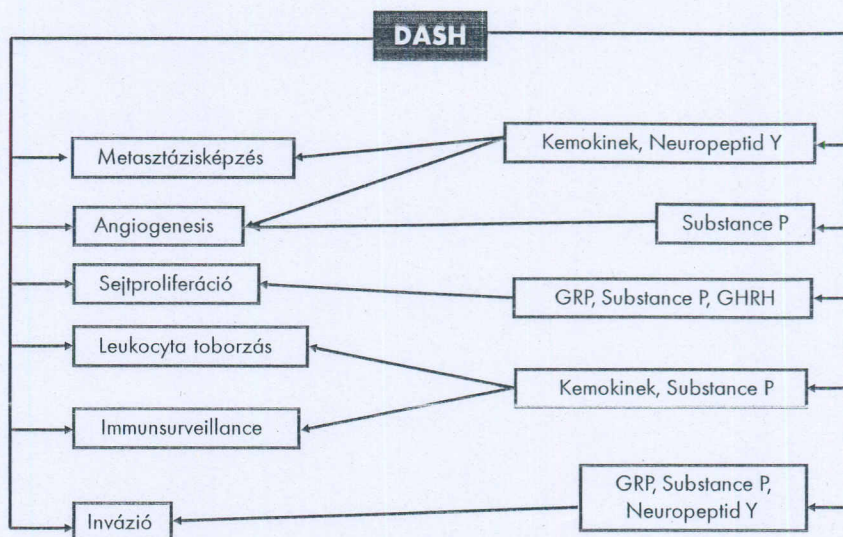
Az eddigi adatok szerint rágcsálókban leginkább a tartós, folyamatos GLP-1 receptor stimulálás eredményezhet C-sejt hiperpláziát (15). A heti egy alkalommal beadandó exenatid LAR-vizsgálatai során ezért fokozott figyelem irányul a medulláris pajzsmirigyrák kockázatára.

Az exenatid és a liraglutid alkalmazása második, esetleg harmadik antidiabetikumként javasolt, a 2-es típusú diabetes mellitus korai stádiumában. Előnyös hatásai: a β -sejtek inzulin-szekréciójának vércukorszinttől függő stimulálása, az α -sejtek glükagontermelésének vércukorszinttől függő

1. TÁBLÁZAT: A DPP-4 ISMERT SZUBSZTRÁTJAI

- **INKRETINEK ÉS GI HORMONOK:**
GLP-1 és GLP-2
(GLUCAGON-LIKE PEPTID 1 és 2)
GIP (GASTRIC INHIBITORY POLYPEPTIDE)
PACAP (PITUITARY ADENYLATE CYCLASE-ACTIVATING PEPTIDE)
- **NEUROPEPTIDEK:**
SUBSTANCE P
NEUROPEPTID Y
PEPTID YY
BÉTA-CASOMORFIN ÉS ENDOMORFIN
- **KEMOKINEK:**
STROMAL CELL-DERIVED FACTOR-A
EOTAXIN
CHEMOKINE LIGAND 5 (RANTES)
MACROPHAGE-DERIVED CHEMOKINE
MONOCYTE CHEMOTACTIC PROTEINEK (MCP) 1-3

1. ÁBRA: A DASH MOLEKULÁK LEHETSÉGES ONKOLÓGIAI SZEREPE



gátlása, minimális hypoglikæmia-ri-zikó melletti testsúlycsökkentő hatás, a β -sejtek működését megőrző termé-szetük (6, 12).

DPP-4-GÁTLÓK

A DPP-4-gátlók az élettanilag terme-lődő GLP-1 hatását állítják helyre az N-terminális két utolsó aminosav lehasításának gátlása útján, kedvező glikémiás hatásuk mellett testsúly-semlegesnek tekinthetők. Az emberi DPP-4-gén a 2. kromoszóma hosszú kar-ján, a 2q24.3 lokuszon található, 26 exont tartalmaz.

A dipeptidil-peptidáz (DPP)-4-enzim (EC 3.4.14.5) azonos a leukocita-dif-ferenciációs CD26 antigénnel, amely mind a plazma membránban, mind szolubilis formában megtalálható, ez utóbbiból hiányzik a transzmembrán és citoplazmatikus domén. Mindkét típus homodimerként fordul elő. Három alapvető feladatot látnak el a szervezetben:

- az N-terminális végről dipeptidek lehasításával biológiailag aktív molekulák proteolitikus bontása (általánosságban gátolják a bioak-tív molekulák aktivitását),
- adhézió az extracelluláris mátrix proteinekkel, így a kollagénnel és a fibronektinnel, valamint,
- ko-stimulátor hatásúak a T-limfociták aktivációjában – az antigénprezentáló sejtek felszínén levő caveolin-1-hez kötődik a DPP-4, ez fokozza a T-sejtek antigénre adott válaszát.

A DPP-4-nek számos szubsztátja is-mert: a GLP-1 és GIP mellett a GLP-2, a PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating peptide), valamint számos olyan neuropeptid és citokin, amelyek döntően az immunrendszer működésének, a sejtnövekedés- és differenciálódás szabályozásában vesznek részt (17) (1. táblázat).

Ezek az anyagok nagyrészt parakrin és autokrin módon hatnak, ezért a keringő plazmaszintjük nem tükrözi híven a biológiai aktivitásukat.

A DPP-4 mellett számos hasonló szer-kezetű és/vagy enzimatis aktivitású molekula ismert, amelyek sejt- és szö-vevetspecifikus megoszlást mutatnak. Ezt a multifunkcionális molekulacsoportot „Dipeptidyl peptidase-IV activity and/or structure homologues” (DASH) molekuláknak nevezik. Ide tartozik például a fibroblast activation protein-alpha (FAP- α), az intracelluláris lokalizációjú DPP-II, az agyban, herékben és aktivált limfocitákban leírt DPP-8 és a májban, szív- és vázizomzatban kimutatható DPP-9. A DPP-8-nak és a DPP-9-nek jelenleg még nem ismert a természetes szubsztátja (10). A DPP-4 aktivitás a DASH molekulák összaktivitásának kb. 70-95%-áért felelős a szérumban és számos szövetféleségben (17).

A DASH molekulák lehetséges onkoló-giai szerepét az 1. ábrán tüntettük fel sematikusan (18).

A DPP-4 a T-limfociták érésében, akti-válódásában, migrációjában és az antigén-prezentáló sejtekkel (APC) tör-tendő interakciójában részt vesz, vala-

mint a B-sejtek és NK (natural killer)-sejtek proliferációjában és aktiválásá-ban is fontos szerepet játszik. A vazodi-latátor hatású substance P lebontásá-nak gátlása vezet a DPP-4-gátlók (főleg a sitagliptin) alkalmazásakor észlelhető nasopharyngitis kialakulásá-hoz. A DPP-4 gátlása különböző mér-tékű immunszuppresszióhoz vezet, transzplantációs állatmodellekben kés-lelteti a graft kilökődését. A sitagliptin a hematopoetikus őssejt megtapadását és a beültetett pankreász szigetsejt-graft túlélését javítja egérmodellben. A DPP-4-gátlók ezen immunszuppresszív hatása a jövőben szerepet kaphat egyes autoimmun kórképek (rheuma-toid arthritis, psoriasis, colitis ulcerosa, sclerosis multiplex) kezelésében, vala-mint a szervtranszplantációban.

Azonban a tartós immunszuppresszió felelős lehet a DPP-4-gátlók alkalmazá-sa során gyakrabban észlelt légúti és húgyúti infekciók kialakulásáért, vala-mint a károsodott immunológiai surveil-lance („felügyelet”) fokozhatja a daga-natképződés veszélyét (17, 19, 20).

A DPP-4/CD26 jelentős, igen bonyolult szerepet játszhat a tumorbiológiában, amely egyaránt lehet markere a daga-nat klinikai viselkedésének (agresszivi-tásának, metastatizáló képességének), másrészt fontos szerepe lehet a daga-nat kialakulásában, döntően a tumor-sejteket körülvevő mikrokörnyezet mó-dosításával (21). Nem tekinthető álta-lánosságban pro- vagy antionkogén hatásúnak, jelentős szövetspecifitási különbségeket mutat (10). Az experi-

mentális adatok ellentmondásosak, azonban felmerül a DPP-4-gátlók alkalmazása mellett bizonyos malignus daganatok (colon-, bőr-, prosztata- és pankréászrák) fokozott rizikójának lehetősége. A kísérletes adatok interpretálása, a humán klinikumra vonatkoztatása igen nehéz. Ennek megválaszolására kellő statisztikai erejű kontrollált, humán klinikai vizsgálatokra lenne szükség, azonban ezidáig ezek az adatok még hiányoznak (14).

Az amerikai és európai gyógyszerhatóságok, valamint négy metaanalízis adatai állnak jelenleg rendelkezésünkre a humán alkalmazás onkológiai vonatkozásait illetően (19, 20, 22, 23, 24, 25). Az FDA beszámolóiban a sitagliptin alkalmazása mellett az experimentális adatok alapján várható típusú daganatok (főleg kolorektális, bőr- és prosztata-tumorok) minimális, de nem szignifikáns gyakoribbá válását észlelték (0,8 vs. 0,4%, 100 betegre vonatkoztatva) (22). Hasonlóan az EMEA beszámolóiban (19) is a sitagliptin minimális, de nem szignifikáns mértékben növelte a daganat előfordulását (1,8% vs. 1,3%), akárcsak a Williams–Herman-féle metaanalízisben (2,2% vs. 1,6%, 100 betegre vonatkoztatva) (24). A legújabb metaanalízisben a tumor-gyakoriság szintén nem változott szignifikánsan a sitagliptin mellett (a komparátor csoporttal szemben) (25).

Egyes adatok szerint DPP-4-gátlók szedése vagy a DPP-4-enzim hiánya növelheti az ACE-gátlók szedéséhez ritkán társuló angioödéma esélyét (26). Az EMEA beszámoló nem tesz említést a vildagliptin onkológiai vonatkozásairól. Kiemelendő, hogy a gliptinek onkológiai hatásairól jelenleg még nem áll rendelkezésünkre elegendő adat. A DPP-4-gátlókkal kapcsolatban tipikusan kevesebb, mint 1500 betegre vonatkozó adatok állnak rendelkezésre, és a daganatok incidenciája 1-1,5%/év közötti, így a becsült közel 15-20 daganat túl kevés a tumor-rizikó növekedésének megítélésére (17). Minden esetre a rendelkezésre álló adatok limitáltsága ellenére a légúti és húgyúti infekciók, valamint egyes daganatok gyakoribbá válásának tendenciája fokozott óvatosságra intenek.

A DPP-4/CD26 számos daganatfeleségben kóros mértékben expresszálódik, de fontos lehet a tumorképződés

és a metasztázis folyamatában is. Az egyes kemokinek N-terminális végéről dipeptideket lehasítva az extracelluláris nukleozid metabolizmusban szerepelhet az adenosin deamináz (ADA) ektoenzimhez kötődésben, és az extracelluláris mátrix kollagénjéhez és fibronectin-jéhez kapcsolódva.

A hatféle 2-es típusú plazminogén receptor közül csak a nagymértékben szializált (szénhidrátot kötött) Pg 2γ, Pg 2δ and Pg 2ε glikoformok kötődnek a DPP-4-hez, a szénhidrátlancaikon keresztül és indukálnak Ca²⁺ jelátvitelt az invazív 1-LN humán prosztata-tumor sejtvonalakban.

A DPP-4 (CD 26) egy 110 kDa molsúlyú, 2-es típusú transzmembrán glikoprotein, szerin-proteáz, ami dimerizálódik 220 kDa molsúlyú enzimmé. Számtalan helyen termelődik, elsősorban a prosztatában, májban, vesében, az exokrin mirigyek és a bélhámsejtek epithelsejtjeiben, az érfali endothelsejtjeiben és a T-limfocitákban. A keringő, szolubilis forma leginkább a T-sejtek és a máj-epithelsejtek sejtmembránjáról történő szekrécióval vagy leválásával (shedding) képződik. A nyugvó T- és NK-sejteken a CD26 expresszió minimális, azonban ezen sejtek aktivációja esetén szintje gyorsan megnő (27).

A DPP-4/CD26 expresszió fokozott agresszív T- és B-sejtes limfomák, valamint hajás sejt és krónikus limfoid leukémiák esetén, follikuláris és papilláris pajzsmirigyrákban, astrocitomákban és gasztrointesztinális stromális tumorokban (GIST) (18). Azonban bizonyos tumorok esetén felmerül a DPP-4 antionkogén hatásának lehetősége is, így prosztata-, kolorektális-, illetve veserák esetén, valamint inverz összefüggést írtak le az endometriumrák szövettani súlyosságára („grade”) és a CD26 expresszió között. Előrehaladott, metasztatizáló melanoma esetén leírták a CD26 hiányát is, akárcsak a nem-kissejtes tüdőrákos sejtvonalakban. Ezzel szemben leírták, hogy a DPP-4 kimutatható a tüdőkapillárisok felszínén, ahol a fibronectin receptoraként hatva szerepet játszhat az emlőrák (és egyéb malignus daganatok) tüdőáttéteinek kialakulásában (10). A DPP-4 Ewing-sarkómában fontos szabályozója a neuropeptid-Y (NPY)-indukálta angiogenezisnek. A csökkent DPP-4 aktivitás miatt a fokozott

GLP-1 és GLP-2 stimuláció a vékonybélben az intesztinális tumorok gyakoribbá válását eredményezheti.

A DPP-4/CD26 (idős egyéneknél gyakran fokozott) szializációja (a glikoziláció egyik típusa) gátolja a DPP-4 aktivitását, időskorban ezért általában alacsony a szérum/plazma DPP-4-enzim aktivitása (27). Extrém mértékű szializáció észlelhető HIV-pozitív, AIDS-ben szenvedő betegekben. A DPP-4 aktivitását egyéb tényezők is befolyásolják, így a ciklosporin-A csökkenti, az anti-TNF-α adalimumab növeli a DPP-4 aktivitását. Hipoxia esetén fokozódik az endothelsejtek DPP-4/CD26 expressziója.

A DPP-4 a második N-terminális pozícióban levő prolin (vagy ritkábban alanin) aminosav mellett egy dipeptidet lehasítva inaktiválja a szubsztátjátul szolgáló peptideket: citokinek, neuropeptidok, chemokinek, egyéb hormonok és szabályozó fehérjék mellett a GIP-et és a GLP-1-et, valamint a GLP-2-t. A GLP-2 közvetlen proonkogén hatású a kolonrák sejteire. A hasonló szerkezetű és/vagy aktivitású DASH proteinek közé tartozik a DPP-6, DPP-8, DPP-9, a fibroblast activation protein (FAP-α), a nyugvó sejt (quiescent cell) protein dipeptidáz (QPP), az attraktin, a DPP-4-β (ez utóbbi glikozilált monomer, DPP-4-szerű enzimaktivással, ami nem kötődik az adenosin-deaminázhoz). A FAP-α/seprase a DPP-4-hez hasonlóan a sejtmembránban található meg, míg a DPP-8 és DPP-9 citoplazmatikus, a DPP-11 lizoszomális elhelyezkedésű. Számos melanoma és szarkómasejt FAP-α pozitív, ami a tumorsejteket körülvevő mikrokörnyezet kialakításában fontos, az I. és III. típusú kollagénnel lép kölcsönhatásba (27). A FAP-α pro-onkogén hatásának tűnik, kollagénbontó és zselatináz aktivitással bír, az extracelluláris mátrixra hatva szerepe lehet a tumor inváziójában, a metasztázis képződésben és az angiogenezisben. A FAP-α-t a stromalis fibroblasztok, különböző epithelsejtes karcinómák (pankreász, tüdő, emlő, nyelőcső, gyomor és vastagbél) termelhetik, akárcsak a melanoma, cervix és agydaganatok (gliómák). A FAP-α a cervixrák lokális propagációjának korai markerének tekinthető. A FAP-α a DPP-4/CD26-tal heterodimert is képezhet (27, 28). Mind a DPP-4,

2. TÁBLÁZAT: A DPP-4 ÉS A FAP- α SZEREPE A KÜLÖNBÖZŐ MALIGNUS DAGANATOKBAN

DAGANAT TÍPUSA	DPP-4 VAGY FAP- α VALTOZÁSA	MEGJEGYZÉS
TÜDŐRÁK	DPP-4 \uparrow	
FOLLICULÁRIS PAJZSMIRIGYRÁK	DPP-4 \uparrow	
ENDOMETRIUMRÁK	DPP-4 \downarrow	A DIFFERENCIÁLTSÁGTÓL FÜGGŐ
COLON ADENOKARCINÓMA	DPP-4 \downarrow FAP- α \uparrow	A TUMOR PROGRESSZIÓJÁVAL TÁRSUL
GYOMORRÁK	FAP- α \uparrow	
DUKTÁLIS EMLŐRÁK	FAP- α \uparrow – DUCTÁLIS RÁK SEITJEIBEN FAP- α \uparrow – TUMOR STROMA SEITJEIBEN	A TUMOR PROGRESSZIÓJÁVAL TÁRSUL A BETEGEK JOBB TÚLÉLÉSÉVEL JÁR
CERVIXRÁK	FAP- α \uparrow	
MELANOMA	DPP-4 \downarrow ; FAP- α \downarrow FAP- α \uparrow	
EPITHELIÁLIS BŐRRÁK	FAP- α \uparrow	
GLIOMA	DPP-4 \uparrow ; \downarrow FAP- α \uparrow	A DIFFERENCIÁLTSÁGTÓL FÜGGŐ

mind a FAP- α expresszálódik a szarkómákban, valamint az emlő-, kolorektális és tüdőrák stromájában. Felnőttek normál (nem aktivált) fibroblasztjában a FAP- α nem termelődik (29).

A DPP-4 és a FAP- α eddig ismert szerepét a különböző malignus daganatokban a 2. táblázat tartalmazza (10). Ezen enzimek működésére a fehérjék és peptidek poszt-prolin hasítása jellemző. Minthogy ezen enzimek szerkezete nagymértékben hasonlít a DPP-4-hez, elvileg előfordulhat, hogy a DPP-4-gátló vegyületek (gliptinek) egyúttal egyéb DASH proteinek aktivitását is gátolják. A DPP-4-gátlók biztonságos alkalmazásának feltétele a szelektivitás. A jelenleg forgalomban levő DPP-4-gátló szerek közül leginkább DPP-4 szelektívnek a sitagliptin tekinthető, a vildagliptinnel és a saxagliptinnel összehasonlítva (30). A vildagliptin a DPP-4 mellett – jóval kisebb mértékben – a DPP-8 enzimhez is mutat némi affinitást (7). A sitagliptin DPP-4-szelektivitása (szemben a DPP-8/-9-cel) több mint 2600-szoros, míg a vildagliptiné 32-250-szeres (31). A gliptinek per os bevitelét követően a DPP-4-enzim aktivitása közel 100%-kal csökken 15-30 percen belül, és még 16 óra múlva is több mint 80%-kal gátolt a DPP-4-enzim aktivitása (31).

A sitagliptin preklinikai, állatkísérletes fázisában egy 2 éves karcinogénitási vizsgálatban hím és nőstény patkányokban egyaránt csak az emberek számára ajánlott dózis 60-szorosát meghaladó adagban növelte a májadenómák és -karcinómák együttes gyakoriságát, valamint a nőstény pat-

kányokban a májrák gyakoriságát. Azonban az emberek számára ajánlott dózis 20-szorosát meghaladó adagban sem növelte a májrák gyakoriságát a patkányokban. Egerekben még az előírt humán dózis 70-szeresét meghaladó adagban sem lett gyakoribb a májrák. A sitagliptin nem bizonyult mutagénnek Ames bakteriális mutagenitási assay, valamint kínai hörcsög petefészkek (Chinese hamster ovary-CHO) kromoszóma aberrációs assay alkalmazása során (19, 22). Vildagliptin és saxagliptin preklinikai vizsgálataiban majmokban és kutyákban dóziszfüggő módon nekrotikus bőrléziókat észleltek (32, 33). A Williams-Herman-féle metaanalízisben embereken napi 100 mg sitagliptin szedése esetén a kontakt dermatitisz és a bőrpír minimális mértékben gyakoribb előfordulását tapasztalták (25).

Ezt követően kezdték el a humán vizsgálatokat, majd került a humán terápiás fegyvertárba a sitagliptin, ezt követően Európában a vildagliptin, valamint legutóbb a saxagliptin.

A DPP-4 és a DPP-4-szerű peptidázok (DASH) gátlása a T-limfocitákra hatva akadályozza a tüdő- és szívtranszplantátum kilökődését. A hipoxia inducible factor-1 (HIF-1) oxigénhiány esetén génexpressziót fokozó transzkripciós faktor, ami hipoxia során jelentős mértékben serkenti a DPP-4 expresszióját, valamint a DPP-4 szubsztrátjai közül a stromal cell-derived factor-1 α -t (SDF-1 α), és a DPP-4 sejtfelszíni ligandját, az adenosin-deaminázt (ADA). Az SDF-1 α olyan kemokin, ami felelős a stem cell (őssejt) célzott vándorlásáért

és megtapadásáért. Az irodalom a hipoxiára adott válasznak, a sejt migrációknak és az extracelluláris mátrixszal történő interakcióknak fontos szerepet tulajdonít a DPP-4 és a tumor képződés közötti kapcsolatban (8). A sitagliptin egyes adatok szerint a pankreas duktális sejtek hiperpláziájához vezet, ami elméletileg akár a pankreasrák rizikójának növekedését vonhatja maga után. Ezt a felvetést jelenleg még nem lehet véglegesen lezárni.

ÖSSZEFOGLALÁS

KLINIKAI ONKOLÓGIAI ADATOK

Bár jelen ismereteink szerint általában az emberekben reálisan nem kell fokozott medulláris pajzsmirigyrák kockázattal számolni liraglutid kezelés során, azonban az FDA legújabb ajánlásának megfelelően a családi vagy egyéni anamnézisben előforduló medulláris pajzsmirigyrák, valamint multiplex endokrin neoplázia (MEN) 2-szindróma társulása esetén ellenjavallt a liraglutid (34). Felértékelődik az egyéni és családi onkológiai anamnézis.

Az FDA adatok (0,8% vs. 0,4%, 100 betegre vonatkoztatva), az EMEA adatok (1,8% vs. 1,3%), a Williams-Herman-metaanalízis (19 kettős vak vizsgálat, 10.246 beteg) (2,2% vs. 1,6%, 100 betegre vonatkoztatva) szerint a tumor gyakoriság nem változott szignifikáns mértékben sitagliptin mellett (19, 22, 25). Sitagliptint szedőkben a benignus lipoma és nőkben a méh leiomyoma némileg gyakoribb előfordulását észlelték (25). A vildagliptinnel és saxagliptinnel kapcsolatban hasonló adatok jelenleg még nem állnak rendelkezésre.

Az Amerikai Diabetes Társaság és az Amerikai Onkológiai Társaság 2010-ben publikált közös konszenzus-nyilatkozata szerint az inkretin-alapú készítmények humán onkológiai hatásait illetően jelenleg nincs kellő statisztikai erejű adat, ugyanis ezen új gyógyszereket nem alkalmazta eddig elegendő számú beteg kellően hosszú időn keresztül ahhoz, hogy a tumor-rizikóra gyakorolt hatásairól egyértelműen lehessen nyilatkozni (14).

Ennek ellenére bizonyos tumor- és infékcio-gyakoriság növekedése elméletileg megalapozott lehetőség a DPP-4-gátlókkal kapcsolatban (17, 23).

A fentiek mellett a DPP-4 gátlókkal a közeljövőben az alábbi vizsgálatok elvégzése is sürgető, az antidiabetikus kezelési palettán történő pontos helyük meghatározása érdekében:

1. hosszú távú biztonságossági vizsgálatok,
2. hosszú távú tolerabilitási vizsgálatok,
3. hosszú távú vizsgálatok a kardiovaszkuláris kemény végpontokat illetően,
4. közvetlen összehasonlításuk a GLP-1 receptor-agonistákkal,

5. a különböző DPP-4-gátlók közvetlen összehasonlítása,
 6. inzulinall kombinálhatóságuk vizsgálata,
 7. a β -sejtek működését tartósan megőrző képességük vizsgálata (35).
- A 4. pontban megjelölt vizsgálatok közül már megjelent, hogy egy 26 hetes tanulmányban mind a napi 1,2 mg, mind a napi 1,8 mg liraglutid kedvezőbb glikémiás hatású volt a napi 100 mg sitagliptinnél (36).

A napi 100 mg sitagliptin kardiovaszkuláris biztonságosságát vizsgálja közel 14.000, 50 év fölötti, korábban dokumentáltan kardiovaszkuláris betegségben szenvedő 2-es típusú cukorbetegben a jelenleg is zajló, TECOS- (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) tanulmány. Ennek adatai várhatóan meghatározzák majd a DPP-4-gátlók pontosabb helyét a tartós antidiabetikus kezelésben.

IRODALOM

1. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, et al. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 1160–1167.
2. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–1374.
3. Feng YH, Velazquez-Torres G, Gully C, et al. The impact of type 2 diabetes and antidiabetic drugs on cancer growth. *J Cell Mol Med* 2010. May 3. (Epub ahead of print)
4. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. Diabetes and cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2009; 16: 1103–1123.
5. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2754–2764.
6. Jermendy Gy, Winkler G. Inkretinhatáson alapuló antidiabetikus terápia cukorbetegségben. *Medicina Könyvkiadó Zrt*; Budapest: 2009.
7. Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl 1): S16–S29.
8. Lambair AM, Scharpe S, De Meester I. DPP4 inhibitors for diabetes – What next? *Biochem Pharmacol* 2008; 76: 1637–1643.
9. Gerő L. Inkretinek: a felfedezéstől a gyógyszerig. *Magy Belor Arch* 2007; 62: 99–107.
10. Kotackova L, Baláziová E, Sedo A. Expression pattern of dipeptidyl peptidase IV activity and/or structure homologues in cancer. *Folia Biologica (Praha)* 2009; 55: 77–84.
11. Gallwitz B. Benefit-risk assessment of exenatide in the therapy of type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 2010; 33: 87–100.
12. Winkler G, Jermendy Gy. Liraglutid – Az inkretinmimetikumok új képviselője. *Diabetol Hung* 2010; 18: 137–145.
13. White J. Efficacy and safety of incretin-based therapies: Clinical trial data. *J Am Pharm Assoc* 2009; 49 (Suppl 1): S30–S40.
14. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674–1685.
15. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: Evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33: 428–433.
16. Parks M, Rosebraugh C. Weighing risk and benefits of liraglutide – The FDA's review of a new antidiabetic therapy. *N Engl J Med* 2010; 362: 774–776.
17. Stulc T, Sedo A. Inhibition of multifunctional dipeptidyl peptidase-IV: Is there a risk of oncological and immunological adverse effects? *Diab Res Clin Pract* 2010; 88: 125–131.
18. Busek P, Malik R, Sedo A. Dipeptidyl peptidase-IV activity and/or structure homologues (DASH) and their substrates in cancer. *Int J Biochem Cell Biol* 2004; 36: 408–421.
19. European Public Assessment Report, Januvia – Scientific Discussion, Available from <http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/januvia/H-722-en6.pdf> (accessed 11. January 2009.)
20. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 194–206.
21. Sedo A, Stremenoja J, Busek P, et al. Dipeptidyl peptidase-IV and related molecules: markers of malignancy? *Expert Opin Med Diagn* 2008; 2: 677–689.
22. FDA Januvia Approval Package: Medical Review, Available from http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2006/021995s000_MedR.pdf (accessed 11. January 2009.)
23. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 16: CD006739.
24. Williams-Herman D, Round E, Swern AS, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in patients with type 2 diabetes: a pooled analysis. *BMC Endocr Disord* 2008; 8: 14.
25. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, et al. Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 7. doi:10.1186/1472-6823-10-7
26. Brown NJ, Byiers S, Carr D, et al. Dipeptidyl peptidase-IV inhibitor use associated with increased risk of ACE inhibitor-associated angioedema. *Hypertension* 2009; 54: 516–523.
27. Cordero OJ, Salgado FJ, Nogueira M. On the origin of serum CD26 and its altered concentration in cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 1723–1747.
28. Henry LR, Lee HO, Lee JS, et al. Clinical implications of fibroblast activation protein in patients with colon cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 1736–1741.
29. Dohi O, Ohtani H, Hatori M, et al. Histogenesis-specific expression of fibroblast activation protein and dipeptidyl-peptidase-IV in human bone and soft tissue tumours. *Histopathology* 2009; 55: 432–440.
30. Burkey BF, Hoffmann PK, Hassiepen U, et al. Adverse effects of dipeptidyl peptidases 8 and 9 inhibition in rodents revisited. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10: 1057–1061.
31. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 753–768.
32. European Medicines Agency (EMA): Galvus (vildagliptin) – European Public Assessment Report (EPAR) – Scientific Discussion [<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/galvus/H-771-en6.pdf>] website, 2007.
33. European Medicines Agency (EMA): Onglyza (saxagliptin) – European Public Assessment Report (EPAR) – CHMP Assessment Report [<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/onglyza/H-1039-en6.pdf>] website, 2009.
34. US Food and Drug Administration. Questions and answers – safety requirements for Victosa (liraglutide). <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm198543.htm>. Accessed August 9, 2010.
35. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events. *Best Practice Res Clin Endocrin Metab* 2009; 23: 487–498.
36. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al. 1860-LIRA-DPP-4 Study Group: Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447–1456. Erratum in: *Lancet* 2010; 376: 234.